РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 650 646**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/095 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
***A61K 9/20** (2006.01); **A61K 9/48** (2006.01); **A61K 31/015** (2006.01); **A61K 31/19** (2006.01); **A61K 31/095** (2006.01); **A61K 31/122** (2006.01); **A61K 47/00** (2006.01); **A61K 2121/00** (2006.01)*

(21)(22) Заявка: **2015115696, 26.09.2013**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.09.2013

Дата регистрации:
16.04.2018

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
27.09.2012 US 61/706,153

(43) Дата публикации заявки: **20.11.2016** Бюл. № **32**

(45) Опубликовано: **16.04.2018** Бюл. № **11**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **27.04.2015**

(86) Заявка PCT:
US 2013/061911 (26.09.2013)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2014/052583 (03.04.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
ОЗКАН Умут (US),
МАДЖЗУБ Джозеф (US),
МАЦИЧЕК Ральф (US),
ЧАКИР Исин (US),
ЧАБИ Серкан (US)

(73) Патентообладатель(и):
ДЗЕ ЧИЛДРЕН'З МЕДИКАЛ СЕНТЕР КОРПОРЕЙШН (US),
ДЗЕ ДЖЕНЕРАЛ ХОСПИТАЛ КОРПОРЕЙШН (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 20100240581 A1, 23.09.2010. US 20070160692 A1, 12.07.2007. RU 2346688 C2, 20.02.2009. В.Г. БЕЛИКОВ. Фармацевтическая химия, часть 1, М.: "Высшая школа", 1993.**

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой лекарственные формы для перорального введения человеку, страдающему предожирением, ожирением или патологическим ожирением, эффективные для стимулирования потери массы тела, снижения жира в организме или для стимулирования потери массы тела и снижения жира в организме, содержащие одно действующее вещество, которое представляет собой целастрол, в фармацевтически приемлемой для перорального введения лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблеток, капсул, растворов, суспензий, сиропов и леденцов, где целастрол присутствует в дозе от 0,005 мг до 1,0 мг на 1 кг массы тела человека. Группа изобретений позволяет стимулировать потерю веса и/или снизить жировую массу организма при предожирении, ожирении или патологическом ожирении человека в отсутствие системной

RU 2650646 C2
RU 2650646 C2

токсичности, вызывающей анорексию. 3 н. и 14 з.п. ф-лы, 24 ил., 1 табл., 8 пр.

RU 2650646 C2

RU 2650646 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 650 646**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/095 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
***A61K 9/20** (2006.01); **A61K 9/48** (2006.01); **A61K 31/015** (2006.01); **A61K 31/19** (2006.01); **A61K 31/095** (2006.01); **A61K 31/122** (2006.01); **A61K 47/00** (2006.01); **A61K 2121/00** (2006.01)*

(21)(22) Application: **2015115696, 26.09.2013**

(24) Effective date for property rights:
26.09.2013

Registration date:
16.04.2018

Priority:
(30) Convention priority:
27.09.2012 US 61/706,153

(43) Application published: **20.11.2016** Bull. № **32**

(45) Date of publication: **16.04.2018** Bull. № **11**

(85) Commencement of national phase: **27.04.2015**

(86) PCT application:
US 2013/061911 (26.09.2013)

(87) PCT publication:
WO 2014/052583 (03.04.2014)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
OZKAN Umut (US),
MADZHZUB Dzhozef (US),
MATSICHEK Ralf (US),
CHAKIR Isin (US),
CHABI Serkan (US)

(73) Proprietor(s):
DZE CHILDREN'Z MEDIKAL SENTER KORPOREJSHN (US),
DZE DZHENERAL KHOSPITAL KORPOREJSHN (US)

(54) COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF OBESITY AND METHODS OF USE THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: chemical-pharmaceutical industry.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the chemical-pharmaceutical industry and is a dosage form for oral administration to a human suffering from pre-obesity, obesity or morbid obesity, effective to stimulate body weight loss and reduce body fat, containing a single active substance, which is Celastrol, is a pharmaceutically acceptable dosage form for oral administration, consisting of tablets, capsules, solutions, suspensions, syrups and lozenges, with Celastrol content of 0.005 mg to 1.0 mg per 1 kg of human body weight.

EFFECT: group of inventions allows to stimulate weight loss and/or reduce the fat mass of the body at the pre-obesity, obesity or morbid obesity stages in the absence of systemic toxicity that causes anorexia.

17 cl, 24 dwg, 8 ex, 1 tbl

RU 2650646 C2

RU 2650646 C2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к области соединений, регулирующих ожирение, и способов их получения и применения.

Предпосылки создания изобретения

Ожирение представляет собой такое медицинское показание, при котором избыток жира накапливается в той мере, в какой это может оказать негативное влияние на здоровье, привести к снижению продолжительности жизни и/или увеличению проблем со здоровьем. Индекс массы тела (ИМТ), величина, которая позволяет сопоставить массу тела и рост, определяет людей, как имеющих избыточную массу тела (предожирение или избыточная масса), если их ИМТ составляет величину между 25 и 30 кг/м^2, и страдающих ожирением, когда величина превышает 30 кг/м^2. Ожирение является ведущей предотвратимой причиной смерти во всем мире, с возрастающей распространенностью среди взрослых и детей, и власти рассматривают его как одну из самых серьезных проблем общественного здравоохранения 21-го века.

Ожирение увеличивает риск многих физических и психических расстройств. Избыточная масса тела связана с различными заболеваниями, в частности, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом типа 2, синдромом обструктивного апноэ во сне, некоторыми видами рака и остеоартритом. Эти заболевания либо непосредственно вызваны ожирением или косвенно связаны посредством механизмов, имеющих общую причину, такую как неправильное питание и/или сидячий образ жизни. Одной из самых сильных причинно-следственных связей является связь с диабетом типа 2. Избыток жира в организме лежит в основе 64% случаев диабета у мужчин и 77% случаев у женщин. Увеличение жира в организме после ответа организма на инсулин потенциально приводит к резистентности к инсулину.

Ожирение чаще всего вызвано сочетанием избыточной потребляемой калорийности, отсутствия физической активности и генетической предрасположенности, хотя в нескольких случаях ожирение вызвано в первую очередь генами, эндокринными расстройствами, лекарственными средствами или психическими заболеваниями. С момента открытия лептина в 1994 году, были выяснены многие другие гормональные механизмы, которые участвуют в регуляции аппетита и приема пищи, характера накопления жировой ткани и развитии резистентности к инсулину, включающие грелин, инсулин, орексин, PYY 3-36, холецистокинин и адипонектин.

Адипокины являются медиаторами, продуцируемыми жировой тканью; полагают, что их действие направлено на модификацию многих, связанных с ожирением заболеваний. Лептин и грелин считаются взаимодополняющими в их влиянии на аппетит, при этом грелин, продуцируемый желудком, модулирует кратковременный контроль над аппетитом (т.е. принимать пищу, когда желудок пустой, и остановиться принимать пищу, когда желудок растягивается). Лептин вырабатывается жировой тканью, чтобы передать информацию о запасах отложенного жира в организме, и опосредует продолжительные контроли над аппетитом (то есть, есть больше, когда отложение жира является низким, и есть меньше, когда жировые отложения являются высокими). Хотя введение лептина может быть эффективным для небольшой части лиц, страдающих ожирением, у которых недостаточно лептина, большинство тучных людей, как считается, устойчивы к лептину и, как было установлено, имеют высокие уровни лептина. Эта устойчивость, как полагают, частично объясняет, почему введение лептина не продемонстрировало эффективности в подавлении аппетита у большинства людей, страдающих ожирением.

Хотя лептин и грелин вырабатываются на периферии, они контролируют аппетит

посредством их действия на центральную нервную систему. В частности, лептин и грелин и другие, связанные с аппетитом гормоны, действуют на гипоталамус, область головного мозга, центральную в регуляции приема пищи и расхода энергии. В гипоталамусе имеется несколько участков, которые вносят вклад в его роль в интеграции аппетита, при этом меланокортиновый путь является наиболее хорошо известным. Участок начинается с дугообразного ядра, области гипоталамуса, который имеет выходы к латеральной части гипоталамуса и вентромедиальной части гипоталамуса, центрам головного мозга потребления пищи и насыщения, соответственно.

Дугообразное ядро содержит две различные группы нейронов. Первая группа коэкспрессирует нейропептид Y (NPY) и агути-связанный пептид (AgRP) и проявляет стимулирующую способность по отношению к LH и ингибирующую способность по отношению к VMH. Вторая группа коэкспрессирует проопиомеланокортин (POMC) и кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) и проявляет стимулирующую способность по отношению к VMH и ингибирующую способность по отношению к LH. В результате, нейроны NPY/AgRP стимулируют потребление пищи и тормозят насыщение, в то время как нейроны POMC/CART стимулируют насыщение и тормозят потребление пищи. Обе группы нейронов дугообразного ядра частично регулируются лептином. Лептин ингибирует группу нейронов NPY/AgRP, в то же время стимулирует группу нейронов POMC/CART. Таким образом, недостаточность лептинового сигналинга, либо через дефицит лептина, либо через устойчивость к лептину, приводит к перееданию. Это может обусловливать некоторые генетические и приобретенные формы ожирения.

Диета и физическая нагрузка представляют собой основу для лечения ожирения. В дополнение к этой деятельности, или в случае несостоятельности, лекарственные средства от ожирения могут быть приняты для снижения аппетита или торможения всасывания жиров. В тяжелых случаях, осуществляют хирургическое вмешательство или помещают интрагастральный баллон для уменьшения объема желудка и/или длины кишечника, что приводит к более раннему насыщению и снижению способности поглощать питательные вещества из пищи. Поддержание этой потери массы зачастую оказывается трудным, и часто для этого требуется, чтобы выполнение физических упражнений и уменьшение калорийности пищи стало неотъемлемой частью образа жизни человека. Показатели эффективности при длительном поддержании потери массы с изменениями образа жизни оказываются низкими, составляя диапазон 2-20%.

Ограниченное количество лекарственных средств имеется в наличии для лечения ожирения. Опасения по поводу побочных эффектов убавили энтузиазм относительно подавляющих аппетит лекарственных средств, в частности, фенфлурамина, сибутрамина и фентермина, которые несли серьезные риски и были изъяты из продажи. Фентермин допущен только для кратковременного применения. Орлистат (Ксеникал) является лекарственным средством, которое блокирует всасывание содержащегося в пище жира и также допущен для более длительного применения. Однако он вызывает нежелательные побочные эффекты (жирный стул), и требует добавки жирорастворимых витаминов.

Хотя операция (например, шунтирование желудка) является последним средством для лечения ожирения, она может быть очень эффективной. Тем не менее, ее следует проводить в имеющем опыт хирургическом центре, потому что такие операции могут нести значительные риски, особенно в послеоперационном периоде. Согласованные рекомендации даются, чтобы ограничить хирургические методы лечения пациентов с патологическим ожирением (ИМТ>40, ИМТ>35 плюс сопутствующие заболевания или

ИМТ>30 с неконтролируемым диабетом).

Ряд лекарственных средств, применяемых для снижения массы тела, предоставляется местными аптеками, супермаркетами или магазинами здоровой еды. Еще больше вариантов можно найти в Интернете. Большинство из них не оказались эффективными, и некоторые из них могут быть опасными. В таблицу 1 (ниже) включены данные об общих лекарственных средствах для потери массы тела и данные исследования, которые демонстрируют их эффективность и безопасность.

Травяные экстракты часто являются неочищенными и содержат так много различных веществ, что их трудно оценить, если смесь в целом является эффективной, а тем более, что представляет собой эффективная доза. При наличии сотен или более различных соединений в смеси, более чем одно соединение может потребоваться для проявления активности, или одно соединение, ингибирующее активность другого соединения, так что источник и обработка исходного материала источника может привести к неактивному или даже опасному продукту.

Таблица 1
Эпизодические примеры продуктов для потери массы тела, Источники: Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), 2010; Всеобъемлющая база данных лекарственных средств природного происхождения, 2010

Продукт	Заявленные свойства	Эффективность	Безопасность
Версия Alli-OTC отпускаемого по рецепту лекарственного средства орлистата (Ксеникал)	Уменьшает всасывание жиров из пищи	Эффективная; потеря веса составляет, как правило, меньше по OTC в сравнении с предписанным лекарственным средством	Исследование FDA свидетельствует о повреждении печени
Померанец	Увеличивает количество затраченных калорий	Недостаточно достоверное доказательство, чтобы оценить	Возможно небезопасный
Хитозан	Блокирует всасывание жиров из пищи	Недостаточно достоверное доказательство, чтобы оценить	Возможно, безопасный
Хром	Увеличивает количество затраченных калорий, снижает аппетит и строит мышцы	Недостаточно достоверное доказательство, чтобы оценить	Скорее всего безопасный
Конъюгированная линолевая кислота (CLA)	Уменьшает жир в организме и строит мышцы (увеличивает мышечную массу)	Возможно эффективный	Возможно безопасный
Просвирник круглолистный (сердцелистный)	Снижает аппетит и увеличивает количество затраченных калорий	Недостаточно достоверное доказательство, чтобы оценить	Скорее всего небезопасный и запрещен FDA
Хвойник (эфедра)	Снижает аппетит	Возможно эффективный	Скорее всего небезопасный и запрещен FDA
Экстракт зеленого чая	Увеличивает количество затраченных калорий и метаболизм жира в организме и снижает аппетит	Недостаточно достоверное доказательство, чтобы оценить	Возможно безопасный
Гуаровая камедь	Блокирует всасывание жиров из пищи и повышает чувство сытости	Возможно неэффективный	Скорее всего безопасный
Худия	Снижает аппетит	Недостаточно достоверное доказательство, чтобы оценить	Недостаточно информации

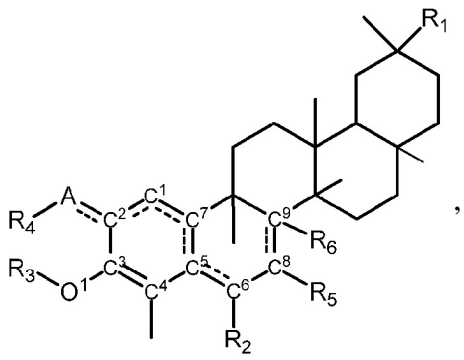
Поэтому, целью настоящего изобретения является предоставление безопасных, хорошо охарактеризованных и эффективных соединений для достижения потери массы тела, и способы их применения.

Другой целью настоящего изобретения является предоставление дозированных форм, таких как дозированная форма для перорального применения, для стимулирования потери массы тела, и способы их применения.

Сущность изобретения

Активные средства для стимуляции потери массы тела, а также составы, содержащие указанные активные средства, и способы их применения представлены в описании.

Примеры средств, способствующих потере массы тела, включают соединения, определенные формулой I



Формула I

где

пунктирные линии между A и C^2, C^1 и C^2,C^1 и C^7,C^7 и C^5, C^5 и C^6, и C^8 и C^9 указывают на то, что одинарная или двойная связь может присутствовать в зависимости от валентности;

R_1 представляет собой карбоновую кислоту (-COOH), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-CONHR_7$), третичный амид (например, $-CONR_7R_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), карбинол (например, $-CH_2OH$; $-CHR_7OH$, $-CR_7R_7OH$), простой эфир (например, $-OR_7$), сложный эфир (например, $-COOR_7$), спирт (-OH), тиол (-SH), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_2 представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, $-OR_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-NHCOR_7$), третичный амид (например, $-NR_7COR_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

A представляет собой азот или кислород, когда двойная связь присутствует между

A и C^2, или кислород или NR, когда одинарная связь присутствует между A и C^2, где группа R определена такой же, как R_1;

R_3 представляет собой водород, карбонильную группу (например, -COR_7) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_4 отсутствует, когда A представляет собой кислород, и двойная связь присутствует между A и C^2, представляет собой гидроксигруппу (-OH), когда A является азотом, и двойная связь присутствует между A и C^2, или представляет собой водород, карбонильную группу (например, -COR_7) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда A представляет собой кислород или NR, и одинарная связь присутствует между A и C^2; или

A представляет собой кислород или NR, одинарная связь присутствует между A и C^2, и R_3 и R_4, взятые вместе с A, C^2, C^3, и O^1, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира и карбоновой кислоты;

R_5 представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, -OR_7), тиоэфир (например, -SR_7), первичный амин (-NH_2), вторичный амин (например, -NHR_7), третичный амин (например, -NR_7R_7), первичный амид (например, -$CONH_2$), вторичный амид (например, -$NHCOR_7$), третичный амид (например, -NR_7COR_7), вторичный карбамат (например, -$OCONHR_7$; -$NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, -$OCONR_7R_7$; -NR_7COOR_7), мочевину (например, -$NHCONHR_7$; -NR_7CONHR_7; -$NHCONR_7R_7$, -$NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, -SOR_7), сульфонильную группу (например, -$SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_6 отсутствует, когда двойная связь присутствует между C^8 и C^9, представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, -OR_7), тиоэфир (например, -SR_7), первичный амин (-NH_2), вторичный амин (например, -NHR_7), третичный амин (например, -NR_7R_7), первичный амид (например, -$CONH_2$), вторичный амид (например,

-NHCOR$_7$), третичный амид (например, -NR$_7$COR$_7$), вторичный карбамат (например, -OCONHR$_7$; -NHCOOR$_7$), третичный карбамат (например, -OCONR$_7$R$_7$; -NR$_7$COOR$_7$), мочевину (например, -NHCONHR$_7$; -NR$_7$CONHR$_7$; -NHCONR$_7$R$_7$, -NR$_7$CONR$_7$R$_7$), сульфинильную группу (например, -SOR$_7$), сульфонильную группу (например, -SOOR$_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда одинарная связь присутствует между C^8 и C^9; или

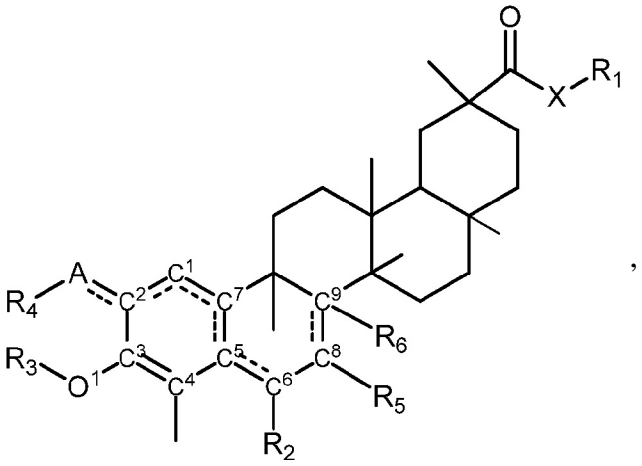
одинарная связь присутствует между C^8 и C^9, и R_5 и R_6, взятые вместе с C_8 и C_9, образуют циклопропил или эпоксидное кольцо; и

R_7, когда присутствует, представляет собой индивидуально для каждого случая алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство. В некоторых вариантах формулы I, двойная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, C^5 и C^6, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между C^1 и C^2, и C^7 и C^5. В других вариантах формулы I, двойная связь присутствует между C^1 и C^2, C^7 и C^5, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, и C^5 и C^6.

В конкретных вариантах формулы I, R_1 представляет собой карбоновую кислоту, сложный эфир или амид; R_2 представляет собой водород, простой эфир (-OR$_7$) или простой тиоэфир (-SR$_7$); и R_7 представляет собой C_1-C_{12}, более предпочтительно C_1-C_8 алкильную группу, необязательно замещенную от одного до трех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, амина, галогена, гидроксила, сложного эфира, амида и карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, средство, способствующее потере массы тела, представляет собой соединение, определенное формулой II



Формула II

где

пунктирные линии между A и C^2, C^1 и C^2,C^1 и C^7,C^7 и C^5, C^5 и C^6, и C^8 и C^9 указывают на то, что одинарная или двойная связь может присутствовать в зависимости от валентности;

X представляет собой -O-, -NR_7-, -S-, -SO- или -SO_2-;

R_1 представляет собой водород или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира и арила;

R_2 представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, -OR_7), тиоэфир (например, -SR_7), первичный амин (-NH_2), вторичный амин (например, -NHR_7), третичный амин (например, -NR_7R_7), первичный амид (например, -$CONH_2$), вторичный амид (например, -$NHCOR_7$), третичный амид (например, -NR_7COR_7), вторичный карбамат (например, -$OCONHR_7$; -$NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, -$OCONR_7R_7$; -NR_7COOR_7), мочевину (например, -$NHCONHR_7$; -NR_7CONHR_7; -$NHCONR_7R_7$, -$NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, -SOR_7), сульфонильную группу (например, -$SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

A представляет собой азот или кислород, когда двойная связь присутствует между A и C^2, или кислород или NR, когда одинарная связь присутствует между A и C^2;

R_3 представляет собой водород, карбонильную группу (например, -COR_7) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_4 отсутствует, когда A представляет собой кислород, и двойная связь присутствует между A и C^2; представляет собой гидроксигруппу (-OH), когда A является азотом, и двойная связь присутствует между A и C^2, или представляет собой водород, карбонильную группу (например, $-COR_7$) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда A представляет собой кислород или NR, и одинарная связь присутствует между A и C^2; или

A представляет собой кислород или азот, одинарная связь присутствует между A и C^2, и R_3 и R_4, взятые вместе с A, C^2, C^3 и O^1, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира и карбоновой кислоты;

R_5 представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, $-OR_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-NHCOR_7$), третичный амид (например, $-NR_7COR_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_6 отсутствует, когда двойная связь присутствует между C^8 и C^9, представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, $-OR_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-NHCOR_7$), третичный амид (например, $-NR_7COR_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого

эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда одинарная связь присутствует между C^8 и C^9; или

одинарная связь присутствует между C^8 и C^9, и R_5 и R_6, взятые вместе с C_8 и C_9, образуют циклопропил или эпоксидное кольцо; и

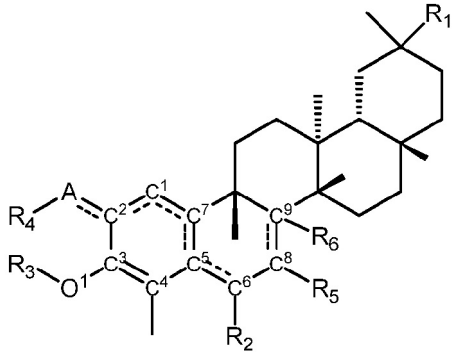
R_7, когда присутствует, представляет собой индивидуально для каждого случая алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

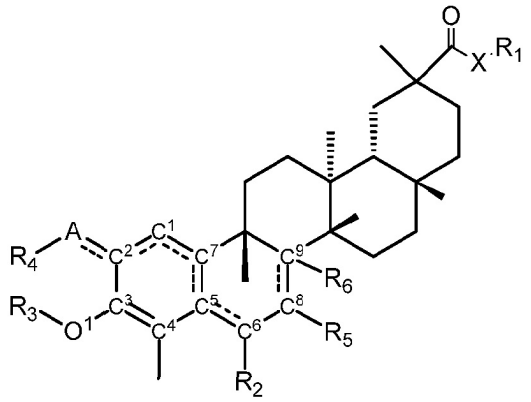
В некоторых вариантах формулы II, двойная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, C^5 и C^6, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между C^1 и C^2, и C^7 и C^5. В других вариантах формулы II, двойная связь присутствует между C^1 и C^2, C^7 и C^5, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, и C^5 и C^6.

В некоторых вариантах формулы II, X представляет собой O или $-NR_7-$; R_1 представляет собой водород или алкильную группу, необязательно замещенную от одного до трех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, амина, галогена, гидроксила, сложного эфира, амида и карбоновой кислоты; R_2 представляет собой водород, простой эфир ($-OR_7$) или простой тиоэфир ($-SR_7$); и R_7 представляет собой, индивидуально для каждого случая, C_1-C_{12}, более предпочтительно C_1-C_8 алкильную группу, необязательно замещенную от одного до трех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, амина, галогена, гидроксила, сложного эфира, амида и карбоновой кислоты.

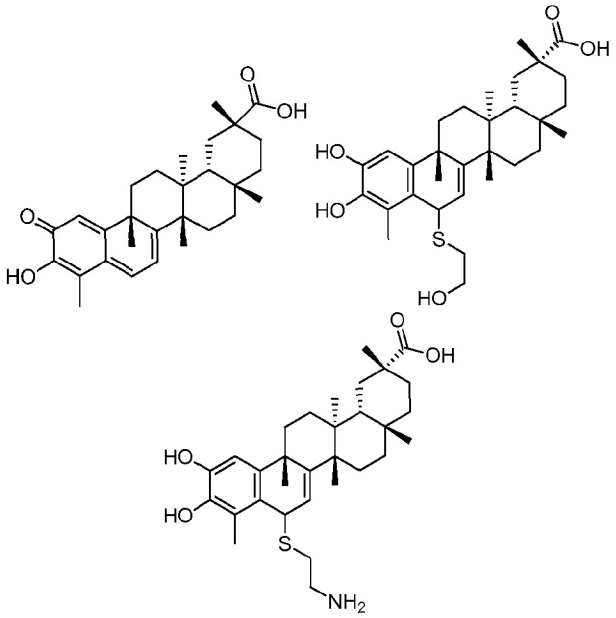
Описанные выше соединения могут иметь один или более хиральные центры и поэтому могут существовать в виде двух или более индивидуальных стереоизомеров. В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединения, представленные в описании, имеют следующую стереохимию:



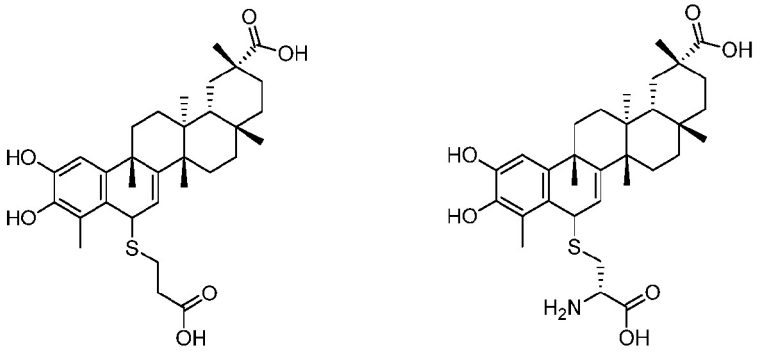
ИЛИ



В особых вариантах осуществления изобретения, средство, способствующее потере массы тела, представляет собой одно из следующих соединений:



Целастрол mCS1 mCS2



mCS3 mCS4

Кроме того, изобретение предоставляет фармацевтические составы, содержащие терапевтически эффективное количество средства, способствующего потере массы тела, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Фармацевтические составы могут быть введены для стимулирования потери массы тела на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента, снижения жира в организме на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента,

уменьшения потребления пищи на стадии предожирения, ожирения, патологического ожирения пациента, улучшения гомеостаза глюкозы на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента, или при наличии комбинаций указанных состояний.

В особых вариантах осуществления изобретения, средство, способствующее потере массы тела, совместно вводят с лептином или аналогом лептина, таким как r-metHuLeptin (A-100, Метрелептин®), полученным от компании Amylin Pharmaceuticals (San Diego, Ca1if.).

В некоторых случаях, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациенту в терапевтически эффективном количестве, чтобы вызвать потерю массы тела, предпочтительно в терапевтически эффективном количестве и времени введения, способствующих снижению массы тела или жира в организме по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 15%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 20% или выше.

В некоторых случаях, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве, чтобы уменьшить потребление пищи, аппетит или их сочетания, предпочтительно в терапевтически эффективном количестве, для снижения среднесуточного количества потребляемой пищи (в пересчете на калории) по меньшей мере на 15%, 17%, 20%, 22%, 25%, 28%, 30%, 32%, 35% или выше.

В некоторых случаях, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве, чтобы улучшить гомеостаз глюкозы, предпочтительно в терапевтически эффективном количестве для снижения средней концентрации глюкозы в плазме крови натощак по меньшей мере на 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%, 25% или выше. В случаях, где фармацевтические составы вводят для нормализации сахара в крови, составы предпочтительно вводят в количестве, эффективном для снижения уровней глюкозы до менее чем приблизительно 180 мг/дл. Составы могут быть совместно введены с другими антидиабетическими средствами, по необходимости, для улучшения гомеостаза глюкозы.

Краткое описание чертежей

Фигуры 1A-D иллюстрируют действие целастрола, вводимого внутрибрюшинно (i.p.), на потребление пищи, массу тела и уровни глюкозы в крови тучных мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров (HFD-вскормленные). Фигура 1A представляет собой график зависимости массы тела тучных HFD-вскормленных мышей (в граммах) как функция времени (дни), которых обрабатывали целастролом в различных дозах (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 10 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде кружков), 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде треугольников) и 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 1B представляет собой график зависимости процентного уменьшения массы тела HFD-вскормленных тучных мышей (в граммах) как функция времени (дни), которых обрабатывали целастролом в различных дозах (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 10 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде кружков), 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде

треугольников) и 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 1C представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень поглощения пищи (в граммах/день) HFD-вскормленными тучными мышами в течение курса обработки целастролом в различных дозах (слева направо, контроль растворителем, 10 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день, 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день и 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 1D представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень глюкозы в крови натощак при 6-часовом голодании (в мг/дл) HFD-вскормленных тучных мышей в конце двух недель обработки целастролом в различных дозах (слева направо, контроль растворителем, 10 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день, 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день и 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Во всех случаях, n=5 мышей на группу. *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001, в соответствии с параметрическим t-критерием Стьюдента. Результаты основаны на данных суточного потребления пищи, полученных в течение первых трех дней.

Фигуры 2A-2C иллюстрируют действие целастрола, вводимого внутрибрюшинно (i.p.), на потребление пищи, массу тела и уровни глюкозы в крови тощих мышей. Фигура 2A представляет график зависимости массы тела тощих мышей (в граммах) как функция времени (дни), которых обрабатывали целастролом в различных дозах (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде кружочков), 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде треугольников) и 500 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 2B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий потребление пищи (в граммах/день) тощими мышами в течение курса обработки целастролом в различных дозах (слева направо, контроль растворителем, 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день, 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день и 500 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 2C представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень глюкозы в крови натощак при 6-часовом голодании (в мг/дл) тощих мышей в конце двух недель обработки целастролом в различных дозах (слева направо, контроль растворителем, 10 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день, 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день и 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Во всех случаях, n=5 мышей на группу . *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001, в соответствии с параметрическим t-критерием Стьюдента.

Фигуры 3A-3C иллюстрируют действие целастрола, вводимого внутрибрюшинно (i.p.), на потребление пищи, массу тела и уровни глюкозы в крови мышей с дефицитом лептина (ob/ob). Фигура 3A представляет собой график зависимости массы тела мышей ob/ob (в граммах) как функция времени (дни), которых обрабатывали целастролом (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 100 мкг/кг целастрола в 25 мкл ДМСО i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 3B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий потребление пищи (в граммах/день) мышами ob/ob в течение курса обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 3C представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень глюкозы в крови натощак при 6-часовом голодании (в мг/дл) мышей ob/ob в конце двух недель обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Во всех случаях, n=5 мышей на группу . *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001, в соответствии с параметрическим t-критерием Стьюдента.

Фигуры 4A-4C иллюстрируют действие целастрола, вводимого внутрибрюшинно (i.p.), на потребление пищи, массу тела и уровни глюкозы в крови мышей с дефицитом

рецепторов лептина (db/db). Фигура 4A представляет собой график зависимости массы тела мышей db/db (в граммах) как функция времени (дни), которых обрабатывали целастролом (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 100 мкг/кг целастрола в 25 мкл ДМСО i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 4B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий потребление пищи (в граммах/день) мышами db/db в течение курса обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 4C представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень глюкозы в крови натощак при 6-часовом голодании (в мг/дл) мышей db/db в конце двух недель обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Во всех случаях, n=5 мышей на группу.

Фигуры 5A-5F иллюстрируют действие целастрола, вводимого перорально, на потребление пищи, массу тела и уровни глюкозы в крови HFD-вскормленных тучных мышей. Фигура 5A представляет собой график зависимости массы тела HFD-вскормленных тучных мышей (в граммах) как функция времени (дни), которых обрабатывали целастролом (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 5B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий потребление пищи (в граммах/день) HFD-вскормленными тучными мышами в течение курса обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день). Фигура 5C представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень глюкозы в крови натощак при 6-часовом голодании (в мг/дл) HFD-вскормленных тучных мышей в конце двух недель обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день). Фигура 5D представляет собой график зависимости массы тела тощих мышей (в граммах) как функция времени (дни), которых обрабатывали целастролом (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 5E представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий потребление пищи (в граммах/день) тощими мышами в течение курса обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день). Фигура 5F представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень глюкозы в крови натощак при 6-часовом голодании (в мг/дл) тощих мышей в конце двух недель обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день). Во всех случаях, n=5 мышей на группу. *, $p<0,05$; **, $p<0,01$; ***, $p<0,001$, в соответствии с параметрическим t-критерием Стьюдента.

Фигуры 6A-6D иллюстрируют действие целастрола, вводимого перорально, на потребление пищи, массу тела и уровни глюкозы в крови мышей ob/ob и db/db. Фигура 6A представляет собой график зависимости массы тела мышей ob/ob (в граммах) как функция времени (дни), которых обрабатывали целастролом (контроль растворителем (кривая с точками в виде треугольников), 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 6B представляет собой график зависимости массы тела мышей db/db (в граммах) как функция времени (дни), которых обрабатывали целастролом (контроль растворителем (кривая с точками в виде треугольников), 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 6C представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий

потребление пищи (в граммах/день) мышами ob/ob в течение курса обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день). Фигура 6D представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий потребление пищи (в граммах/день) мышами db/db в конце двух недель обработки целастролом (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, 10 мг/кг целастрола перорально один раз в день).

Фигуры 7A-7D иллюстрируют действие совместного введения лептина и целастрола на массу тела мышей и потребление ими пищи. Фигура 7A представляет собой график зависимости суммарного потребления пищи HFD-вскормленными тучными мышами (в граммах) как функция времени (часы) при обработке только целастролом, только лептином и целастролом и лептином в комбинации (контроль растворителем (ДМСО + физиологический раствор, кривая с точками в виде ромбов), только лептином (кривая с точками в виде квадратов), только целастролом (кривая с точками в виде треугольников), и обоими целастролом и лептином (кривая с точками в виде крестиков (-x-)). Фигура 7B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уменьшение потребления пищи, выраженное в процентах, как тощими мышами, так и HFD-вскормленными мышами через 6 часов после инъекции лептина (слева направо, тощие мыши без целастрола, тощие мыши с целастролом, HFD-вскормленные тучные мыши без целастрола и тучные мыши с целастролом). Фигура 7C представляет собой график зависимости суммарного потребления пищи тощими мышами (в граммах) как функция времени (часы) при обработке только целастролом, только лептином и целастролом и лептином в комбинации (контроль растворителем (ДМСО + физиологический раствор, кривая с точками в виде ромбов), только лептином (кривая с точками в виде квадратов), только целастролом (кривая с точками в виде треугольников) и обоими целастролом и лептином (кривая с точками в виде крестиков (-x-)). Фигура 7D представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий изменение массы тела (в граммах) в течение 24-часового периода как тощих, так и HFD-вскормленных тучных мышей при обработке только целастролом, только лептином и целастролом и лептином в комбинации (слева направо, тощие мыши с контролем растворителем (ДМСО + физиологический раствор), тощие мыши только с лептином, тощие мыши только с целастролом, тощие мыши, обработанные как целастролом, так и лептином, HFD-вскормленные тучные мыши с контролем растворителем (ДМСО + физиологический раствор), HFD-вскормленные тучные мыши только с лептином, HFD-вскормленные тучные мыши только с целастролом, HFD-вскормленные тучные мыши, обработанные как целастролом, так и лептином). Во всех случаях, n=3 мыши на группу.

Фигуры 8A-8D иллюстрируют способность целастрола избирательно уменьшать жировую массу (т.е. жир в организме) HFD-вскормленных тучных мышей. Фигура 8A представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий результаты измерения массы нежировых тканей (в граммах) HFD-вскормленных тучных мышей, полученные с использованием двухэмиссионной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), после двух недель обработки целастролом в различных его дозах (слева направо, контроль растворителем, 10 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день, 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день и 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 8B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий результаты измерения жировой массы (в граммах) HFD-вскормленных тучных мышей, полученные с использованием DEXA, после двух недель обработки целастролом в различных его дозах (слева направо, контроль растворителем, 10 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день, 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день и 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 8C представляет собой

столбчатый график, иллюстрирующий процентное содержание жира в организме HFD-вскормленных тучных мышей, измеренное с использованием DEXA, после двух недель обработки целастролом в различных его дозах (слева направо, контроль растворителем, 10 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день, 50 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день и 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 8D представляет собой график зависимости уровня лептина в плазме (в нг/мл), измеренного с использованием специфического для лептина набора ELISA, как функция времени (дни) обработки целастролом (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)).

Фигуры 9A-9D иллюстрируют действие целастрола на гомеостаз глюкозы у HFD-вскормленных тучных мышей. Фигура 9A представляет собой график зависимости уровня глюкозы в плазме крови HFD-вскормленных тучных мышей, подвергшихся тестированию на толерантность к глюкозе (GTT) на 7 день, как функция времени (минуты) после инъекции D-глюкозы (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 9B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий площадь под кривой (AUC, в мин мг/дл), для кривых на фигуре 9A как для контроля растворителем (левый столбик), так и целастрола (100 мкг/кг целастрола, правый столбик). Фигура 9C представляет собой график зависимости уровня глюкозы в плазме крови HFD-вскормленных тучных мышей, подвергшихся тестированию на толерантность к инсулину (ITT) на 7 день, как функция времени (минуты) после инъекции инсулина (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Фигура 9D представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий площадь под кривой (AUC, в мин мг/дл), для кривых на фигуре 9C как для контроля растворителем (левый столбик), так и целастрола (100 мкг/кг целастрола, правый столбик). Во всех случаях, n=5 мышей на группу. *, $p<0,05$; **, $p<0,01$; ***, $p<0,001$, в соответствии с параметрическим t-критерием Стьюдента.

Фигуры 10A-10C иллюстрируют действие введенного целастрола на экспрессию клетками печени мРНК ферментов глюконеогенеза у HFD-вскормленных тучных мышей, определенную количественным анализом ПЦР в конце 3-недельного введения i.p. целастрола (100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 10A представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень экспрессии клетками печени мРНК глюкозо-6-фосфатазы (G6pase, в произвольных единицах) у HFD-вскормленных тучных мышей после обработки целастролом в течение трех недель (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, введение целастрола). Фигура 10B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень экспрессии клетками печени мРНК фосфоенолпируват-карбоксикиназы (PEPCK, в произвольных единицах) у HFD-вскормленных тучных мышей после обработки целастролом в течение трех недель (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, введение целастрола). Фигура 10C представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень экспрессии клетками печени мРНК коактиватора 1-альфа гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC1a, в произвольных единицах), у HFD-вскормленных тучных мышей после обработки целастролом в течение трех недель (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, введение целастрола).

Фигуры 11A-11B иллюстрируют действие введенного целастрола на уровни аланинтрансаминазы (ALT) и аспартаттрансаминазы (AST) в сыворотке HFD-вскормленных тучных мышей, определенные методом ELISA, в конце 3-недельного i.p.

введения целастрола (100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 11A представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень ALT (ед./л) в сыворотке HFD-вскормленных тучных мышей после обработки целастролом в течение трех недель (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, введение целастрола). Фигура 11B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень AST (ед./л) у HFD-вскормленных тучных мышей после обработки целастролом в течение трех недель (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, введение целастрола). Во всех случаях, n=5 мышей на группу. *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001, в соответствии с параметрическим t-критерием Стьюдента.

Фигуры 12A-12B иллюстрируют действие введенного целастрола на уровни гормонов щитовидной железы трийодтирозина (T3) и тироксина (T4) у HFD-вскормленных тучных мышей в конце 3-недельного i.p. введения целастрола (100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день). Фигура 12A представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень T3 (нг/мл) в сыворотке HFD-вскормленных тучных мышей после обработки целастролом в течение трех недель (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, введение целастрола. Фигура 12B представляет собой столбчатый график, иллюстрирующий уровень T4 (нг/мл) в сыворотке HFD-вскормленных тучных мышей после обработки целастролом в течение трех недель (левый столбик, контроль растворителем; правый столбик, введение целастрола). Во всех случаях, n=5 мышей на группу. *, p<0,05; **, p<0,01; ***, p<0,001, в соответствии с параметрическим t-критерием Стьюдента.

Фигура 13 представляет собой график зависимости массы тела/исходной массы тела HFD-вскормленных тучных мышей как функция времени (дни) в течение обработки четырьмя различными производными целастрола, введенными в дозе 100 мкг/кг i.p. один раз в день (mCS1 (кривая с точками в виде ромбов), mCS2 (кривая с точками в виде квадратов), mCS3 (кривая с точками в виде треугольников) и mCS4 (кривая с точками в виде крестиков)).

Фигура 14 представляет собой график зависимости массы тела/исходной массы тела HFD-вскормленных тучных мышей как функция времени (дни) в течение обработки целастролом (контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов)). Лептин вводили совместно, начиная с 17 дня обработки целастролом, с увеличивающимися дозами (1 мг/кг, 2 мг/кг и 4 мг/кг), как показано с помощью черты, внесенной выше x-оси графика.

Фигура 15 представляет собой график зависимости средней массы тела (в граммах) четырех мышей C57BL/6 (мыши, получающие стандартный корм чау (Chow), и контроль растворителем (кривая с точками в виде ромбов), мыши, получающие стандартный корм чау и 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая с точками в виде квадратов), HFD-вскормленные мыши, получающие контроль в виде растворителя (кривая с точками в виде треугольников), и HFD-вскормленные мыши, получающие 100 мкг/кг целастрола i.p. один раз в день (кривая в виде крестиков)) как функция времени (дни) в течение обработки. У HFD-вскормленных мышей, получающих контроль в виде растворителя, развивалось ожирение, в то время как у других групп мышей не развивалось.

Фигуры 16A и 16B представляют собой графики, иллюстрирующие движение в x (фигура 16A) и y (фигура 16B) направлениях в амбулаторных условиях для контрольной группы и группы с введенным целастролом во время ночных и дневных циклов. Токсичность оценивали с использованием комплексной системы мониторного наблюдения за лабораторными животными компании Columbus Instruments.

Двигательную активность животных измеряли. Как видно на фигурах, единицы счета движения животных в x и y направлении в течение как ночных, так и дневных циклов существенно не различаются. Эти данные свидетельствуют о том, что мыши, обработанные лекарственным средством, не представляются вялыми, так что не заметно никаких признаков болезни и токсичности.

Подробное описание изобретения

I. Определения

“Аналог” и “производное” используются в описании взаимозаменяемо и относятся к соединению, которое содержит такое же пентациклическое ядро, как и родительское соединение, но отличается от родительского соединения порядком (природой) связи, отсутствием или присутствием одного или более атомов и/или групп атомов и их комбинацией. Производное может отличаться от родительского соединения, например, одним или более заместителями, присутствующими у пентациклического ядра, которые могут включать один или более атомы, функциональные группы или субструктуры. Производное также может отличаться от родительского соединения природой связи между атомами в пентациклическом ядре. В общем, можно представить, как образуется производное, по меньшей мере теоретически, из родительского соединения химическими и/или физическими способами. Например, производные целастрола включают соединения, имеющие один или более заместители, соединенные с пентациклическим ядром целастрола.

“Совместное введение”, в данном контексте, включает одновременное или последовательное введение. Соответствующий порядок последовательного введения по времени может быть выбран врачом, в соответствии с такими факторами, как природа заболевания пациента и состояние пациента.

“Фармацевтически приемлемые”, в данном контексте, относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые, являются, с медицинской точки зрения, подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с допустимым отношением польза/риск.

“Пролекарство”, в данном контексте, относится к фармакологическому веществу (лекарственному средству), которое вводят субъекту в неактивной (или значительно менее активной) форме. Пролекарство, однократно введенное, метаболизирует в организме (in vivo) до соединения, обладающего желаемой фармакологической активностью.

“Алкил”, в данном контексте, относится к радикалу насыщенных или ненасыщенных алифатических групп, включающих алкильные, алкенильные или алкинильные группы с прямой цепью, алкильные, алкенильные или алкинильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные, циклоалкенильные или циклоалкинильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные, циклоалкенильные или циклоалкинильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Если не указано иное, алкил с прямой цепью или разветвленной цепью содержит 30 или меньше атомов углерода в его основной цепи (например, C_1-C_{30} для прямой цепи, C_3-C_{30} для разветвленной цепи), более предпочтительно 20 или меньше атомов углерода, более предпочтительно 12 или меньше атомов углерода, и наиболее предпочтительно 8 или меньше атомов углерода. Аналогично, предпочтительные циклоалкилы содержат 3-10 атомов углерода в их циклической структуре, и более предпочтительно содержат 5, 6 или 7 углеродов в циклической структуре. Диапазоны, указанные выше, охватывают

все значения между минимальным значением и максимальным значением.

Термин “алкил” включает как “ненасыщенные алкилы”, так и “насыщенные алкилы”, последние из которых относятся к алкильным фрагментам, содержащим один или более заместители, заменяющие водород на один или более углероды углеводородной основной цепи. Такие заместители включают, но не ограничиваются ими, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамоил, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

Если число углеродов не оговорено, “низший алкил” в данном контексте означает алкильную группу, как определено выше, но содержащую от одного до десяти углеродов, более предпочтительно от одного до шести атомов углерода в его структуре основной цепи. Подобным образом, “низший алкенил” и “низший алкинил” имеют подобную длину цепей. Предпочтительными алкильными группами являются низшие алкилы.

Алкильные группы могут также содержать один или более гетероатомы в углеродной основной цепи. Предпочтительными гетероатомами, включенными в углеродную основную цепь, являются кислород, азот, сера и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения, алкильная группа содержит от одного до четырех гетероатомов.

“Алкенил” и “алкинил”, в данном контексте, относятся к ненасыщенным алифатическим группам, содержащим одну или более двойные или тройные связи, аналогичным по длине (например, C_2-C_{30}) и возможному замещению алкильных групп, описанных выше.

“Арил”, в данном контексте, относится к 5-, 6- и 7-членному ароматическому кольцу. Кольцо может быть карбоциклическим, гетероциклическим, конденсированной карбоциклической, конденсированной гетероциклической, бикарбоциклической или бигетероциклической кольцевой системой, необязательно замещенной галогенами, алкильными, алкенильными и алкинильными группами. В широком понимании, “Ar”, в данном контексте, включает 5-, 6- и 7-членные однокольцевые ароматические группы, которые могут включать от нуля до четырех гетероатомов, например, бензол, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и тому подобное. Указанные арильные группы, содержащие гетероатомы в кольцевой структуре, могут также называться как “гетероарил”, “арилгетероциклы” или “гетероароматические соединения”. Ароматическое кольцо может быть замещено в одном или более положениях в кольце такими заместителями, как описанные выше, например, галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматические или гетероароматические фрагменты, -CF3, -CN или тому подобное. Термин “Ar” также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклические кольца, у которых два или более углеродов являются общими для двух сопряженных колец (кольца являются “конденсированными кольцами”), где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами и/или гетероциклами. Примеры гетероциклического кольца включают, но не ограничиваются ими,

бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил и ксантенил.

“Алкиларил”, в данном контексте, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой (например, ароматической или гетероароматической группой).

“Гетероцикл” или “гетероциклический”, в данном контексте, относится к циклическому радикалу, присоединенному через углерод или азот кольца моноциклической или бициклической кольцевой системы, содержащей 3-10 кольцевых атомов, и предпочтительно 5-6 кольцевых атомов, состоящих из углерода и от одного до четырех гетероатомов, каждый выбранный из группы, состоящей из непероксидного кислорода, серы и N(Y), где Y отсутствует или представляет собой H, O, (C_{1-4}) алкил, фенил или бензил, и необязательно содержащему одну или более двойные или тройные связи, и необязательно замещенному одним или более заместителями. Термин “гетероцикл” также охватывает замещенные и незамещенные гетероарильные кольца. Примеры гетероциклического кольца включают, но не ограничиваются ими, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-b] тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил,

тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил и ксантенил.

"Гетероарил", в данном контексте, относится к моноциклическому ароматическому кольцу, содержащему пять или шесть кольцевых атомов, состоящих из углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, каждый выбранный из группы, состоящей из неперoксидного кислорода, серы и N(Y), где Y отсутствует или представляет собой H, O, (C_1-C_8) алкил, фенил или бензил. Неограниченные примеры гетероарильных групп включают фурил, имидазолил, триазолил, триазинил, оксазоил, изоксазоил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, пирролил, пиразинил, тетразолил, пиридил (или его N-оксид), тиенил, пиримидинил (или его N-оксид), индолил, изохинолил (или его N-оксид), хинолил (или его N-оксид) и тому подобное. Термин "гетероарил" может включать радикалы орто-конденсированного бициклического гетероцикла, состоящего приблизительно из от восьми до десяти кольцевых атомов, произведенных от них, в частности, бенз-производное или производное, в дополнение полученное путем сопряжения пропиленового, триметиленового или тетраметиленового дирадикала. Примерами гетероарила могут быть фурил, имидазолил, триазолил, триазинил, оксазоил, изоксазоил, тиазолил, изотиазолил, пираксолил, пирролил, пиразинил, тетразолил, пиридил (или его N-оксид), тиентил, пиримидинил (или его N-оксид), индолил, изохинолил (или его N-оксид), хинолил (или его N-оксид) и тому подобное.

"Галоген", в данном контексте, относится к фтору, хлору, брому или йоду.

Термин "замещенные" в данном контексте, относится ко всем допустимым заместителям соединений, представленных в описании. В самом широком смысле, допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, но не ограничиваются ими, галогены, гидроксильные группы или любые другие органические группировки (структуры), содержащие любое число атомов углерода, предпочтительно 1-14 атомов углерода, и необязательно включают один или более гетероатомы, такие как кислород, сера или азот, объединяющиеся в линейные, разветвленные или циклические структуры. Типичные заместители включают алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, фенил, замещенный фенил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, галоген, гидроксил, алкокси, замещенный алкокси, фенокси, замещенный фенокси, арокси, замещенный арокси, алкилтио, замещенный алкилтио, фенилтио, замещенный фенилтио, арилтио, замещенный арилтио, циано, изоциано, замещенный изоциано, карбонил, замещенный карбонил, карбоксил, замещенный карбоксил, амино, замещенный амино, амидо, замещенный амидо, сульфонил, замещенный сульфонил, сульфоновую кислоту, фосфорил, замещенный фосфорил, фосфонил, замещенный фосфонил, полиарил, замещенный полиарил, C_3-C_{20} циклические группы, замещенные C_3-C_{20} циклические группы, гетероциклические группы, замещенные гетероциклические группы, аминокислотные, пептидные и полипептидные группы.

Гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, представленных в описании, которые отвечают валентностям гетероатомов. Понятно, что "замещение" или "замещенный" включает подразумеваемое условие, что такое замещение находится в соответствии с

допустимой валентностью замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, т.е. соединения, которое спонтанно не претерпевает трансформацию, такую как перегруппировка, циклизация, элиминация и т.д.

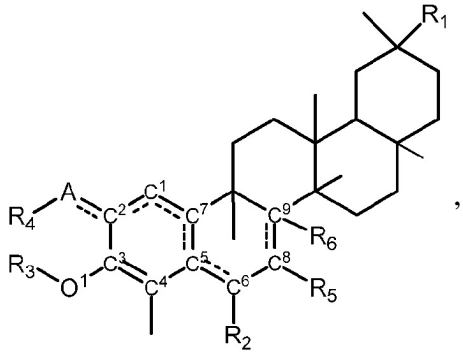
“Ожирение”, в данном контексте, относится к пациенту, имеющему индекс массы тела выше чем 30 кг/м^2. “Избыточная масса тела” и “предожирение”, в данном контексте, относятся к пациентам, имеющим индекс массы тела выше чем 25 кг/м^2. “Патологическое ожирение”, в данном контексте, относится к пациенту, имеющему индекс массы тела выше чем 40 кг/м^2, имеющему индекс массы тела выше чем 35 кг/м^2, в сочетании с одним или более сопутствующими заболеваниями, индекс массы тела выше чем 30 кг/м^2 в сочетании с неконтролируемым диабетом или их комбинации.

“Эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество”, в данном контексте, относится к количеству средства, способствующего потере массы тела, которое является эффективным для достижения потери массы тела на стадии предожирения, при ожирении или патологическом ожирении, для снижения жира в организме на стадии предожирения, при ожирении или патологическом ожирении, для уменьшения потребления пищи пациентом на стадии предожирения, при ожирении или патологическом ожирении, для улучшения гомеостаза глюкозы на стадии предожирения, при ожирении или патологическом ожирении, для предотвращения увеличения массы тела и/или предотвращения повышения индекса массы тела при норме, на стадии предожирения, при ожирении и патологическом ожирении или их комбинации.

II. Средства, способствующие потере массы тела

Пентациклические тритерпены, которые могут быть введены, чтобы способствовать потере массы тела, снижению жира в организме, уменьшению потребления пищи, улучшению гомеостаза глюкозы, или их комбинации, приведены в данном описании.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, средством, способствующим потере массы тела, является соединение, определенное формулой I



,

Формула I

где

пунктирные линии между A и C^2, C^1 и C^2,C^1 и C^7, C^7 и C^5, C^5 и C^6, и C^8 и C^9 указывают на то, что одинарная или двойная связь может присутствовать в зависимости от валентности;

R_1 представляет собой карбоновую кислоту (-COOH), первичный амид (например, -$CONH_2$), вторичный амид (например, -$CONHR_7$), третичный амид (например, -$CONR_7R_7$), вторичный карбамат (например, -$OCONHR_7$; -$NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, -$OCONR_7R_7$; -NR_7COOR_7), мочевину (например, -$NHCONHR_7$; -NR_7CONHR_7;

-NHCONR$_7$R$_7$, -NR$_7$CONR$_7$R$_7$), карбинол (например, -CH$_2$OH; -CHR$_7$OH, -CR$_7$R$_7$OH), простой эфир (например, -OR$_7$), сложный эфир (например, -COOR$_7$), спирт (-OH), тиол (-SH), первичный амин (-NH$_2$), вторичный амин (например, -NHR$_7$), третичный амин (например, -NR$_7$R$_7$), тиоэфир (например, -SR$_7$), сульфинильную группу (например, -SOR$_7$), сульфонильную группу (например, -SOOR$_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF$_3$; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF$_3$, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R$_2$ представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, -OR$_7$), тиоэфир (например, -SR$_7$), первичный амин (-NH$_2$), вторичный амин (например, -NHR$_7$), третичный амин (например, -NR$_7$R$_7$), первичный амид (например, -CONH$_2$), вторичный амид (например, -NHCOR$_7$), третичный амид (например, -NR$_7$COR$_7$), вторичный карбамат (например, -OCONHR$_7$; -NHCOOR$_7$), третичный карбамат (например, -OCONR$_7$R$_7$; -NR$_7$COOR$_7$), мочевину (например, -NHCONHR$_7$; -NR$_7$CONHR$_7$; -NHCONR$_7$R$_7$, -NR$_7$CONR$_7$R$_7$), сульфинильную группу (например, -SOR$_7$), сульфонильную группу (например, -SOOR$_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF$_3$; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF$_3$, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

A представляет собой азот или кислород, когда двойная связь присутствует между A и C^2, или кислород или NR, когда одинарная связь присутствует между A и C^2, где группа R определена такой же, как R$_1$;

R$_3$ представляет собой водород, карбонильную группу (например, -COR$_7$) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF$_3$, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R$_4$ отсутствует, когда A представляет собой кислород, и двойная связь присутствует между A и C^2, или представляет собой гидроксигруппу (-OH), когда A является азотом, и двойная связь присутствует между A и C^2, или представляет собой водород, карбонильную группу (например, -COR$_7$) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF$_3$, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда A представляет собой кислород или NR, и одинарная связь присутствует между A и C^2; или

A представляет собой кислород или NR, одинарная связь присутствует между A и C^2, и R_3 и R_4, взятые вместе с A, C^2, C^3, и O^1, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира и карбоновой кислоты;

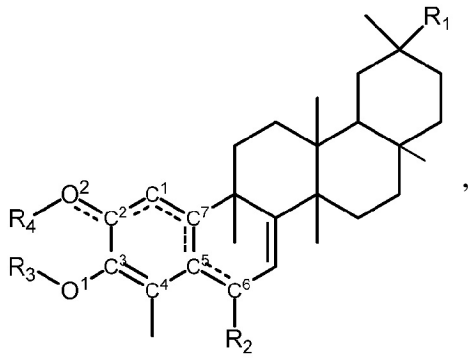
R_5 представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, $-OR_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-NHCOR_7$), третичный амид (например, $-NR_7COR_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_6 отсутствует, когда двойная связь присутствует между C^8 и C^9, представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, $-OR_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-NHCOR_7$), третичный амид (например, $-NR_7COR_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда одинарная связь присутствует между C^8 и C^9; или одинарная связь присутствует между C^8 и C^9, и R_5 и R_6, взятые вместе с C_8 и C_9, образуют циклопропил или эпоксидное кольцо; и

R_7, когда присутствует, представляет собой индивидуально для каждого случая алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

В конкретных вариантах формулы I, средством, способствующим потере массы тела, является соединение, определенное структурой, представленной ниже



где

пунктирные линии между O^2 и C^2, C^1 и C^2,C^1 и C^7,C^7 и C^5, и C^5 и C^6 указывают на то, что одинарная или двойная связь может присутствовать в зависимости от валентности;

R_1 представляет собой карбоновую кислоту (-COOH), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-CONHR_7$), третичный амид (например, $-CONR_7R_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), карбинол (например, $-CH_2OH$; $-CHR_7OH$, $-CR_7R_7OH$), простой эфир (например, $-OR_7$), сложный эфир (например, $-COOR_7$), спирт (-OH), тиол (-SH), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_2 представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, $-OR_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-NHCOR_7$), третичный амид (например, $-NR_7COR_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_3 представляет собой водород, карбонильную группу (например, $-COR_7$) или алкил,

циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_4 отсутствует, когда двойная связь присутствует между O^2 и C^2, или представляет собой водород, карбонильную группу (например, -COR_7) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда одинарная связь присутствует между O^2 и C^2; или

одинарная связь присутствует между O^2 и C^2, и R_3 и R_4, взятые вместе с O^2, C^2, C^3 и O^1, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира и карбоновой кислоты; и

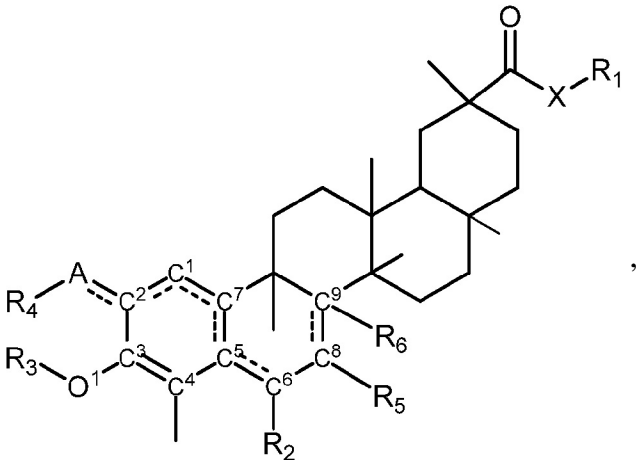
R_7, когда присутствует, представляет собой индивидуально для каждого случая алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

В некоторых вариантах формулы I, двойная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, C^5 и C^6, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между C^1 и C^2, и C^7 и C^5. В других вариантах формулы I, двойная связь присутствует между C^1 и C^2, C^7 и C^5, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, и C^5 и C^6.

В конкретных случаях формулы I, R_1 представляет собой карбоновую кислоту, сложный эфир или амид; R_2 представляет собой водород, простой эфир (-OR_7) или простой тиоэфир (-SR_7); и R_7 представляет собой C_1-C_{12}, более предпочтительно C_1-C_8 алкильную группу, необязательно замещенную от одного до трех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, амина, галогена, гидроксила, сложного эфира, амида и карбоновой кислоты.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, средством, способствующим потере массы тела, является соединение, определенное формулой II



Формула II

где

пунктирные линии между A и C^2, C^1 и C^2,C^1 и C^7,C^7 и C^5, C^5 и C^6, и C^8 и C^9 указывают на то, что одинарная или двойная связь может присутствовать в зависимости от валентности;

X представляет собой -O-, -NR_7-, -S-, -SO- или -SO_2-;

R_1 представляет собой водород или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира и арила;

R_2 представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, -OR_7), тиоэфир (например, -SR_7), первичный амин (-NH_2), вторичный амин (например, -NHR_7), третичный амин (например, -NR_7R_7), первичный амид (например, -$CONH_2$), вторичный амид (например, -$NHCOR_7$), третичный амид (например, -NR_7COR_7), вторичный карбамат (например, -$OCONHR_7$; -$NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, -$OCONR_7R_7$; -NR_7COOR_7), мочевину (например, -$NHCONHR_7$; -NR_7CONHR_7; -$NHCONR_7R_7$, -$NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, -SOR_7), сульфонильную группу (например, -$SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

A представляет собой азот или кислород, когда двойная связь присутствует между A и C^2, или кислород или NR, когда одинарная связь присутствует между A и C^2;

R_3 представляет собой водород, карбонильную группу (например, -COR_7) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_4 отсутствует, когда A представляет собой кислород, и двойная связь присутствует между A и C^2, представляет собой гидроксигруппу (-OH), когда A является азотом, и двойная связь присутствует между A и C^2, или представляет собой водород, карбонильную группу (например, $-COR_7$) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда A представляет собой кислород или NR, и одинарная связь присутствует между A и C^2; или

A представляет собой кислород или азот, одинарная связь присутствует между A и C^2, и R_3 и R_4, взятые вместе с A, C^2, C^3, и O^1, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира и карбоновой кислоты;

R_5 представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, $-OR_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-NHCOR_7$), третичный амид (например, $-NR_7COR_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_6 отсутствует, когда двойная связь присутствует между C^8 и C^9, представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, $-OR_7$), тиоэфир (например, $-SR_7$), первичный амин ($-NH_2$), вторичный амин (например, $-NHR_7$), третичный амин (например, $-NR_7R_7$), первичный амид (например, $-CONH_2$), вторичный амид (например, $-NHCOR_7$), третичный амид (например, $-NR_7COR_7$), вторичный карбамат (например, $-OCONHR_7$; $-NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, $-OCONR_7R_7$; $-NR_7COOR_7$), мочевину (например, $-NHCONHR_7$; $-NR_7CONHR_7$; $-NHCONR_7R_7$, $-NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, $-SOR_7$), сульфонильную группу (например, $-SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого

эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда одинарная связь присутствует между C^8 и C^9; или

одинарная связь присутствует между C^8 и C^9, и R_5 и R_6, взятые вместе с C_8 и C_9, образуют циклопропил или эпоксидное кольцо; и

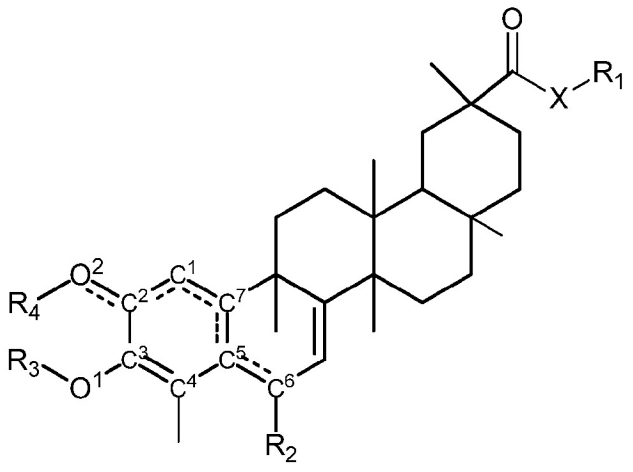
R_7, когда присутствует, представляет собой индивидуально для каждого случая алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителям, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

В некоторых вариантах формулы II, двойная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, C^5 и C^6, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между C^1 и C^2, и C^7 и C^5. В других вариантах формулы II, двойная связь присутствует между C^1 и C^2, C^7 и C^5, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, и C^5 и C^6.

В некоторых вариантах формулы II, X представляет собой O или $-NR_7-$; R_1 представляет собой водород или алкильную группу, необязательно замещенную от одного до трех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, амина, галогена, гидроксила, сложного эфира, амида и карбоновой кислоты; R_2 представляет собой водород, простой эфир ($-OR_7$) или простой тиоэфир ($-SR_7$); и R_7 представляет собой, индивидуально для каждого случая, C_1-C_{12}, более предпочтительно C_1-C_8 алкильную группу, необязательно замещенную от одного до трех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, амина, галогена, гидроксила, сложного эфира, амида и карбоновой кислоты.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, средством, способствующим потере массы тела, является соединение, определенное структурой, представленной ниже



,

где

пунктирные линии между O^2 и C^2, C^1 и C^2,C^1 и C^7,C^7 и C^5, и C^5 и C^6, указывают на то, что одинарная или двойная связь может присутствовать в зависимости от валентности;

X представляет собой -O-, -NR_7-, -S-, -SO- или -SO_2-;

R_1 представляет собой водород или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира и арила;

R_2 представляет собой водород; гидрокси (-OH), тиол (-SH), простой эфир (например, -OR_7), тиоэфир (например, -SR_7), первичный амин (-NH_2), вторичный амин (например, -NHR_7), третичный амин (например, -NR_7R_7), первичный амид (например, -$CONH_2$), вторичный амид (например, -$NHCOR_7$), третичный амид (например, -NR_7COR_7), вторичный карбамат (например, -$OCONHR_7$; -$NHCOOR_7$), третичный карбамат (например, -$OCONR_7R_7$; -NR_7COOR_7), мочевину (например, -$NHCONHR_7$; -NR_7CONHR_7; -$NHCONR_7R_7$, -$NR_7CONR_7R_7$), сульфинильную группу (например, -SOR_7), сульфонильную группу (например, -$SOOR_7$), сульфиновую группу, галоген, нитрил или CF_3; или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_3 представляет собой водород, карбонильную группу (например, -COR_7) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

R_4 отсутствует, когда двойная связь присутствует между O^2 и C^2, или представляет собой водород, карбонильную группу (например, -COR_7) или алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила, когда одинарная связь присутствует между O^2 и C^2; или

одинарная связь присутствует между O^2 и C^2, и R_3 и R_4, взятые вместе с O^2, C^2, C^3 и O^1, образуют 5-7-членное кольцо, необязательно замещенное от одного до четырех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира и карбоновой кислоты; и

R_7, когда присутствует, представляет собой индивидуально для каждого случая алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкиларил, алкенил, алкинил, арил или гетероарильную группу, необязательно замещенную от одного до пяти заместителями, индивидуально выбранными из алкила, циклопропила, простого циклобутилового

эфира, амина, галогена, гидроксила, простого эфира, нитрила, CF_3, сложного эфира, амида, мочевины, карбамата, тиоэфира, карбоновой кислоты и арила;

или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство.

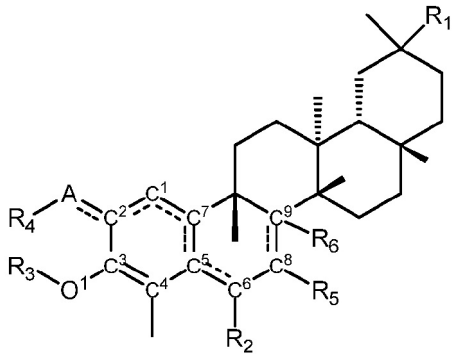
В некоторых вариантах формулы II, двойная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, C^5 и C^6, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между C^1 и C^2, и C^7 и C^5. В других вариантах формулы II, двойная связь присутствует между C^1 и C^2, C^7 и C^5, и C^8 и C^9, и одинарная связь присутствует между A и C^2, C^1 и C^7, и C^5 и C^6.

В некоторых вариантах формулы II, X представляет собой O или $-NR_7-$; R_1 представляет собой водород или алкильную группу, необязательно замещенную от одного до трех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, амина, галогена, гидроксила, сложного эфира, амида и карбоновой кислоты; R_2 представляет собой водород, простой эфир ($-OR_7$) или простой тиоэфир ($-SR_7$); и R_7 представляет собой, индивидуально для каждого случая, C_1-C_{12}, более предпочтительно C_1-C_8 алкильную группу, необязательно замещенную от одного до трех заместителями, индивидуально выбранными из алкила, амина, галогена, гидроксила, сложного эфира, амида и карбоновой кислоты.

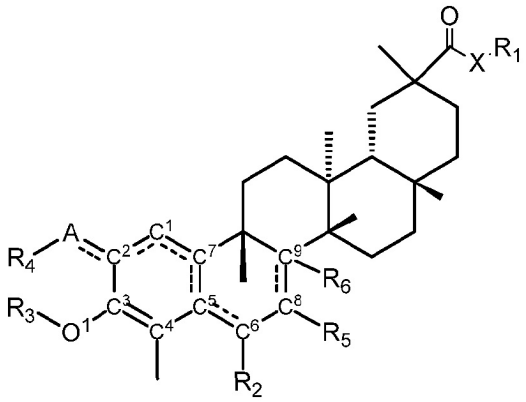
Средства, способствующие потере массы тела, могут иметь один или более хиральные центры, и таким образом, могут существовать в виде одного или более стереоизомеров. Такие стереоизомеры могут существовать в виде одного энантиомера, смеси энантиомеров, смеси диастереомеров или рацемической смеси.

В данном контексте, термин “стереоизомеры” относится к соединениям, состоящим из одинаковых атомов, имеющим одинаковую природу связей, но имеющим различное пространственное расположение атомов, которое не является взаимозаменяемым. Трехмерные структуры называют конфигурациями. В данном контексте, термин “энантиомеры” относится к двум стереоизомерам, которые не являются зеркальными отражениями друг друга. В данном контексте, термин “оптический изомер” является эквивалентным термину “энантиомер”. В данном контексте, термин “диастереомер” относится к двум диастереомерам, которые не являются зеркальным отражением, но и не совпадающими при наложении. Термины “рацемат”, “рацемическая смесь” или “рацемическая модификация” относятся к смеси равных частей энантиомеров. Термин “хиральный центр” относится к атому углерода, с которым связаны четыре разные группы. Выбор соответствующей хиральной колонки, элюента и условий, необходимых для осуществления разделения пары энантиомеров, хорошо известны любому специалисту в данной области техники при использовании стандартных методик (см., Jacques, J. et al., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc. 1981).

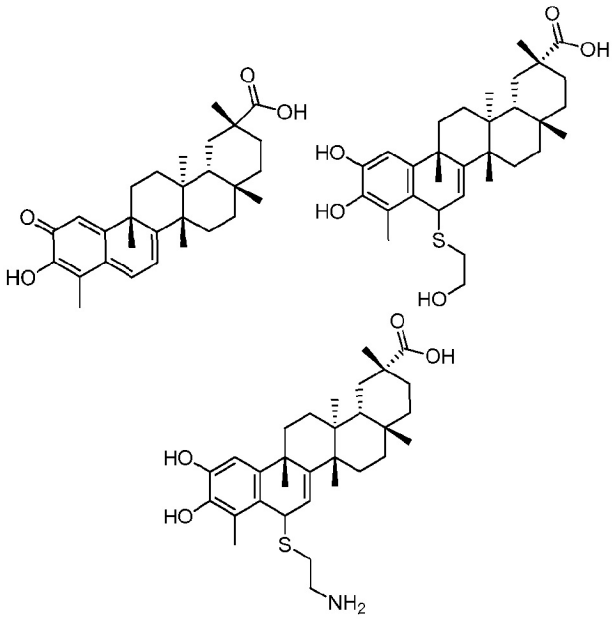
В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединения, представленные в описании, имеют следующую стереохимию:



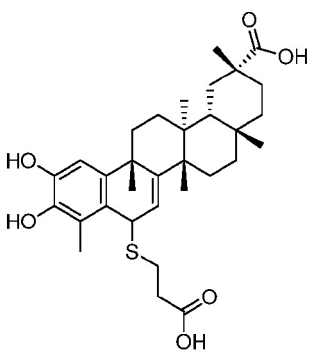
или



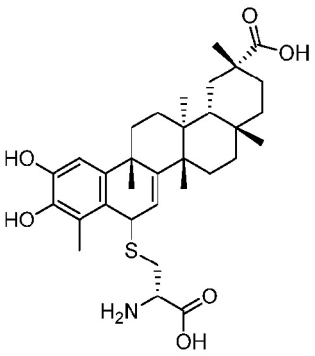
В конкретных случаях, средством, способствующим потере массы тела, является одно из следующих соединений:



Целастрол mCS1 mCS2



mCS3



mCS4

Средством, способствующим потере массы тела, может быть фармацевтически приемлемая соль любого из соединений, описанных выше. В некоторых случаях, получение соли соединения, описанного выше, может быть желательным, в связи с одним или более благоприятными физическими свойствами соли, такими как повышенная стабильность или желательные растворимость или профиль растворения.

Обычно, фармацевтически приемлемые соли могут быть получены путем реакции свободных кислотных или основных форм соединения, описанного выше, со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, в органическом растворителе или в смеси этих двух. Обычно, неводные среды, включающие простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются предпочтительными. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p.704; and “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use,” P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают такие, которые образованы из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, фтористоводородная, борная, фторборная, фосфорная, метафосфорная, азотная, угольная, сульфоновая и серная кислоты, и органических кислот, таких как уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, лимонная, этансульфоновая, фумаровая, глюконовая, гликолевая, изотионовая, молочная, лактобионовая, малеиновая, яблочная, метансульфоновая, трифторметансульфоновая, янтарная, толуолсульфоновая, винная и трифторуксусная кислоты.

Подходящие органические кислоты, обычно, включают, например, алифатические, циклоалифатические, ароматические, аралифатические, гетероциклические, карбоновые и сульфоновые группы органических кислот. Конкретные примеры подходящих солей органических кислот включают, ацетат, трифторацетат, формиат, пропионат, сукцинат, гликолят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, соли винной кислоты, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, пируват, аспартат, глутамат, бензоат, соли антраниловой кислоты, мезилат, стеарат, салицилат, п-гидроксибензоат, фенилацетат, манделат, эмбонат (памоат), метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, суфанилат, циклогексиламиносульфонат, соли альгиновой кислоты, соли β-гидроксимасляной кислоты, галактарат, галактуронат, адипат, альгинат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, додецилсульфат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гептаноат, гексаноат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, пальмитат, пектинат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, тиоцианат, тозилат и ундеканоат.

В некоторых случаях, фармацевтически приемлемая соль может включать соли

щелочных металлов, в том числе соли натрия и калия; соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция и магния; и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, например, четвертичные аммониевые соли. Соли, полученные из оснований, могут также быть образованы из таких оснований, которые образуют нетоксичные соли, включающие алюминиевые, аргининовые, бензатиновые, холиновые, диэтиламиновые, диоламиновые, глициновые, лизиновые, меглуминовые, оламиновые, трометаминовые и цинковые соли.

Органические соли могут быть образованы из вторичных, третичных или четвертичных аминов, таких как трометамин, диэтиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин) и прокаин. Основные азотсодержащие группы могут также быть кватернизированы реагентами, такими как низшие алкилгалогениды (C_1-C_6) (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие.

Средством, способствующим потере массы тела, может также быть фармацевтически приемлемое пролекарство любого из описанных выше соединений. Пролекарства представляют собой соединения, которые, когда метаболизируют in vivo, претерпевают превращение до соединений, обладающих желаемой фармацевтической активностью. Пролекарства могут быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в описанных выше соединениях “про-фрагментами”, как описано, например, в публикации H. Bundgaar, Design of Prodrugs (1985). Примеры пролекарств включают производные сложного эфира, простого эфира или амида описанных выше соединений, полиэтиленгликолевые производные описанных выше соединений, производные N-ациламина, дигидропиридиновые пиридиновые производные, аминосодержищие производные, конъюгированные с полипептидами, с производными 2-гидроксибензамида, производными карбамата, производными N-оксидов, которые биологически превращаются в активные амины, и производные оснований Манниха. Для дальнейшего обсуждения пролекарств, см., например, Rautio, J. et al. Nature Reviews Drug Discovery. 7:255-270 (2008).

A. Способы получения

Средства, способствующие потере массы тела, описанные выше, могут быть получены способами, известными в данной области техники. Типичные методики получения определенных активных средств описаны ниже. Приемлемый путь синтеза данного средства, способствующего потере массы тела, может быть выбран с учетом структуры соединения в целом настолько, насколько он соотносится с совместимостью функциональных групп, стратегиями защиты групп и присутствием лабильных связей. В дополнение к методологиям синтеза, описанным ниже, альтернативные реакции и стратегии, применяемые для получения креатиновых соединений, представленных в описании, являются известными в данной области техники. См., например, March, “Advanced Organic Chemistry,” 5th Edition, 2001, Wiley-Interscience Publication, New York).

Целастрол может быть получен из коммерческих источников или выделен из растений, например, Триптеригиума Вильфорда (Tripterygium wilfordii), способами, известными в данной области техники. См., например, Kutney, Can. J. Chem. 59:2677 (1981) и Zhang, W., et al., Acta Pharm. Sin. 21:592 (1986). Целастрол может служить в качестве подходящего исходного материала для соединений формулы I и формулы II.

В качестве примера, соединения формулы I, где R_1 представляет собой сложный эфир, могут быть получены взаимодействием целастрола с подходящим спиртом в присутствии кислотного или основного катализатора. Например, обработкой целастрола избытком этанола в присутствии кислотного катализатора можно получить соединения формулы I, где R_1 представляет собой сложный этиловый эфир (-$COOR_5$). Другие сложноэфирные производные могут быть аналогично получены с использованием соответствующих исходных спиртов. Аналогично, соединения формулы I, где R_1 представляет собой амид, могут быть получены путем взаимодействия целастрола с подходящим амином при стандартных условиях образования амидной связи (например, в присутствии карбодиимидного дегидратирующего реагента, такого как N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIC) или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), и основания, такого как DMAP или триэтиламин).

Соединения формулы I, где R_2 отличается от водорода, могут быть получены с использованием реакции типа реакции Михаэля. Например, соединения формулы I, где R_2 представляет собой тиоэфир, могут быть получены путем взаимодействия целастрола с подходящим нуклеофильным тиолом.

III. Фармацевтические составы

Фармацевтические составы предоставлены, содержащие терапевтически эффективное количество средства, способствующего потере массы тела, представленного в описании, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Типичные эксципиенты включают растворители, разбавители, pH-модифицирующие средства, консерванты, антиоксиданты, суспендирующие средства, увлажняющие средства, модификаторы вязкости, вещества, регулирующие тоничность, стабилизирующие средства и их комбинации. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты предпочтительно выбирают из материалов, которые обычно признаются как безопасные (GRAS), и могут быть введены индивидууму, не вызывая нежелательные биологические побочные эффекты или неблагоприятные взаимодействия.

A. Дополнительные терапевтические средства

В некоторых случаях, фармацевтический состав может также содержать одно или более дополнительные активные средства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтические составы, кроме того, содержат лептин, аналог лептина или их комбинации.

Лептин представляет собой пептидный гормон, который служит в качестве афферентного сигнала, передающегося по петле обратной связи, регулируя потребление пищи и массу тела in vivo. Непроцессированный человеческий лептин синтезируется in vivo в виде белкового прогормона, состоящего из 167 аминокислот, 16 кДа. Непроцессированный лептин включает N-концевую сигнальную последовательность из 21 аминокислоты, которая отщепляется от остальной части полипептида с образованием зрелого, циркулирующего лептина (содержащего 146 аминокислот).

Термины “лептин” и “аналог лептина”, в данном контексте, охватывает существующий в природе человеческий лептин, существующий в природе лептин, продуцируемый видами, отличными от человека, такими как мышь или крыса, рекомбинантный продуцируемый зрелый лептин, такой как метрелептин (т.е. рекомбинантный метионил-лептин человека или r-metHuLeptin, который представляет собой аналог лептина, состоящего из 147 аминокислот, полученный генноинженерным

способом при добавлении метионина к N-концевой аминокислоте зрелого, циркулирующего лептина человека, состоящего из 146-аминокислот), а также фрагменты лептина, варианты лептина, лептин-слитые белки и другие его производные, известные в данной области техники, которые обладают биологической активностью.

Примеры аналогов и производных лептина включают такие, которые описаны в Международных патентных публикациях №№ WO 96/05309, WO 96/40912; WO 97/06816, WO 00/20872, WO 97/18833, WO 97/38014, WO 98/08512, WO 98/12224, WO 98/28427, WO 98/46257, WO 98/55139, WO 00/09165, WO 00/47741, WO 2004/039832, WO 97/02004, и WO 00/21574; Международных патентных заявках №№ PCT/US96/22308 и PCT/US96/01471; патентах США №№ 5521283, 5532336, 5552524, 5552523, 5552522, 5935810, 6001968, 6429290, 6350730, 6936439, 6420339, 6541033, 7112659, 7183254 и 7208577, и патентных публикациях США №№ 2005/0176107, 2005/0163799. Примеры вариантов лептина включают такие, у которых аминокислота в положении 43 замещена Asp или Glu; в положении 48 замещена Ala; в положении 49 замещена Glu или отсутствует; в положении 75 замещена Ala; в положении 89 замещена Leu; в положении 93 замещена Asp или Glu; в положении 98 замещена Ala; в положении 117 замещена Ser, в положении 139 замещена Leu, в положении 167 замещена Ser, и любые комбинации указанных замещений.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтический состав включает r-metHuLeptin (A-100, МЕТРЕЛЕПТИН®), предоставляемый компаний Amylin Pharmaceuticals (San Diego, Ca1if.).

Фармацевтические составы могут также включать один или более витамины, минералы, пищевые добавки, нутрицевтики, такие как белки, углеводы, аминокислоты, жирные кислоты, антиоксиданты и растительные или животные экстракты или их комбинации. Подходящие витамины, минералы, нутрицевтики и пищевые добавки являются известными в данной области техники, и описаны, например, в публикации Roberts et al., (Nutriceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods, American Nutriceutical Association, 2001). Нутрицевтики и пищевые добавки также описаны в Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements, 1st Ed. (2001) и The Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines, 1st Ed. (2001).

B. Составы для энтерального применения

Подходящие пероральные дозированные формы включают таблетки, капсулы, растворы, суспензии, сиропы и пастилки. Таблетки могут быть получены способами прессования или формования, хорошо известными в данной области техники. Желатиновые или без желатина капсулы могут быть получены в виде капсул с твердыми или мягкими оболочками, которые могут инкапсулировать жидкость, твердое вещество и полутвердые наполнители, с использованием способов, хорошо известных в данной области техники.

Составы могут быть получены с использованием одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, включающих разбавители, консерванты, связующие вещества, смазывающие средства, дезинтегрирующие средства, вещества, способствующие набуханию, наполнители, стабилизирующие средства и их комбинации.

Эксципиенты, включающие пластификаторы, пигменты, красители, стабилизирующие средства и вещества, способствующие скольжению, могут также применяться с целью получения покрытых оболочкой композиций для энтерального введения. Дозированные составы с отсроченным высвобождением могут быть получены, как описано в стандартных ссылочных источниках, таких как “Pharmaceutical dosage form tablets”, eds. Liberman et. al. (New York, Marcel Dekker, Inc., 1989), “Remington - The science and practice of pharmacy”, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, и “Pharmaceutical

dosage forms and drug delivery systems", 6th Edition, Ansel et al., (Media, PA: Williams and Wilkins, 1995). Указанные ссылочные источники предоставляют информацию об эксципиентах, материалах, оборудовании и способе получения таблеток и капсул и дозированных форм с отсроченным высвобождением в виде таблеток, капсул и гранул.

Примеры подходящих материалов для покрытий включают, но не ограничиваются ими, целлюлозные полимеры, такие как ацетат-фталат целлюлозы, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; фталат поливинилацетата, полимеры и сополимеры акриловой кислоты и метакриловые смолы, которые являются коммерчески доступными под торговым названием EUDRAGIT® (Roth Pharma, Westerstadt, Germany), зеин, шеллак и полисахариды.

Разбавители, также названные как "наполнители", обычно необходимые для увеличения объема твердой дозированной формы так, чтобы практический размер годился для компрессии таблеток или для образования шариков и гранул. Подходящие разбавители включают, но не ограничиваются ими, дигидрат дикальцийфосфата, сульфат кальция, лактозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, каолин, хлорид натрия, сухой крахмал, гидролизованные крахмалы, прежелатинизированный крахмал, двуокись кремния, оксид титана, алюмосиликат магния и сахарную пудру.

Связующие вещества применяют, чтобы придать когезивные свойства твердой дозированной форме, и, таким образом, гарантировать, что таблетка или шарик или гранула остается интактной после получения дозированных форм. Подходящие связующие материалы включают, но не ограничиваются ими, крахмал, прежелатинизированный крахмал, желатин, сахара (включающие сахарозу, глюкозу, декстрозу, лактозу и сорбит), полиэтиленгликоль, воски, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант, альгинат натрия, целлюлоза, включая гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, этилцеллюлозу и вигум, и синтетические полимеры, такие как сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, сополимеры аминоалкилметакрилата, сополимеры полиакриловой кислоты/полиметакриловой кислоты и поливинилпирролидона.

Смазывающие вещества применяют, чтобы облегчить производство таблеток. Примеры подходящих смазывающих веществ включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, бегенат глицерина, полиэтиленгликоль, тальк и минеральное масло.

Дезинтегрирующие средства применяют, чтобы облегчить распадаемость дозированной формы или "разрушение" после введения, и они обычно включают, но не ограничиваются ими, натрия крахмала гликолят, крахмал, карбоксиметилкрахмал натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, глины, целлюлозу, альгинит, камеди или поперечно-сшитые полимеры, такие как поперечно-сшитый PVP (Polyplasdone® XL от GAF Chemical Corp).

Стабилизирующие средства применяют, чтобы затормозить или замедлить реакции разложения лекарственного средства, которые включают, в качестве примера, окислительные реакции. Подходящие стабилизирующие средства включают, но не ограничиваются ими, антиоксиданты, бутилированный гидрокситолуол (BHT); аскорбиновую кислоту, ее соли и сложные эфиры, витамин E, токоферол и его соли; сульфиты, такие как метабисульфит натрия; цистеин и его производные; лимонную кислоту; пропилгаллат и бутилированный гидроксианизол (BHA).

1. Составы с контролируемым высвобождением

Пероральные дозированные формы, такие как таблетки, растворы и суспензии, могут быть изготовлены для контролируемого высвобождения. Например, одно или более соединений и необязательно одно или более дополнительные активные средства могут быть изготовлены в виде наночастиц, микрочастиц и их комбинаций, и инкапсулированы в мягкую или твердую желатиновую или нежелатиновую капсулу или диспергированы в диспергирующей среде с образованием пероральной суспензии или сиропа. Частицы могут быть сформированы из лекарственного средства и полимера или матрицы контролируемого высвобождения. Альтернативно, частицы лекарственного средства могут быть покрыты одной или более оболочками с контролируемым высвобождением до включения в конечную дозированную форму.

В другом варианте осуществления изобретения, одно или более соединения и необязательно одно или более дополнительные активные средства диспергированы в матрице, которая превращается в гель или эмульгирует при контакте с водной средой, такой как физиологические жидкости. В случае гелей, матрица набухает, захватывая активные средства, которые медленно высвобождаются с течением времени путем диффузии и/или деградации матрицы. Такие матрицы могут быть изготовлены в виде таблеток или в виде наполняющих материалов для твердых и мягких капсул.

В еще другом варианте осуществления изобретения, одно или более соединения и необязательно одно или более дополнительные активные средства изготовлены в твердой пероральной дозированной форме, такой как таблетка или капсула, и твердая дозированная форма покрыта одним или более покрытиями с контролируемым высвобождением, такими как покрытия с отсроченным высвобождением или покрытия с длительным высвобождением. Покрытие или покрытия могут также содержать соединения и/или дополнительные активные средства.

Составы с длительным высвобождением

Составы с длительным высвобождением обычно получают в виде диффузионных или осмотических систем, например, как описано в “Remington - The science and practice of pharmacy” (20^{th} ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000). Обычно, диффузионная система состоит из двух типов устройств, резервуара и матрицы, и хорошо известна и описана в данной области техники. Обычно, матричные устройства получают путем компрессии лекарственного средства с медленно растворяющимся полимерным носителем в форме для таблеток. Три основных типа материалов, применяемых в изготовлении матричных устройств, представляют собой нерастворимые пластические вещества, гидрофильные полимеры и жирные соединения. Пластические матрицы включают, но не ограничиваются ими, метилакрилат-метилметакрилат, поливинилхлорид и полиэтилен. Гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются ими, полимеры на основе целлюлозы, такие как метил- и этилцеллюлоза, гидроксиалкилцеллюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и карбопол® carbopol 934, полиэтиленоксиды и их смеси. Жирные соединения включают, но не ограничиваются ими, различные воски, такие как карнаубский воск и глицерилтристеарат и вещества типа воска, включающие гидрогенизированное касторовое масло или гидрогенизированное растительное масло или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, пластический материал представляет собой фармацевтически приемлемый акриловый полимер, включающий, но не ограниченный этим, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, метилметакрилат, сополимеры метилметакрилата, этоксиэтилметакрилаты,

цианоэтилметакрилат, сополимер аминоалкилметакрилата, поли(акриловую кислоту), поли(метакриловую кислоту), сополимер аминоалкилметакрилата, поли (метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту(ангидрид), полиметакрилат, полиакриламид, поли(ангидрид метакриловой кислоты) и сополимеры глицидилметакрилата. В некоторых вариантах осуществления изобретения, акриловый полимер состоит из одного или более аммонийно-метакрилатных сополимеров. Аммонийно-метакрилатные сополимеры хорошо известны в данной области техники, и описаны в NF XVII как полностью полимеризованные сополимеры сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты с низким содержанием четвертичных аммониевых групп.

В одном варианте осуществления изобретения, акриловый полимер представляет собой лак на основе акриловой смолы, такой, который предоставлен фирмой Rohm Pharma под торговой маркой Tradename EUDRAGIT®. В других предпочтительных вариантах осуществления изобретения, акриловый полимер включает смесь из двух лаков на основе акриловой смолы, выпускаемых фирмой под торговыми марками. EUDRAGIT®. RL30D и EUDRAGIT® RS30D, соответственно. EUDRAGIT®. RL30D и EUDRAGIT® RS30D представляют собой сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты с низким содержанием четвертичной аммониевой группы, где молярное отношение аммониевых групп к остаточным нейтральным сложным эфирам (мет)акриловой кислоты составляет 1:20 у EUDRAGIT® RL30D и 1:40 у EUDRAGIT® RS30D. Средний молекулярный вес составляет примерно 150000. EUDRAGIT® S-100 и EUDRAGIT® L-100 также являются предпочтительными. Условные обозначения RL (высокая проницаемость) и RS (низкая проницаемость) определяют проницаемость этих продуктов. Смеси EUDRAGIT® RL/RS нерастворимы в воде и пищеварительных средах. Однако покрытия, образованные из них, являются набухающими и проницаемыми в водных растворах и жидкостях пищеварительного тракта.

Описанные выше полимеры, такие как EUDRAGIT® RL/RS, могут быть смешаны в любом желаемом соотношении для того, чтобы, в конечном счете, получить состав длительного высвобождения, имеющий желаемый профиль растворения. Желаемые системы из множества частиц длительного высвобождения могут быть получены, например, из 100% EUDRAGIT® RL, 50% EUDRAGIT® RL и 50% EUDRAGIT® RS, и 10% EUDRAGIT® RL и 90% EUDRAGIT® RS. Конечно, специалист в данной области должен понимать, что другие акриловые полимеры могут быть также использованы, такие как, например, EUDRAGIT® L.

Альтернативно, составы длительного высвобождения могут быть получены с использованием осмотических систем или путем применения полупроницаемого покрытия к дозированной форме. В последнем случае, желаемый профиль высвобождения лекарственного средства может быть достигнут при комбинировании покрывающих материалов с низкой проницающей способностью и высокой проницающей способностью в подходящей пропорции.

Устройства с различными механизмами высвобождения лекарственного средства, описанные выше, могут быть объединены в конечной дозированной форме, включающей одну или множество единиц. Примеры множества единиц включают, но не ограничиваются этим, многослойные таблетки и капсулы, содержащие таблетки, шарики или гранулы. Часть (доля) немедленного высвобождения может быть добавлена к системе с длительным высвобождением либо посредством нанесения слоя с немедленным высвобождением поверх сердцевины с длительным высвобождением, используя покрытие, или способом компрессии, либо в систему с множеством единиц, такую как

капсула, содержащую шарики с длительным и немедленным высвобождением.

Таблетки длительного высвобождения, содержащие гидрофильные полимеры, получают способами, общеизвестными в данной области техники, такими как прямое прессование, влажная грануляция или сухая грануляция. Их составы включают в себя полимеры, разбавители, связующие вещества и смазывающие средства, а также активный ингредиент. Обычные разбавители включают инертные порошкообразные вещества, такие как крахмалы, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и подобные пищевые порошки. Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия, и сахарная пудра. Порошкообразные производные целлюлозы также применяют. Обычные связующие таблеток включают вещества, такие как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза и глюкоза. Природные и синтетические камеди, включающие аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу и поливинилпирролидон, также можно использовать. Полиэтиленгликоль, гидрофильные полимеры, этилцеллюлоза и воски также могут служить в качестве связующих веществ. Смазывающее средство является необходимым в составе в виде таблетки, чтобы не допустить прилипания таблетки и пуансона к пресс-форме. Смазывающее средство выбирают из таких способствующих скольжению твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизованные растительные масла.

Таблетки длительного высвобождения, содержащие восковые материалы, обычно изготовляют способами, известными в данной области, такими как способ прямого смешивания, способ с отверждением и способ приготовления водной дисперсии. В способе с отверждением, лекарственное средство смешивают с восковым материалом и либо подвергают распылительному отверждению, либо отверждению и просеиванию (сортировке) и обработке.

Составы с отсроченным высвобождением

Составы с отсроченным высвобождением могут быть изготовлены путем покрытия твердой дозированной формы полимерной пленкой, которая является нерастворимой в кислой среде желудка, и растворимой в нейтральной среде тонкого кишечника.

Дозированные единицы с отсроченным высвобождением могут быть изготовлены, например, путем покрытия лекарственного средства или содержащей лекарственное средство композиции выбранным покрывающим материалом. Композицией, содержащей лекарственное средство, может быть, например, таблетка для включения ее в капсулу, таблетка для использования в качестве внутреннего ядра в дозированной форме с “покрытым оболочкой ядром”, или множество содержащих лекарственное средство шариков, частиц или гранул, для включения либо в таблетку, либо в капсулу. Предпочтительные материалы для покрытий включают биоразрушаемые, постепенно гидролизуемые, постепенно растворяющиеся в воде и/или деградируемые под действием ферментов полимеры, и ими могут быть обычные растворимые в кишечнике полимеры. Растворимые в кишечнике полимеры, как будет понятно специалистам в данной области техники, становятся растворимыми в условиях более высоких значений pH среды нижнего отдела желудочно-кишечного тракта или медленно разрушаются по мере того, как дозированная форма проходит через желудочно-кишечный тракт, в то время как ферментативным путем деградируемые полимеры разрушаются под действием бактериальных ферментов, присутствующих в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, в особенности, в толстой кишке. Подходящие материалы для покрытий для

осуществления отсроченного высвобождения включают, но не ограничиваются этим, полимеры из целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы и натрия карбоксиметилцеллюлоза; полимеры и сополимеры акриловой кислоты, предпочтительно образованные из акриловой кислоты, метакриловой кислоты, метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата и/или этилметакрилата и другие метакриловые смолы, которые имеются в продаже под торговой маркой EUDRAGIT®. (Rohm Pharma; Westerstadt, Germany), включая EUDRAGIT® L30D-55 и L100-55 (растворимый при pH 5,5 и выше), EUDRAGIT® L-100 (растворимый при pH 6,0 и выше), EUDRAGIT® S (растворимый при pH 7,0 и выше, в результате более высокой степени этерификации), и EUDRAGITs® NE, RL и RS (полимеры, нерастворимые в воде, имеющие различные степени проницаемости и способности расширяться); полимеры и сополимеры винила, такие как поливинилпирролидон, винилацетат, винилацетатфталат, сополимер винилацетата и кротоновой кислоты и сополимер этилена с винилацетатом; полимеры, деградируемые под действием ферментов, такие как азополимеры, пектин, хитозан, амилоза и гуаровая камедь; зеин и шеллак. Комбинации различных материалов покрытия также могут быть использованы. Многослойные покрытия с использованием различных полимеров могут также быть применены.

Предпочтительные массы покрывающего слоя для конкретных материалов покрытия могут быть легко определены специалистами в данной области техники путем оценки отдельных профилей высвобождения для таблеток, шариков и гранул, полученных с различными количествами различных материалов покрытий. Это сочетание материалов, способа и формы применения, которые проявляют желаемые характеристики высвобождения, определяемые только на основе клинических исследований.

Композиция для покрытия может включать обычные добавки, такие как пластификаторы, пигменты, красители, стабилизирующие средства, улучшающие скольжение средства и т.д. Обычно, пластификатор присутствует, чтобы уменьшить хрупкость покрытия, и, как правило, составляет приблизительно от 10% масс. до 50% масс. по отношению к сухой массе полимера. Примеры типичных пластификаторов включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, триацетин, диметилфталат, диэтилфталат, дибутилфталат, дибутилсебацинат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, ацетилированный триэтилцитрат, касторовое масло и ацетилированные моноглицериды. Стабилизирующее средство предпочтительно применяют, чтобы стабилизировать частицы в дисперсии. Обычные стабилизирующие средства представляют собой неионные эмульгаторы, такие как сложные эфиры сорбита, полисорбаты и поливинилпирролидон. Улучшающие скольжение вещества рекомендованы для снижения эффектов прилипания во время образования и сушки пленки, и, как правило, составляют примерно от 25% масс. до 100% масс. от массы полимера в растворе покрытия. Одним эффективным средством, улучшающим скольжение, является тальк. Другие улучшающие скольжение средства, такие как стеарат магния и глицеринмоностеарат, также могут быть применены. Пигменты, такие как диоксид титана, также могут быть использованы. Небольшие количества антипенообразователя, такого как силикон (например, симетикон), также можно добавлять к композиции для покрытия.

Пульсирующее высвобождение

Состав может осуществлять пульсирующую доставку одного или более соединений,

раскрытых в настоящем изобретении. Под “пульсирующей” подразумевают доставку, где множество доз лекарственного средства высвобождается в разнесенные промежутки времени. Как правило, при приеме внутрь дозированной формы, высвобождение первоначальной дозы происходит, в основном, немедленно, т.е. первый “импульс” высвобождения лекарственного средства возникает в течение примерно одного часа от глотания. Этот начальный импульс следует за первым интервалом времени (времени задержки), в течение которого очень мало или вообще не высвобождается лекарственное средство из дозированной формы, после чего затем вторая доза высвобождается. Аналогичным образом, второй, практически без высвобождения лекарственного средства интервал времени между вторым и третьим импульсами высвобождения лекарственного средства, может быть рассчитан. Продолжительность интервала времени практически без высвобождения лекарственного средства будет изменяться в зависимости от дизайна дозированной формы, например, от профиля дозирования, осуществляемого два раза в день, от профиля дозирования, осуществляемого три раза в день, и т.д. Для дозированных форм, достигающих профиля дозирования, осуществляемого два раза в день, интервал имеет продолжительность приблизительно от 3 часов до 14 часов между первой и второй дозой. Для дозированных форм, достигающих профиля дозирования, осуществляемого три раза в день, интервал имеет продолжительность приблизительно от 2 часов до 8 часов между каждой из трех доз.

В одном варианте осуществления изобретения, профиль пульсирующего высвобождения достигается с дозированными формами, которые являются закрытыми и предпочтительно герметичными капсулами, вмещающими по меньшей мере две содержащие лекарственное средство “дозированные единицы”, где каждая дозированная единица в капсуле высвобождает лекарственное средство с отличным профилем высвобождения. Контроль дозированной единицы(единиц) отсроченного высвобождения осуществляется полимерным покрытием на дозированной единице контролируемого высвобождения или путем включения активного средства в полимерный матрикс контролируемого высвобождения. Каждая дозированная единица может включать прессованную или формованную таблетку, где каждая таблетка в капсуле достигает отличного профиля высвобождения лекарственного средства. Для дозированных форм, имитирующих профиль дозирования, осуществляемого два раза в день, первая таблетка высвобождает лекарственное средство, в большей степени, немедленно после приема внутрь дозированной формы, в то время как вторая таблетка высвобождает лекарственное средство приблизительно от 3 часов до менее чем 14 часов после приема внутрь дозированной формы. Для дозированных форм, имитирующих профиль дозирования, осуществляемого три раза в день, первая таблетка высвобождает лекарственное средство, в большей степени, немедленно после приема внутрь дозированной формы, вторая таблетка высвобождает лекарственное средство приблизительно от 3 часов до менее чем 10 часов после приема внутрь дозированной формы, и третья таблетка высвобождает лекарственное средство по меньшей мере от 5 часов до приблизительно 18 часов после приема внутрь дозированной формы. Представляется возможным, чтобы дозированная форма включала более трех таблеток. Хотя дозированная форма, как правило, не будет включать более чем третью таблетку, дозированные формы, содержащие более трех таблеток, могут быть использованы.

Альтернативно, каждая дозированная единица в капсуле может включать множество содержащих лекарственное средство шариков, гранул или частиц. Как известно в данной области техники, содержащие лекарственное средство “шарики” относятся к шарикам, изготовленным с лекарственным средством и с одним или более эксципиентами или

полимерами. Содержащие лекарственное средство шарики могут быть изготовлены путем нанесения лекарственного средства на инертную подложку, например, инертные сахарные шарики, покрытые лекарственным средством, или путем приготовления “сердцевины”, содержащей как лекарственное средство, так и один или более эксципиенты. Как известно, содержащие лекарственное средство “гранулы” и “частицы” включают частицы лекарственного средства, которые могут включать или не могут включать один или более дополнительные эксципиенты или полимеры. В противоположность содержащим лекарственное средство шарикам, гранулы и частицы не содержат инертную подложку. Обычно, гранулы содержат частицы лекарственного средства и подвергаются дальнейшей обработке. Как правило, частицы меньше гранул, и они не подвергаются дальнейшей обработке. Хотя шарики, гранулы и частицы могут быть изготовлены для достижения немедленного высвобождения, шарики и гранулы обычно применяют для достижения отсроченного высвобождения.

С. Парентеральные составы

Соединения могут быть приготовлены для парентерального введения. “Парентеральное введение”, в данном контексте, означает введение любым способом, отличным от способа введения через пищеварительный тракт или от неинвазивных путей локального или регионального применения. Например, парентеральное введение может включать введение пациенту внутривенно, внутрикожно, внутрибрюшинно, внутриплеврально, внутрь трахеи, внутримышечно, подкожно, путем инъекции и инфузии.

Парентеральные составы могут быть приготовлены в виде водных композиций способами, известными в данной области техники. Обычно, такие композиции могут быть приготовлены в виде инъецируемых составов, например, растворов или суспензий; твердых форм, подходящих для использования, чтобы приготовить растворы или суспензии при добавлении среды для реконструкции перед инъецированием; эмульсий, таких как вода-в-масле (w/o) эмульсии, масло-в-воде (o/w) эмульсии и микроэмульсии из них, липосомы или эмульсомы.

Носитель может представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, этанол, один или более многоатомные спирты (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), масла, такие как растительные масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и т.д.), и их комбинации. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и/или путем использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях, предпочтительным будет включение изотоничных средств, например, сахаров или хлорида натрия.

Растворы и дисперсии активных соединений в виде свободной кислоты или основания или их фармакологически приемлемых солей могут быть приготовлены в воде или другом растворителе или диспергирующей среде, соответствующим образом смешанной с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, включающими, но не ограниченными ими, поверхностно-активные вещества, диспергирующие средства, эмульгирующие средства, регулирующие pH вещества и их комбинации.

Подходящие поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, амфотерными или неионными поверхностно-активными веществами. Подходящие анионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, вещества, включающие ионы карбоксилата, сульфоната и сульфата. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают длинноцепочечные алкилсульфонаты и

алкиларилсульфонаты натрия, калия и аммония, такие как натрия додецилбензолсульфонат; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как натрия бис-(2-этилтиоксил)сульфосукцинат; и алкилсульфаты, такие как натрия лаурилсульфат. Катионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бромид цетримония, хлорид стеарил-диметил-бензил-аммония, полиоксиэтилен и амин кокосового масла. Примеры неионных поверхностно-активных веществ включают этиленгликольмоностеарат, пропиленгликольмиристат, глицерилмоностеарат, глицерилстеарат, полиглицерил-4-олеат, сорбитанацилат, ацилат сахарозы, ПЭГ-150 лаурат, ПЭГ-400 монолаурат, полиоксиэтиленмонолаурат, полисорбаты, октилфениловый эфир полиоксиэтилена, ПЭГ-1000 цетиловый эфир, тридециловый эфир полиоксиэтилена, бутиловый эфир полипропиленгликоля, Полоксамер® 401, стеароилмоноизопропаноламид и полиоксиэтиленовое производное амида жирных кислот гидрогенизованного сала. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают N-додецил-β-аланин натрия, N-лаурил-β-иминодипропионат натрия, миристоамфоацетат, лаурилбетаин и лаурилсульфобетаин.

Состав может включать в себя консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и тимеросал. Кроме того, состав может включать антиоксидант для предотвращения деградации активного средства (средств).

Обычно, состав забуферивают до pH 3-8 для парентерального введения при реконструировании. Подходящие буферы включают, но не ограничиваются ими, фосфатные буферы, ацетатные буферы и цитратные буферы.

Водорастворимые полимеры часто употребляют в составах для парентерального введения. Подходящие водорастворимые полимеры включают, но не ограничиваются ими, поливинилпирролидон, декстран, карбоксиметилцеллюлозу и полиэтиленгликоль.

Стерильные инъецируемые растворы могут быть приготовлены путем смешивания активных соединений в требуемом количестве с соответствующим растворителем или диспергирующей средой с одним или более эксципиентами, перечисленными выше, по необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают включением различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную диспергирующую среду и требуемые ингредиенты, отличные от тех, которые перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъецируемых растворов, предпочтительными способами получения являются способы сушки в вакууме и сушки вымораживанием, в результате которых получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из предварительно стерилизованного фильтрованием раствора. Порошки могут быть приготовлены таким образом, что частицы являются пористыми по характеру, что может повышать растворение частиц. Способы получения пористых частиц являются хорошо известными в данной области техники.

1. Составы с контролируемым высвобождением

Парентеральные составы, представленные в описании, могут быть приготовлены для контролируемого высвобождения, включая немедленное высвобождение, отсроченное высвобождение, длительное высвобождение, пульсирующее высвобождение и их комбинации.

Нано- и микрочастицы

Для парентерального введения, соединения, и необязательно одно или более дополнительные активные средства, могут быть включены в микрочастицы, наночастицы или их комбинации, осуществляющие контролируемое высвобождение. В тех вариантах, где составы содержат два или более лекарственных средств, лекарственные средства могут быть приготовлены для одного и того же типа контролируемого высвобождения (например, отсроченного, длительного, немедленного или пульсирующего), или лекарственные средства могут быть независимо приготовлены для различных типов высвобождения (например, немедленного и отсроченного, немедленного и длительного, отсроченного и длительного, отсроченного и пульсирующего, и т.д.).

Например, соединения и/или одно или более дополнительные активные средства могут быть включены в полимерные микрочастицы, которые способствуют контролируемому высвобождению лекарственного средства(средств). Высвобождение лекарственного средства(средств) контролируется диффузией лекарственного средства (средств) из микрочастиц и/или деградацией полимерных частиц путем гидролиза и/или ферментативного расщепления. Подходящие полимеры включают этилцеллюлозу и другие природные или синтетические производные целлюлозы.

Полимеры, которые медленно растворяются и образуют гель в водной среде, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза или полиэтиленоксид, также могут подходить в качестве материалов для микрочастиц, содержащих лекарственное средство. Другие полимеры включают, но не ограничиваются ими, полиангидриды, поли(ангидриды сложных эфиров), полигидроксикислоты, такие как полилактид (PLA), полигликолид (PGA), поли(лактид-ко-гликолид) (PLGA), поли-3-гидроксибутират (PHB) и его сополимеры, поли-4-гидроксибутират (P4HB) и его сополимеры, поликапролактон и его сополимеры, и их комбинации.

Альтернативно, лекарственное средство(средства) может быть включено в микрочастицы, полученные из материалов, которые нерастворимы в водном растворе или медленно растворяются в водном растворе, но проявляют способность деградировать в ЖК-тракте в том числе с помощью ферментативного расщепления, действия желчных кислот, выступающих в качестве поверхностно-активных веществ, и/или механической эрозии. В данном контексте, термин “медленно растворимые в воде” относится к материалам, которые не растворяются в воде в течение периода 30 минут. Предпочтительные примеры включают жиры, жировые вещества, воски, воскоподобные вещества и их смеси. Подходящие жиры и жировые вещества включают жирные спирты (такие как лауриловый, миристиловый, стеариловый, цетиловый или цетостеариловый спирт), жирные кислоты и производные, включающие, но не ограниченные ими, сложные эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот (моно-, ди- и триглицериды) и гидрированные жиры. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими, гидрированное растительное масло, гидрированное хлопковое масло, гидрированное касторовое масло, гидрированные масла, доступные под торговой маркой Sterotex®, стеариновая кислота, масло какао и стеариловый спирт. Подходящие воски и воскоподобные матриалы включают природные или синтетические воски, углеводороды и обычные воски. Конкретные примеры восков включают пчелиный воск, гликовоск, воск из касторового масла, карнаубский воск, парафины и канделильский воск. В данном контексте, воскоподобный материал определяют как любой материал, который в обычном состоянии является твердым при комнатной температуре и имеет температуру плавления приблизительно от 30 до 300°C.

В некоторых случаях, желательно изменить скорость проникновения воды в

микрочастицы. С этой целью, регулирующие скорость (впитывающие) средства могут быть получены наряду с жирами и восками, перечисленными выше. Примеры регулирующих скорость материалов включают некоторые производные крахмала (например, воскообразный мальтодекстрин и высушенный в барабанной сушилке кукурузный крахмал), производные целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза), альгиновую кислоту, лактозу и тальк. Кроме того, фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (например, лецитин) может быть добавлено, чтобы облегчить деградацию таких микрочастиц.

Белки, которые не растворяются в воде, такие как зеин, также могут быть использованы в качестве материалов для получения микрочастиц, содержащих лекарственное средство. Дополнительно, белки, полисахариды и их комбинации, которые растворяются в воде, могут быть включены в микрочастицы с лекарственным средством и впоследствии поперечно сшиты с образованием нерастворимой сетчатой структуры. Например, циклодекстрины могут образовывать комплекс с индивидуальными молекулами лекарственного средства и затем подвергнуться поперечному связыванию.

Инкапсуляция или включение лекарственного средства в материалы-носители с получением микрочастиц, содержащих лекарственное средство, может быть достигнуто известными способами приготовления лекарственного средства. В случае получения в жирах, восках или воскообразных материалах, материал-носитель, как правило, нагревают при температуре, являющейся выше его температуры плавления, и лекарственное средство добавляют с образованием смеси, содержащей частицы лекарственного средства, суспендированные в материале-носителе, лекарственное средство, растворенное в материале-носителе, или их смесь. Впоследствии, микрочастицы могут быть приготовлены несколькими способами, в том числе, но не ограничиваясь ими, способы затвердевания, экструзии, охлаждения распылением или водной дисперсии. В предпочтительном способе, воск нагревают при температуре, составляющей выше его температуры плавления, лекарственное средство добавляют, и расплавленная смесь воска с лекарственным средством затвердевает при постоянном перемешивании по мере того, как смесь остывает. Альтернативно, расплавленная смесь воска с лекарственным средством может быть подвергнута экструзии и окатыванию с образованием гранул или шариков. Подробное описание указанных способов можно найти в “Remington-The science and practice of pharmacy”, 20th Edition, Jennaro et. al., (Phila, Lippencott, Williams, and Wilkens, 2000).

Для некоторых материалов-носителей, метод испарения растворителя для получения микрочастиц, содержащих лекарственное средство, может быть желательным. В этом случае, лекарственное средство и материал-носитель совместно растворяют в общем растворителе, и далее микрочастицы могут быть получены несколькими способами, в том числе, но не ограничиваясь ими, образованием эмульсии в воде или других соответствующих средах, сушкой распылением или испарением растворителя из основного объема раствора и измельчением полученного материала.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, лекарственное средство в виде частиц гомогенно диспергируется в нерастворимом в воде или медленно растворимом в воде материале. Для того, чтобы снизить до минимума размер частиц лекарственного средства в композиции, порошок лекарственного средства сам по себе может быть измельчен с получением тонких частиц до приготовления композиции. Способ измельчения на струйной мельнице, известный в фармацевтической области, может быть использован для этой цели. В некоторых вариантах осуществления изобретения,

лекарственное средство в виде частиц оказывается гомогенно диспергированным в воске или воскоподобном веществе при нагревании воска или воскоподобного вещества при температуре, являющейся выше его температуры плавления, и при добавлении частиц лекарственного средства с перемешиванием смеси. В этом случае, к смеси может быть добавлено фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество, чтобы облегчить образование дисперсии частиц лекарственного средства.

Кроме того, частицы могут быть покрыты одним или более покрытиями с модифицированным высвобождением. Твердые сложные эфиры жирных кислот, которые гидролизуются липазами, могут быть нанесены напылением на микрочастицы или частицы лекарственного средства. Зеин представляет собой пример природного, нерастворимого в воде белка. Он может быть нанесен на микрочастицы, содержащие лекарственное средство, или частицы лекарственного средства способами напыления или влажной грануляции. Кроме природных нерастворимых в воде материалов, некоторые субстраты пищеварительных ферментов могут быть обработаны посредством процедур, вводящих перекрестные сшивки, что приводит к образованию нерастворимых сетчатых структур. Много способов поперечного сшивания белков, инициированного как химическими, так и физическими средствами, было описано. Одним из самых общих способов достижения поперечного сшивания является применение химических сшивающих агентов. Примеры химических сшивающих агентов включают альдегиды (глютеральдегид и формальдегид), эпоксисоединения, карбодиимиды и генипин. Кроме этих сшивающих агентов, окисленные и природные сахара были использованы, чтобы сшить желатин (Cortesi, R., et al., Biomaterials 19 (1998) 1641-1649). Поперечное связывание также можно осуществлять ферментативными способами; например, трансглутаминазу применяли в качестве GRAS-вещества для сшивания морепродуктов. И, наконец, сшивание можно инициировать физическими способами, такими как тепловая обработка, УФ-облучение и гамма-облучение.

Для получения покрывающего слоя сшитого белка, обволакивающего микрочастицы, содержащие лекарственное средство, или частицы лекарственного средства, водорастворимый белок может быть нанесен напылением на микрочастицы и затем сшит одним или более способами, описанными выше. Альтернативно, микрочастицы, содержащие лекарственное средство, могут быть микроинкапсулированы в белок путем разделения фазы коацервации (например, при добавлении солей) и затем сшиты. Некоторые подходящие белки для этой цели включают желатин, альбумин, казеин и глютен.

Полисахариды также можно сшивать с образованием нерастворимой в воде сетчатой структуры. Для многих полисахаридов, этого можно достичь реакцией с кальциевыми солями или мультивалентными катионами, которые сшивают основные полимерные цепи. Пектин, альгинат, декстран, амилоза и гуаровая камедь подвергаются сшиванию в присутствии мультивалентных катионов. Комплексы между противоположно заряженными полисахаридами также могут быть образованы; пектин и хитозан, например, могут образовывать комплексы посредством электростатических взаимодействий.

Депо-формы составов

Активные средства могут быть изготовлены для введения депо. В инъекции депо-формы, активное средство составляют с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, которые способствуют постепенному высвобождению активного средства в течение периода часов или дней после инъекции. Депо-состав может быть введен любыми подходящими способами; однако, депо-состав обычно вводят посредством

подкожной или внутримышечной инъекции.

Ряд носителей может быть включен в депо-форму состава для достижения контролируемого высвобождения активного средства. В некоторых случаях, депо-формы составов содержат один или более биодеградируемые полимерные или олигомерные носители. Подходящие полимерные носители включают, но не ограничиваются ими, поли(молочную кислоту) (PLA), поли(молочную-ко-гликолевую кислоту) (PLGA), блок-сополимеры поли(молочной кислоты)-полиэтиленгликоля (PLA-PEG), полиангидриды, поли(ангидриды сложных эфиров), полигликолид (PGA), поли-3-гидроксибутират (PHB) и его сополимеры, поли-4-гидроксибутират (P4HB), поликапролактон, целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, а также смеси, производные, сополимеры и их комбинации.

В депо-формах составов, содержащих полимерный или олигомерный носитель, носитель и активное средство могут быть приготовлены в виде раствора, эмульсии или суспензии. Одно или более средств, способствующих потере массы тела, и необязательно одно или более дополнительных активных средств, также могут быть включены в полимерные или олигомерные микрочастицы, наночастицы или их комбинации.

В некоторых случаях, состав является жидким и предназначен для отверждения или превращения в гель (т.е. образование гидрогеля или органогеля) после инъецирования. Это может быть результатом изменения растворимости композиции при инъекции, или, например, при введении преполимера, смешанного с инициатором и/или сшивающим агентом. Полимерная матрица, раствор полимера или полимерные частицы захватывают активное средство в месте инъекции. Поскольку полимерный носитель постепенно деградирует, активное средство высвобождается, либо путем диффузии средства из матрицы, и/или в результате распада матрицы, поскольку она поглощается. Скорость высвобождения активного средства из участка инъекции может регулироваться путем изменения, например, химической композиции, молекулярной массы, плотности поперечных связей и/или концентрации полимерного носителя. Примеры таких систем включают такие, которые описаны в патентах США №№ 4938763, 5480656 и 6113943.

Депо-формы составов также могут быть изготовлены при использовании других регулирующих скорость эксципиентов, включающих гидрофобные материалы, в том числе приемлемые масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло, кунжутное масло, хлопковое масло и т.д.) и фосфолипиды, ионообменные смолы и умеренно растворимые носители.

Депо-формы составов могут также содержать растворитель или диспергирующую среду, включающую, например, воду, этанол, один или более многоатомные спирты (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), масла, такие как растительные масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и т.д.), и их комбинации. Надлежащая текучесть может быть сохранена, например, при использовании покрытия, такого как лецитин, при поддержании требуемого размера частиц в случае дисперсии и/или при использовании поверхностно-активных веществ. Во многих случаях, будет предпочтительным включить изотоничные средства, например, сахара или хлорид натрия.

Растворы и дисперсии средств, способствующих потере массы тела, в виде свободной кислоты или основания или их фармакологически приемлемых солей, могут быть приготовлены в воде или другом растворителе или диспергирующей среде, подходящим образом смешанной с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, включающими, но не ограниченными ими, поверхностно-активные вещества, диспергирующие средства, эмульгирующие средства, регулирующие pH средства и их

комбинации.

Подходящие поверхностно-активные вещества могут быть анионными, катионными, амфотерными или неионными поверхностно-активными веществами. Подходящие анионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, вещества, содержащие ионы карбоксилата, сульфоната и сульфата. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают длинноцепочечные алкилсульфонаты и алкиларилсульфонаты натрия, калия и аммония, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как бис-(2-этилтиоксил)сульфосукцинат натрия; и алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия. Катионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бромид цетримония, хлорид стеарил-диметил-бензил-аммония, полиоксиэтилен и амин кокосового масла. Примеры неионных поверхностно-активных веществ включают этиленгликольмоностеарат, пропиленгликольмиристат, глицерилмоностеарат, глицерилстеарат, полиглицерил-4-олеат, сорбитанацилат, ацилат сахарозы, ПЭГ-150 лаурат, ПЭГ-400 монолаурат, полиоксиэтиленмонолаурат, полисорбаты, октилфениловый эфир полиоксиэтилена, ПЭГ-1000 цетиловый эфир, тридециловый эфир полиоксиэтилена, бутиловый эфир полипропиленгликоля, Полоксамер® 401, стеароилмоноизопропаноламид и полиоксиэтиленовое производное амида жирных кислот гидрогенизованного сала. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают N-додецил-β-аланин натрия, N-лаурил-β-иминодипропионат натрия, миристоамфоацетат, лаурилбетаин и лаурилсульфобетаин.

Состав может содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и тимеросал. Состав может также содержать антиоксидант, чтобы предотвратить деградацию активного средства(средств).

Обычно, состав забуферивают до pH 3-8 для парентерального введения при реконструировании. Подходящие буферы включают, но не ограничиваются ими, фосфатные буферы, ацетатные буферы и цитратные буферы.

Водорастворимые полимеры часто употребляют в составах для парентерального введения. Подходящие водорастворимые полимеры включают, но не ограничиваются ими, поливинилпирролидон, декстран, карбоксиметилцеллюлозу и полиэтиленгликоль.

Стерильные инъецируемые растворы могут быть приготовлены путем смешивания активных соединений в требуемом количестве с соответствующим растворителем или диспергирующей средой с одним или более эксципиентами, перечисленными выше, по необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают включением различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную диспергирующую среду и требуемые ингредиенты, отличные от тех, которые перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъецируемых растворов, предпочтительными способами получения являются способы сушки в вакууме и сушки вымораживанием, в результате которых получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из предварительно стерилизованного фильтрованием раствора. Порошки могут быть приготовлены таким образом, что частицы являются пористыми по характеру, что может повышать растворение частиц. Способы получения пористых частиц являются хорошо известными в данной области техники.

Имплантаты

Введение системы с медленным высвобождением или длительным высвобождением так, чтобы постоянный уровень дозировки поддерживался, также рассматривается в данном описании. В таких случаях, активное средство(средства), представленное в данном документе, может быть диспергировано в твердой матрице, необязательно покрытой внешней скорость-контролирующей мембраной. Соединение диффундирует из твердой матрицы (и необязательно через внешнюю мембрану) длительного, скорость-контролируемого высвобождения. Твердая матрица и мембрана могут быть образованы из любого подходящего материала, известного в данной области, включающего, но не ограниченного им, полимеры, биоразрушаемые полимеры и гидрогели.

С. Составы для легочной доставки

Соединения, представленные в данном документе, могут быть приготовлены для парентерального введения. Фармацевтические составы и способы легочного введения являются известными в данной области техники.

Дыхательные пути представляют собой структуру, участвующую в обмене газов между атмосферой и кровотоком. Дыхательные пути охватывают верхние дыхательные пути, включая ротовую часть глотки и дыхательное горло, за ними следует нижние дыхательные пути, которые включают трахею с последующими бифуркациями в бронхи и бронхиолы. Верхние и нижние дыхательные пути называют дыхательными путями, в которых не происходит газообмен. Затем, концевые бронхиолы делятся на дыхательные бронхиолы, которые затем приводят к конечной дыхательной зоне, альвеолам, или глубоко в легкие, где происходит обмен газов.

Площадь поверхности альвеол является самой большой в дыхательной системе, и представляет собой место, где происходит абсорбция лекарственного средства. Альвеолы покрыты плоским эпителием без ресничек или слоя слизи и секретируют поверхностно-активные фосфолипиды. Для эффективной доставки терапевтических средств дыхательными путями требуется, чтобы активное средство было приготовлено так, чтобы оно достигло альвеол.

В случае легочного введения, составы для доставки могут быть разделены на порошковые составы и жидкие составы. Как сухие порошковые, так и жидкие составы можно употребить для получения составов в аэрозольной упаковке. Термин аэрозоль в данном контексте, относится к любому составу, представляющему собой мелкодисперсный туман из частиц, которые могут быть в растворе или суспензии, производится ли он с использованием пропеллента или нет.

Пригодные составы и способы производства описаны в публикации Caryalho, et al., J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2011 Apr; 24(2):61-80. Epub 2011 Mar 16, для доставки химиотерапевтических лекарственных средств к легким.

1. Сухие порошковые составы

Сухие порошковые составы представляют собой мелкодисперсные твердые составы, содержащие одно или более активные средства, которые подходят для введения в легкие. В сухом порошковом составе, одно или более активные средства могут быть включены в кристаллической или аморфной форме.

Сухие порошковые составы могут быть введены пациенту посредством ингаляции без положительного воздействия любого носителя, отличного от воздуха или подходящего пропеллента. Предпочтительно, однако, сухие порошковые составы включают один или более фармацевтически приемлемые носители.

Фармацевтический носитель может включать средство-наполнитель, такой как углеводы (включая моносахариды, полисахариды и циклодекстрины), полипептиды, аминокислоты и их комбинации. Подходящие средства-наполнители включают фруктозу,

галактозу, глюкозу, лактит, лактозу, мальтит, мальтозу, маннит, мелицитозу, миоинозит, палатинит, раффинозу, стахиозу, сахарозу, трегалозу, ксилит, их гидраты и их комбинации.

Фармацевтический носитель может включать липид или поверхностно-активное вещество. Природные поверхностно-активные вещества, такие как дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), являются наиболее предпочтительными. Он является коммерчески доступным для лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей. Синтетические и животного происхождения легочные поверхностно-активные вещества включают:

Синтетические легочные поверхностно-активные вещества

Экзосурф - смесь DPPC с гексадеканолом и тилоксаполом, добавленная в качестве усиливающих распространение добавок

Пумактант (соединение, способствующее искусственному расширению легких или Алек (ALEC)) - смесь DPPC и PG

KL-4 - состоит из DPPC, пальмитоил-олеил-фосфатидилглицерина и пальмитиновой кислоты, объединенных с синтетическим пептидом из 21 аминокислоты, который имитирует структурные характеристики SP-B.

Вентикут - DPPC, PG, пальмитиновая кислота и рекомбинантный SP-C

Поверхностно-активные вещества животного происхождения

Альвеофакт - экстрагирован из промывной жидкости легких крупного рогатого скота

Куросурф - экстрагирован из материала, полученного из измельченных легких свиньи

Инфасурф - экстрагирован из промывной жидкости легких теленка

Сурванта - экстрагирован из измельченных легких крупного рогатого скота с дополнительными DPPC, пальмитиновой кислотой и трипальмитином

Экзосурф, куросурф, инфасурф и сурванта являются сурфактантами, в настоящее время допущенными к применению в США.

Фармацевтический носитель может также включать одно или более стабилизирующие средства или диспергирующие средства. Фармацевтический носитель может также включать один или более регуляторы pH или буферы. Подходящие буферы включают органические соли, образованные из органических кислот и оснований, такие как цитрат натрия или аскорбат натрия. Фармацевтический носитель может также включать одну или более соли, такие как хлорид натрия или хлорид калия.

Сухие порошковые составы обычно приготавливают путем смешивания одного или более активных средств с фармацевтическим носителем. Необязательно, дополнительные активные средства могут быть включены в смесь. Затем, смесь формуют с получением частиц, подходящих для легочного введения, с использованием способов, известных в данной области техники, таких как, лиофилизация, сушка распылением, агломерация, нанесение покрытия напылением, способы экструзии, получение расплава частиц, фазовое разделение и получение частиц (спонтанное образование эмульсии частиц, образование частиц путем испарения растворителя и образование частиц путем удаления растворителя), коацервация, литье при низкой температуре, дробление, размол (например, мельница истирающего действия (струйная мельница), шаровая мельница), гомогенизация под высоким давлением и/или кристаллизация с помощью сверхкритических флюидов.

Соответствующий способ образования частиц можно выбрать, исходя из желаемого размера частиц, распределения частиц по размерам и морфологии частиц. В некоторых случаях, способ образования частиц выбирают с тем, чтобы получить популяцию частиц

с желаемым размером частиц, распределением частиц по размерам для легочного введения. Альтернативно, способом образования частиц можно получить популяцию частиц, из которой популяцию частиц с желаемым размером частиц, распределением частиц по размерам для легочного введения выделяют, например, просеиванием.

Известно в данной области техники, что морфология частиц влияет на глубину проникновения частицы в легкие, а также на поглощение частиц лекарственного средства. Как обсуждалось выше, частицы лекарственного средства должны достичь альвеол, чтобы максимально увеличить терапевтический эффект. В связи с этим, сухие порошковые составы перерабатывают в частицы, имеющие соответствующий масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD), насыпную плотность и шероховатости поверхности для достижения доставки одного или более активных средств глубоко в легкие. Предпочтительные морфологии частиц для доставки глубоко в легкие известны в данной области техники и описаны, например, в патенте США № 7052678 автора Vanbever, et al.

Частицы, имеющие масс-медианный аэродинамический диаметр (MMAD) выше чем приблизительно 5 микрон, обычно, не достигают легких; вместо этого, они, как правило, воздействуют на заднюю стенку глотки и проглатываются. Частицы, имеющие диаметры приблизительно от 3 до приблизительно 5 микрон, представляются достаточно малыми, чтобы достичь отделов легких от верхних до средних (дыхательные пути, в которых не происходит газообмен), но могут оказаться слишком большими, чтобы достичь альвеол. Более мелкие частицы (т.е. от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 микрон) способны эффективно достичь области альвеол. Частицы, имеющие диаметры менее чем приблизительно 0,5 микрон, могут также откладываться в области альвеол путем осаждения, хотя очень мелкие частицы могут быть выделены при выдохе.

Диапазон точных размеров частиц, эффективных для осуществления доставки к области альвеол, будет зависеть от нескольких факторов, в том числе плотности утряски доставляемых частиц. Вообще говоря, поскольку плотность утряски уменьшается, MMAD частиц, способных эффективно достичь альвеолярной области легких, увеличивается. Таким образом, в случаях частиц с низкими плотностями утряски, частицы, имеющие диаметры от приблизительно 3 до приблизительно 5 микрон, от приблизительно 5 до приблизительно 7 микрон, или приблизительно от 7 до приблизительно 9,5 микрон, могут быть эффективно доставлены в легкие. Предпочтительный аэродинамический диаметр для оптимального отложения в легких можно рассчитать. См., например, патент США № 7052678 автора Vanbever, et al.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, сухой порошковый состав содержит множество частиц, имеющих масс-медианный аэродинамический диаметр от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 микрон, более предпочтительно от приблизительно 0,5 микрон до приблизительно 7 микрон, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 микрон. В некоторых вариантах осуществления изобретения, сухой порошковый состав содержит множество частиц, имеющих масс-медианный аэродинамический диаметр от приблизительно 0,5 до приблизительно 3 микрон. В некоторых вариантах осуществления изобретения, сухой порошковый состав содержит множество частиц, имеющих масс-медианный аэродинамический диаметр от приблизительно 3 до приблизительно 5 микрон. В некоторых вариантах осуществления изобретения, сухой порошковый состав содержит множество частиц, имеющих масс-медианный аэродинамический диаметр от приблизительно 5 до приблизительно 7 микрон. В некоторых вариантах осуществления изобретения, сухой порошковый состав содержит множество частиц, имеющих масс-

медианный аэродинамический диаметр от приблизительно 7 до приблизительно 9,5 микрон.

В некоторых случаях, преимуществом для доставки могут обладать частицы большего чем приблизительно 3 микрона в диаметре. Фагоцитоз частиц альвеолярными макрофагами резко уменьшается, поскольку диаметр частиц увеличивается свыше приблизительно 3 микрон. Kawaguchi, H., et al., Biomaterials 7: 61-66 (1986); and Rudt, S. and Muller, R. H., J. Contr. Rel, 22: 263-272 (1992). При введении частиц с аэродинамическим объемом выше чем 3 микрона, фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов и выведение из легких можно свести до минимума.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, по меньшей мере приблизительно 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% частиц в сухом порошковом составе имеют аэродинамический диаметр менее чем приблизительно 10 микрон, более предпочтительно менее чем приблизительно 7 микрон, наиболее предпочтительно приблизительно 5 микрон. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере приблизительно 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% частиц в сухом порошковом составе имеют аэродинамический диаметр выше чем приблизительно 0,5 микрон. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере приблизительно 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% частиц в сухом порошковом составе имеют аэродинамический диаметр выше чем приблизительно 0,1 микрон.

В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере приблизительно 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% частиц в сухом порошковом составе имеют аэродинамический диаметр выше чем приблизительно 0,5 микрон и менее чем приблизительно 10 микрон, более предпочтительно выше чем приблизительно 0,5 микрон и менее чем приблизительно 7 микрон, наиболее предпочтительно выше чем приблизительно 0,5 микрон и менее чем приблизительно 5 микрон. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере приблизительно 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% частиц в сухом порошковом составе имеют аэродинамический диаметр выше чем приблизительно 0,5 микрон и менее чем приблизительно 3 микрона. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере приблизительно 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% частиц в сухом порошковом составе имеют аэродинамический диаметр выше чем приблизительно 3 микрона и менее чем приблизительно 5 микрон. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере приблизительно 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% частиц в сухом порошковом составе имеют аэродинамический диаметр выше чем приблизительно 5 микрон и менее чем приблизительно 7 микрон. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере приблизительно 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% частиц в сухом порошковом составе имеют аэродинамический диаметр выше чем приблизительно 7 микрон и менее чем приблизительно 9,5 микрон.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, частицы имеют плотность утряски менее чем приблизительно 0,4 г/см^3, более предпочтительно менее чем приблизительно 0,25 г/см^3, наиболее предпочтительно менее чем приблизительно 0,1 г/см^3. Характеристики, которые могут способствовать снижению плотности утряски, включают нерегулярную структуру поверхности и пористую структуру.

В некоторых случаях, частицы являются сферическими или яйцевидными по форме. Частицы могут иметь гладкую или шероховатую структуру поверхности. Частицы могут также быть покрыты полимером или другим подходящим материалом, чтобы контролировать высвобождение одного или более активных средств в легких.

Сухие порошковые составы могут быть введены в виде сухого порошка подходящими способами, известными в данной области техники. Альтернативно, сухие порошковые составы могут быть суспендированы в жидком составе, как описано ниже, и могут быть введены в легкие способами, известными в данной области техники для доставки жидких составов.

2. Жидкие составы

Жидкие составы включают одно или более средства, способствующие потере массы тела, растворенные или суспендированные в жидком фармацевтическом носителе.

Подходящие жидкие носители включают, но не ограничиваются ими, дистиллированную воду, деионизированную воду, чистую или особо чистую воду, физиологический раствор и другие физиологически приемлемые растворы, содержащие соли и/или буферы, такие как забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS), раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия, или любой другой водный раствор, приемлемый для введения животному или человеку.

Предпочтительно, жидкие составы являются изотоничными относительно физиологических жидкостей и имеют приблизительно такие же величины pH, колеблющиеся, например, от приблизительно pH 4,0 до приблизительно pH 7,4, более предпочтительно от приблизительно pH 6,0 до pH 7,0. Жидкий фармацевтический носитель может включать один или более физиологически сходные буферы, такие как фосфатные буферы. Специалист в данной области легко сможет определить подходящий состав физиологического раствора и pH водного раствора для легочного введения.

Жидкие составы могут включать одно или более суспендирующие средства, такие как производные целлюлозы, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь или лецитин. Жидкие составы могут также включать один или более консерванты, такие как этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат.

В некоторых случаях, жидкий состав может включать один или более растворители, которые являются органическими (т.е. неводные) класса 3 остаточными растворителями низкой токсичности, такие как этанол, ацетон, этилацетат, тетрагидрофуран, простой этиловый эфир и пропанол. Эти растворители могут быть выбраны на основании их способности легко переводить состав в аэрозольное состояние. Любой такой растворитель, включенный в жидкий состав, не должен пагубно взаимодействовать с одним или более активными средствами, присутствующими в жидком составе. Растворитель должен быть достаточно летучим, чтобы способствовать образованию аэрозоля из раствора или суспензии. Дополнительные растворители или способствующие образованию аэрозоля средства, такие как фреон, спирт, гликоль, полигликоль или жирная кислота, могут также быть включены в жидкий состав, по желанию, чтобы увеличить летучесть и/или изменить аэрозольные характеристики раствора или суспензии.

Жидкий состав может также включать минорные количества полимеров, поверхностно-активных веществ или других эксципиентов, хорошо известных специалистам в данной области техники. В этом контексте, “минорные количества” означает, что никакие эксципиенты не присутствуют, которые, вероятно, вредно влияют на поглощение одного или более активных средств в легких.

3. Аэрозольные составы

Сухие порошковые и жидкие составы, описанные выше, могут быть использованы для изготовления составов в аэрозольной форме для легочного введения. Аэрозоли для доставки терапевтических средств к дыхательным путям известны в данной области техники. Термин аэрозоль, в данном контексте, относится к любому продукту, представляющему собой мелкодисперсную взвесь твердых или жидких частиц, взвешенных в газовой среде. В некоторых случаях, газом может быть пропеллент; однако это не является обязательным. Аэрозоли могут быть получены при использовании ряда стандартных способов, в том числе, таких как обработка ультразвуком или под высоким давлением.

Предпочтительно, сухой порошковый или жидкий состав, описанный выше, включают в аэрозольную форму, используя один или более пропелленты. Подходящие пропелленты включают воздух, углеводороды, такие как пентан, изопентан, бутан, изобутан, пропан и этан, двуокись углерода, хлорфторуглерод, фторуглероды и их комбинации. Подходящие фторуглероды включают 1-6 водородсодержащие фторуглероды, такие как CHF_2CHF_2, CF_3CH_2F, $CH_2F_2CH_3$ и CF_3CHFCF_3, а также фторированные простые эфиры, как CF_3-O-CF_3, CF_2H-O-CHF_2 и CF_3-CF_2-O-CF_2-CH_3. Подходящие фторуглероды также включают перфторуглероды, такие как 1-4 углеродсодержащие перфторуглероды, включающие CF_3CF_3, $CF_3CF_2CF_3$ и $CF_3CF_2CF_2CF_3$.

Предпочтительно, пропелленты включают, но не ограничиваются ими, один или более гидрофторалканы (HFA). Подходящие HFA-пропелленты включают, но не ограничиваются ими, 1,1,1,2,3,3,-гептафтор-н-пропан (HFA 227), 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134) 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (пропеллент 227) или любую смесь этих пропеллентов.

Предпочтительно, один или более пропелленты имеют достаточное давление пара, что делает их эффективными, как пропелленты. Предпочтительно один или более пропелленты выбирают так, что плотность смеси подбирают под плотность частиц в аэрозольном составе для того, чтобы свести до минимума осаждение или расслоение (отстаивание) частиц в аэрозольном составе.

Пропеллент предпочтительно присутствует в количестве, достаточном, чтобы протолкнуть множество выбранных доз аэрозольного состава из аэрозольного баллона.

4. Устройства для легочного введения

В некоторых случаях, устройство применяют для доставки составов в легкие. Подходящие устройства включают, но не ограничиваются ими, порошковые ингаляторы, дозирующие ингаляторы под давлением, распылители и электрогидродинамические аэрозольные устройства.

Вдыхание может произойти через нос и/или рот пациента. Введение может происходить путем самостоятельного введения состава при вдохе, или при введении состава с помощью респиратора пациенту, подключенному к респиратору.

Ингаляторы сухого порошка

Сухие порошковые составы, описанные выше, могут быть введены в легкие пациента с помощью ингалятора сухого порошка (DPI). В устройствах DPI обычно используется

механизм, такой как взрыв газа, чтобы создать облако сухого порошка внутри контейнера, который затем может вдыхать пациент.

В ингаляторе сухого порошка, доза, предназначенная для введения, хранится в виде сухого порошка, не находящегося под давлением, и при приведении в действие ингалятора, частицы порошка вдыхаются субъектом. В некоторых случаях, сжатый газ (т.е. пропеллент) может быть использован для дозирования порошка, аналогично дозирующим ингаляторам под давлением (pMDI). В некоторых случаях, DPI может быть активирован вдохом, это означает, что аэрозоль образуется в точном соответствии со вдохом. Как правило, порошковые ингаляторы вводят дозу менее чем несколько десятков миллиграммов на вдох, чтобы избежать побуждения к кашлю.

DPI функционируют с помощью ряда механических средств для введения составов в легкие. В некоторых DPI, ракель или заслонка перемещает сухой порошковый состав, содержащийся в резервуаре, выталкивая состав в направлении потока, где пациент может вдыхать порошок на одном дыхании. В других DPI, сухой порошковый состав упакован в предварительно изготовленной дозированной форме, такой как блистер, таблетка или желатиновая капсула, которая прокалывается, разрушается или иначе вскрывается, чтобы высвободить сухой порошковый состав в направлении потока для последующего вдыхания. Еще другие DPI высвобождают сухой порошковый состав в камеру или капсулу, и в них используются механические и электрические мешалки, чтобы удерживать сухой порошковый состав взвешенным в воздухе до тех пор, пока пациент делает ингаляцию.

Сухие порошковые составы могут быть упакованы в различных формах, таких как сыпучий рыхлый порошок, лепешка или прессованная форма, для внесения в резервуар DPI.

Примеры подходящих DPI для введения составов, описанных выше, включают ингалятор Turbohaler® (Astrazeneca, Wilmington, DE.), ингалятор Clickhaler® (Innovata, Ruddington, Nottingham, UK), ингалятор Diskus® (Glaxo, Greenford, Middlesex, UK), EasyHaler® (Orion, Expoo, FI), ингалятор Exubera® (Pfizer, New York, N.Y.), ингалятор Qdose® (Microdose, Monmouth Junction, N.J.) и ингалятор Spiros® (Dura, San Diego, Calif.).

Дозирующие ингаляторы под давлением

Жидкие составы, описанные выше, можно вводить в легкие пациента с помощью дозирующего ингалятора под давлением (pMDI).

Обычно, дозирующие ингаляторы под давлением (pMDI) включают по меньшей мере два компонента: канистру, в которой жидкий состав содержится под давлением в комбинации с одним или более пропеллентами, и резервуар, используемый для фиксации и приведения в действие канистры. Канистра может содержать одну или много доз состава. Канистра может включать клапан, обычно дозирующий клапан, из которого содержимое канистры может выпускаться. Аэрозольное лекарственное средство подается из pMDI путем применения силы на канистру, чтобы подтолкнуть ее в резервуар, тем самым клапан открывается, и это способствует выпуску частиц лекарственного средства из клапана через выходное отверстие резервуара. При выпуске из канистры, жидкий состав распыляется, образуя аэрозоль.

Как правило, в pMDI используется один или более пропелленты, чтобы создать давление на содержимое канистры и вытолкнуть жидкий состав из выходного отверстия резервуара, образуя аэрозоль. Любые подходящие пропелленты, в том числе те, которые описаны выше, могут быть применены. Пропеллент может находиться в ряде форм. Например, пропеллент может представлять собой сжатый газ или сжиженный газ. В свое время, хлорфторуглероды (CFC) широко использовали в качестве жидких

пропеллентов, но в настоящее время они запрещены. Они были заменены новыми широко принятыми гидрофторалкановыми (HFA) пропеллентами.

pMDI предоставляются рядом компаний-поставщиков, включающих 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingleheim, Forest Laboratories, Glaxo-Wellcome, Schering Plough и Vectura. В некоторых случаях, пациент вводит аэрозольный состав вручную, при этом аэрозольный состав выпускается из pMDI при координировании с вдохом. Таким образом, аэрозольный препарат захватывается в поток вдыхаемого воздуха и транспортируется в легкие.

В других случаях, активируемый вдохом триггер, такой, который включен в ингалятор Tempo® (MAP Pharmaceuticals, Mountain View, Calif.), может быть использован, который позволяет одновременно выпускать дозу состава при вдыхании. Указанные устройства, которые выпускают состав, когда пользователь начинает вдыхать, известны как активируемые вдохом дозирующие ингаляторы под давлением (baMDI).

Распылители (небулайзеры)

Жидкие составы, описанные выше, также могут быть введены при помощи распылителя. Распылители представляют собой жидкие аэрозольные генераторы, которые превращают описанный выше жидкий состав, обычно основанные на воде композиции, в туман или облака из мелких капель, предпочтительно имеющих диаметр меньше чем 5 микрон масс-медианный аэродинамический диаметр, которые могут всасываться в нижнем отделе дыхательных путей. Этот процесс называется распылением. Капли несут один или более активные средства в нос, верхние дыхательные пути или глубоко в легкие при вдыхании аэрозольного облака. Любой тип распылителя может быть использован для введения состава пациенту, в том числе, но не ограничиваясь ими, пневматические (струйные) распылители и электромеханические распылители.

Пневматические (струйные) распылители используют источник питания газа под давлением в качестве движущей силы для распыления жидкого состава. Сжатый газ поступает через сопло или струю, чтобы создать область низкого давления, которая увлекает прилегающий жидкий состав и рассекает его в виде тонкой пленки или волокон. Пленка или волокна неустойчивы и распадаются на мелкие капли, которые переносятся потоком сжатого газа при вдохе. Перегородки, внесенные в струю из капелек, отсеивают капельки большего диаметра и возвращают их в объем резервуара с жидкостью. Примеры пневматических распылителей включают, но не ограничиваются ими, PARI LC Plus®, PARI LC Sprint®, DeVilbiss PulmoAide® и Boehringer Ingelheim Respima®.

В электромеханических распылителях используется электрически произведенная механическая сила для распыления жидких составов. Электромеханическая движущая сила может быть применена, например, с помощью вибрации жидкого состава при ультразвуковых частотах, или путем выдавливания объема жидкости через небольшие отверстия в тонкой пленке. Механические силы генерируют тонкие жидкие пленки или струйки потока, которые распадаются на мелкие капли с формированием медленно движущегося аэрозольного потока, который может быть вовлечен во вдыхаемый поток.

В некоторых случаях, электромеханический распылитель представляет собой ультразвуковой распылитель, в котором жидкий состав соединен с вибратором, генерирующим колебания при частотах в ультразвуковом диапазоне. Соединение достигается путем размещения жидкости в непосредственном контакте с вибратором, например, пластиной или кольцом, в удерживающей чаше, или путем размещения больших капель на твердом вибрирующем проекторе (рога). Колебания генерируют кольцеобразные неподвижные пленки, которые распадаются на капли по краям для распыления жидкого состава. Примеры ультразвуковых распылителей включают

DuroMist®, Drive Medical Beetle Neb®, Octive Tech Densylogic®, и John Bunn Nano-Sonic®.

В некоторых случаях, электромеханический распылитель представляет собой сетчатый распылитель, в котором жидкий состав приводится в движение через сетку или мембрану с небольшими отверстиями в диапазоне от 2 до 8 микрон в диаметре, чтобы производить тонкие нити, которые разбиваются на мелкие капельки. В некоторых конструкциях, жидкий состав пропускают через сетку с применением давления электромагнитным штоком поршня (например, распылитель AERx®), или путем размещения жидкости между вибрирующей благодаря пьезоелектрическому эффекту пластиной и сеткой, что приводит к колебательному распыляющему действию (например, распылитель EFlow®, AerovectRx® или TouchSpray®). В других случаях, сетка качается взад и вперед через столб жидкости, чтобы продавить ее через отверстия. Примеры таких распылителей включают Aeroneb Go®, Aeroneb Pro®, PARI EFlow®, Omron 22UE®; и Aradigm AERx®.

Электрогидродинамические аэрозольные устройства

Жидкие составы, описанные выше, также могут быть введены с помощью электрогидродинамического (EHD) аэрозольного устройства. В аэрозольных устройствах EHD используется электрическая энергия для переведения в аэрозольное состояние жидких растворов или суспензий лекарственного средства. Примеры EHD аэрозольных устройств известны в данной области техники. См., например, патент США № 4765539 автора Noakes et al. и патент США № 4962885 автора Coffee, R.A.

Электрохимические свойства состава могут быть важными параметрами для оптимизации доставки жидкого состава в легкие с помощью аэрозольного устройства EHD, и такая оптимизация обычно выполняется специалистом в данной области техники.

V. Способы лечения

Фармацевтические составы, содержащие одно или более средства, способствующие потере массы тела, описанные в данном документе, могут быть введены, чтобы вызвать потерю массы тела на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента, снизить жир в организме на стадии предожирения, ожирения пациента или патологического ожирения пациента, уменьшить потребление пищи пациентом на стадии предожирения, ожирения пациента, патологического ожирения пациента, улучшить гомеостаз глюкозы на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента, предотвратить прибавление в массе тела и/или предупредить увеличение индекса массы тела при норме, на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента, или при наличии комбинации указанных состояний.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтические составы вводят пациенту, страдающему от ожирения (например, на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента), при заболевании или нарушении, связанным с ожирением, при диабете, с синдромом инсулинорезистентности, липодистрофией, неалкогольным стеатогепатитом, сердечно-сосудистым заболеванием, синдромом поликистоза яичников или метаболическим синдромом.

В случаях, когда фармацевтические составы вводят для нормализации сахара в крови, составы предпочтительно вводят в количестве, эффективном для снижения уровней глюкозы в крови до менее чем приблизительно 180 мг/дл. Составы могут быть введены совместно с другими антидиабетическими средствами, при необходимости, для улучшения гомеостаза глюкозы.

Фармацевтические составы могут также быть введены пациентам, страдающим от заболевания или нарушения, которое вызывает ожирение или предрасполагает пациента к ожирению, такого как синдром Барде-Бидля или мутация в гене, кодирующем рецепторный белок 4 меланокортина (MC4R) (т.е. мутация MC4R).

А. Дозировки

Точная дозировка, вводимая пациенту, будет зависеть от многих факторов, в том числе физических показателей пациента (например, масса тела), степени тяжести заболевания или нарушения, подвергаемого лечению, присутствия или отсутствия других осложнений, и может быть легко определена лечащим врачом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, средство, способствующее потере массы тела, вводят в дозе, эквивалентной пероральной дозе, составляющей между приблизительно 0,005 мг и приблизительно 500 мг на кг массы тела в день, более предпочтительно между приблизительно 0,05 мг и приблизительно 100 мг на кг массы тела в день, наиболее предпочтительно между приблизительно 0,1 мг и приблизительно 10 мг на кг массы тела в день. В конкретных вариантах осуществления изобретения, средство, способствующее потере массы тела, вводят в дозе, эквивалентной пероральной дозе, составляющей между приблизительно 1,0 мг и 5,0 мг на кг массы тела в день.

В некоторых случаях, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве, чтобы стимулировать потерю массы тела. В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве, для уменьшения массы тела по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 15%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 20%.

В некоторых случаях, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве для снижения жира в организме. В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве для снижения жира в организме по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 15%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 20%.

В некоторых случаях, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве, чтобы уменьшить потребление пищи, аппетит или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве для уменьшения среднесуточного потребления пищи (в пересчете на калории) по меньшей мере на 15%, 17%, 20%, 22%, 25%, 28%, 30%, 32%, 35% или выше.

В некоторых случаях, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве, чтобы улучшить гомеостаз глюкозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтический состав, содержащий одно или более средства, способствующие потере массы тела, вводят на стадии предожирения, ожирения или патологического ожирения пациента в терапевтически эффективном количестве, чтобы снизить средний уровень глюкозы в крови натощак по меньшей мере на 10%, 12%, 15%, 18%, 20%, 22%,

25% или выше. В случаях, когда фармацевтические составы вводят, чтобы нормализовать сахар в крови, составы предпочтительно вводят в количестве, эффективном для снижения уровней глюкозы в плазме крови натощак до менее чем приблизительно 180 мг/дл, более предпочтительно до менее чем приблизительно 160 мг/дл, более предпочтительно до менее, чем приблизительно 140 мг/дл.

B. Введение, применяемое в терапевтических целях

Фармацевтические составы могут быть введены, например, в единичной (разовой) дозе, в виде постоянной дозы, один или более раз в сутки или менее часто, как например, один раз в неделю. Фармацевтические составы вводят один раз в день или более одного раза в день, как например, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения, составы вводят перорально, один раз в день или меньше.

Фармацевтические составы вводят в эффективном количестве и в течение эффективного периода времени, чтобы добиться желаемого терапевтического эффекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения, фармацевтический состав вводят ежедневно, два раза в неделю, еженедельно, два раза в месяц или ежемесячно в течение периода по меньшей мере одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, одного года или дольше.

Фармацевтические составы могут также быть введены профилактически, например, пациентам или субъектам, кто подвержен риску заболевания или нарушения, такого как диабет или ожирение. Таким образом, способы могут также включать идентификацию субъекта, подверженного риску диабета или ожирения, прежде введения составов.

Точное требуемое количество составов будет изменяться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста, пола, массы тела и общего состояния субъекта, степени заболевания у субъекта, пути введения, включены ли другие лекарственные средства в схему лечения и тому подобное. Таким образом, не представляется возможным установить точные дозы для каждого состава. Тем не менее, соответствующая доза может быть определена одним из специалистов в данной области техники с использованием только рутинного эксперимента. Например, эффективные дозы и режимы введения композиций могут быть определены опытным путем, и осуществление таких определений находится в компетентности в данной области техники.

Доза может изменяться и может быть введена в один или несколько приемов дозы ежедневно в течение одного или нескольких дней. Указания можно найти в литературе относительно соответствующих доз для данных классов фармацевтических продуктов.

1. Совместное введение с активными средствами

В других вариантах осуществления изобретения, представленные в описании соединения можно вводить совместно с одним или более дополнительными терапевтическими, профилактическими или диагностическими средствами. Совместное введение, в данном контексте, включает введение в такой же дозированной форме или в разных дозированных формах. В отношении указанных вариантов осуществления изобретения, где представленные в описании соединения и одно или более дополнительные терапевтические, профилактические или диагностические средства вводят в различных дозированных формах, дозированные соединения могут быть введены одновременно (например, в то же самое время или, по существу, в то же самое время) или последовательно. “По существу, в то же самое время”, в данном контексте,

как правило, означает в пределах десяти минут, предпочтительно в пределах пяти минут, более предпочтительно в пределах двух минут, наиболее предпочтительно в пределах одной минуты. Дозированные формы, введенные последовательно, могут быть введены в пределах нескольких часов друг от друга, например, десяти часов, девяти часов, восьми часов, семи часов, шести часов, пяти часов, четырех часов, трех часов, двух часов, одного часа, 30 минут, 20 минут или 15 минут.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, средства, способствующие потере массы тела, представленные в описании, вводят совместно с лептином или аналогом лептина. В этих случаях, лептин или аналог лептина могут быть введены совместно со средствами, способствующими потере массы тела, в течение части периода лечения или в течение всего периода лечения. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, средства, способствующие потере массы тела, вводят совместно с r-metHuLeptin (A-100, МЕТРЕЛЕПТИН®), предоставляемым компанией Amylin Pharmaceuticals (San Diego, Calif.).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, пациентами являются субъекты, страдающие диабетом. В этих случаях, средства, способствующие потере массы тела, представленные в описании, могут быть введены совместно с одним или более лекарственными средствами от диабета.

Примеры

Пример 1: Введение целастрола тучным мышам

Целастрол был получен из коммерческих источников. Мышей C57Bl/6J содержали на рационе с высоким содержанием жиров (HFD; Research Diets, D12451, 45% ккал жира), при этом их кормили в течение 16 недель. После появления ожирения и лептиновой резистентности, мышам вначале вводили целастрол в различных дозах (10, 50 и 100 мкг/кг) в 25 мкл ДМСО, один раз в день) и носитель (ДМСО, 25 мкл) посредством внутрибрюшинной (i.p.) инъекции. Животные имели свободный доступ к пище и воде, если не указано иное.

Во всех экспериментах, за четыре дня до введения лекарственного средства, животные прошли через период адаптации, когда им давали физиологический раствор (25 мкл), чтобы снизить действие стресса, созданного i.p. инъекцией. После четырех дней адаптации, целастрол вводили HFD-вскормленным тучным мышам ежедневно путем i.p. инъекции в увеличивающихся дозах (10, 50 и 100 мкг/кг) в течение трех недель в 25 мкл ДМСО. Контрольная группа получала такой же объем ДМСО путем i.p. инъекции.

Как показано на фигуре 1A, i.p. введение целастрола значительно уменьшило массу тела (фигура 1A, $p<0,001$, 100 мкг/кг; фигура 1B $p<0,05$, 10 мкг/кг; $p<0,001$, 50 и 100 мкг/кг) и потребление пищи (фигура 1C, $p<0,01$, три дня в среднем в течение первой недели введения лекарственного средства) HFD-вскормленными тучными мышами в зависимости от дозы. На 14 день испытания, авторы изобретения измеряли уровень глюкозы в крови натощак после 6 часов голодания. Как показано на фигуре 1D, целастрол уменьшал уровень глюкозы в крови тучных мышей.

Пример 2: Введение целастрола тощим мышам

Целастрол вводили тощим мышам, которых кормили кормом чау (Chow), в дозе 50, 100 или 500 мкг/кг в течение трех недель путем i.p. инъекций, используя такой же протокол, как описанный выше. Как показано на фигуре 2A и фигуре 2B, целастрол вызывал достоверное, но небольшое снижение потребления пищи; однако он не способствовал потере массы тела тощих мышей, даже когда его вводили тощим мышам в дозах, превышающих в пять раз дозы, которые оказались эффективными для уменьшения массы тела тучных мышей. Эти данные позволили предположить, что

анорексигенное действие целастрола ограничивается тучными животными. У тощих мышей, только самая высокая экспериментальная доза (500 мкг/кг) вызывала значительное уменьшение уровня глюкозы в крови (фигура 2C, p<0,05) после 2 недель инъекций лекарственного средства.

В совокупности, эти данные позволили предположить, что целастрол может быть введен в эффективном количестве (например, 100 мкг/кг в данных исследованиях), чтобы стимулировать потерю массы тела тучных мышей, но не тощих мышей.

Пример 3: Изучение зависимости лептина от активности целастрола

Целастрол (100 мкг/кг, один раз в день, в 25 мкл ДМСО) вводили мышам с дефицитом лептина (ob/ob) и дефицитом рецепторов лептина (db/db) в моделях ожирения. Ни одна из указанных моделей мышей не продемонстрировала значительное снижение аппетита при введении целастрола (ob/ob мыши, фигура 3; db/db мыши, фигура 4). В обеих группах мышей ob/ob и db/db, масса тела продолжала увеличиваться подобно контрольной (обработанной носителем) группе (ob/ob, фигура 3A; db/db фигура 4A). Кроме того, целастрол не уменьшал уровень глюкозы в крови натощак после 6 часов голодания ни в группе ob/ob (фигура 3C), ни в группе db/db (фигура 4C) мышей после 2 недель инъекций лекарственного средства.

Способность целастрола оказывать эффекты против ожирения при пероральном введении также исследовали. Целастрол вызывал устойчивое и значительное уменьшение массы тела (фигура 5A, p<0,001) и потребления пищи (фигура 5B, p<0,001) у HFD-вскормленных тучных мышей при пероральном введении 10 мг/кг в суспензии каптизола. Кроме того, пероральный целастрол снижал уровни глюкозы в крови натощак после 6 часов голодания у HFD-вскормленных тучных мышей (фигура 5C, p<0,001, глюкоза снизилась до гипогликемических уровней). Однако никаких существенных изменений в потреблении пищи (фигура 5D) или массы тела (фигура 5E) не наблюдали, когда тощих мышей обрабатывали целастролом перорально. При этой дозе, пероральное введение целастрола приводило к небольшому, но достоверному снижению уровней глюкозы в крови тощих мышей после трех недель обработки (фигура 5F). Кроме того, мыши ob/ob и db/db были полностью невосприимчивы к пероральной обработке целастролом (фигура 6A-D).

Тот факт, что целастрол уменьшал массу тела и потребление пищи у HFD-вскормленных тучных мышей, но не у мышей ob/ob или db/db, позволил предположить, что анорексигенное действие целастрола опосредуется через лептиновый сигналинг. Хотя у HFD-вскормленных тучных мышей уровни лептина были повышены, у них развивалась устойчивость к лептину, и они не отвечали на введение экзогенного лептина. Поэтому предположили, что целастрол оказывает эффекты против ожирения за счет повышения чувствительности к лептину в головном мозге HFD-вскормленных тучных мышей. Для того чтобы проверить это предположение, лептин вводили HFD-вскормленным тучным животным, обработанным целастролом или носителем. Для того чтобы избежать какого-либо возможного лептин-сенсибилизирующего эффекта потери массы тела или уменьшения потребления пищи, вызванного введением целастрола, инъекции лептина проводили до обработки целастролом, как описано ниже.

Тощих и HFD-вскормленных тучных мышей разделяли на четыре группы: 1) ДМСО + физиологический раствор, 2) ДМСО + лептин, 3) целастрол + физиологический раствор, и 4) целастрол + лептин (n=3 на группу). Мышам делали инъекцию (ip) 100 мкг/кг целастрола или носителя (ДМСО) за один час до цикла темноты (нулевой день). Через 24 часа, мышам делали второй раз инъекцию целастрола или ДМСО (день 1), и затем все животные сутки голодали. На второй день, через 21 час голодания, мыши получали

последнюю инъекцию ДМСО или целастрола. За 30 минут до цикла темноты, через 23,5 часов голодания, мыши получали однократную ip инъекцию лептина (10 мг/кг, растворенный в физиологическом растворе), или физиологического раствора. Через 30 минут (конец 24-часового голодания), мышей кормили их предыдущим кормом диетой (либо стандартный корм чау, либо HFD) неограниченно. Изменения потребления пищи через 1, 3, 6, 15 и 24 часа и массы тела через 24 часа записывали (фигура 7A). В 6-часовой временной точке, лептин уменьшал потребление пищи приблизительно на 40% в группе ДМСО-обработанных тощих мышей и группе HFD-вскормленных тучных мышей. У обработанных целастролом тощих мышей выявили 60%-ное снижение потребления пищи сразу после инъекции лептина, в то время как у HFD-вскормленных мышей обнаружили 80%-ное снижение потребления пищи в результате инъекции лептина (фигура 7B). В течение 24-часового периода кормления вволю, все тощие мыши и обработанные носителем HFD-вскормленные тучные мыши набрали вес, в то время как целастролом обработанные HFD-вскормленные тучные мыши, по-прежнему, демонстрировали потерю массы тела. В дальнейшем, эта потеря массы тела увеличивалась (приблизительно в два раза) при введении лептина (фигура 7D). Это отчетливо видно, когда потребление пищи у целастрол-обработанных мышей рассчитывают в процентах (фигура 7B). Кроме того, HFD-вскормленные тучные мыши были устойчивы к эффекту снижения массы тела, вызываемому лептином, если они не получали целастрол (фигура 7D). Следует отметить, что сам по себе целастрол, как и ожидалось, снижал прирост массы HFD-вскормленных тучных мышей в отсутствие введения экзогенного лептина, вероятно, из-за уже повышенных уровней лептина у HFD-вскормленных тучных мышей.

Для того чтобы проанализировать изменение композиционного состава тела в течение обработки целастролом (ip 100 мкг/кг), массу нежировых тканей и жировую массу мышей измеряли с помощью двухэмиссионной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Масса нежировых тканей оставалась неизмененной после двух недель длительного применения целастрола (фигура 8A). Эти данные согласуются с тем, что целастрол не оказывал токсического действия, вызывая анорексию, поскольку мышечная масса была сохранена. Тем не менее, жировая масса и процент жира значительно снижались у целастрол-обработанных HFD-вскормленных животных (фигуры 8B-8C). В соответствии со снижением жировой массы, уровни лептина, как было показано, постепенно уменьшались в течение длительного применения целастрола (фигура 8D). Кроме того, потребление пищи HFD-вскормленными тучными мышами постепенно выросло к концу исследования, поскольку уровни эндогенного лептина снизились. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что анорексигенное действие целастрола зависит от лептинового сигналинга.

Двигательная активность также была нормальной у целастрол-обработанных мышей. Эти данные согласуются с тем, что целастрол не оказывает токсического действия, вызывая анорексию и потерю массы тела, так как последняя будет связана со снижением двигательной активности.

Пример 4: Действие введения целастрола на гомеостаз глюкозы

Как описано выше, i.p. и пероральное введение целастрола приводит к устойчивому снижению уровней глюкозы в крови у HFD-вскормленных тучных мышей. Для того чтобы проверить влияние целастрола на гомеостаз глюкозы, тесты на толерантность к глюкозе (GTT) и тесты на толерантность к инсулину (ITT) выполняли после длительного применения i.p. целастрола (100 мкг/кг).

Для GTT, мышей не кормили в течение ночи после одной недели обработки

целастролом, и они получали i.p. инъекцию D-глюкозы (0,75 г/кг) утром. Для ITT, после 16 дней обработки целастролом, мыши голодали в течение 6 часов (от 8 утра до 2 дня), и рекомбинантный человеческий инсулин (1 МЕ/кг от компании Eli Lilly) вводили внутрибрюшинно. В обоих способах, уровень глюкозы в крови определяли, кровь брали из хвостовой вены при 0, 15, 30, 60, 90 и 120 минутах после инъекции.

Как показано на фигуре 9A, после одной недели обработки целастролом, гомеостаз глюкозы значительно улучшался у целастрол-обработанных мышей, когда сравнивали с носитель-обработанными мышами, о чем свидетельствует разница в площади под кривой (AUC) для GTT (фигура 9B, $p<0,001$). На 16-ый день, ITT осуществляли. HFD-вскормленные тучные мыши также продемонстрировали улучшенную чувствительность к инсулину (фигуры 9C-9D, $p<0,01$). В соответствии с улучшенным гомеостазом глюкозы, обработанные целастролом мыши, продемонстрировали снижение экспрессии мРНК глюконеогенных ферментов печени фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK), глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase) и коактиватора 1-альфа гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC1a) (фигура 10).

Пример 5: Влияние приема целастрола на функцию печени, почек и щитовидной железы

Для исследования влияния приема целастрола на функцию печени, уровни аланинтрансаминазы (ALT) и аспартаттрансаминазы (AST) измеряли в сыворотке мышей после трех недель обработки целастролом (100 мкг/кг, i.p.). Ферменты ALT и AST определяли, используя набор для твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (от компании Bio Scientific).

Как показано на фигуре 11, введение целастрола снижает уровни ALT и AST у тучных мышей, которых кормили HFD, что свидетельствует об улучшении функции печени. Эти данные также были подтверждены гистологически. Ткань печени, которую брали у этих мышей, фиксировали в течение ночи в формалине, делали срезы и окрашивали гематоксилином и эозином (H&E). Гепатостеатоз у тучных животных, которых кормили HFD, уменьшался при обработке целастролом. Срезы печени, полученные от мышей, обработанных целастролом, выглядят практически идентичными тканям печени тощих мышей. Аналогично, никакого изменения в морфологии почек этих мышей не обнаружено. Полученные результаты указывают на то, что обработка целастролом также уменьшает гепатостеатоз.

Гормоны щитовидной железы, как известно, повышают основной обмен веществ и, следовательно, увеличивают расход энергии. Повышенные уровни гормонов щитовидной железы, как известно, снижают массу тела с различными нежелательными побочными эффектами. Для того чтобы проверить, могут ли гормоны щитовидной железы играть роль в анорексигенном действии целастрола, уровни T3 и T4 в плазме тучных мышей, которых кормили HFD, измеряли после 3 недель обработки целастролом (100 мкг/кг, i.p.). Уровни гормонов щитовидной железы, в том числе T3 и T4, как известно, были повышены у тучных мышей, которых кормили HFD.

Как показано на фигуре 12, целастрол уменьшает уровни T3 и T4 у HFD-вскормленных тучных мышей. Это уменьшение является, вероятно, результатом потери массы тела, и свидетельствует о том, что снижающий массу тела эффект целастрола не опосредуется повышенной активностью гормонов щитовидной железы.

Пример 6: Получение и активность производных целастрола

Целастрол представляет собой акцептор Михаэля и может образовывать аддукты Михаэля с нуклеофилами, такими как остатки цистеина белков. Четыре производные (mCS1-mCS4) целастрола были получены, содержащие заместитель, блокирующий

образование аддуктов Михаэля у реакционноспособного положения целастрола (C^6-углеродный атом формулы I). Полагают, что эти производные больше не должны функционировать как акцепторы Михаэля.

Получение mCS1

20 мг (0,0378 ммоль) целастрола растворяли в 1 мл этанола при комнатной температуре. 50 мкл 2-меркаптоэтанола добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Во время реакции, окраска реакционной смеси изменялась от светло-оранжевой до бесцветной. Полный расход исходного материала был подтвержден ЖХ/МС. Затем, растворитель удаляли при пониженном давлении с получением mCS1m1 с количественном выходом в виде бледно-оранжевой пленки. Дальнейшую очистку осуществляли на силикагеле.

Получение mCS2

10 мг (0,0189 ммоль) целастрола растворяли в 1 мл этанола при комнатной температуре. 3 мг цистамина добавляли, и реакционную смесь перемешивали. Окраска реакционной смеси изменялась от светло-оранжевой до почти бесцветной в течение 10 мин. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, mCS2 выпадал в осадок, вещество выделяли путем фильтрации и сушили при пониженном давлении.

Получение mCS3

10 мг (0,0189 ммоль) целастрола растворяли в 1 мл этанола при комнатной температуре. 5 мкл 3-меркаптопропионовой кислоты добавляли, и реакционную смесь перемешивали. Изменение окраски реакционной смеси от светло-оранжевой до почти бесцветной наблюдали в течение 1 часа при перемешивании при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением mCS3 с количественным выходом в виде бледно-оранжевой пленки.

Получение mCS4

10 мг (0,0189 ммоль) целастрола растворяли в 1 мл этанола при комнатной температуре. 5 мг D-цистеина добавляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Изменение окраски реакционной смеси от светло-оранжевой до почти бесцветной наблюдали в течение 1 часа при перемешивании при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением mCS4 с количественным выходом в виде не совсем белого твердого вещества.

Активность mCS1-mCS4

Четыре производных целастрола (mCS1-mCS4) вводили тучным мышам, которых кормили HFD (100 мкг/кг/день в течение 25 дней, i.p.). Как показано на фигуре 13, mCS1-mCS4 уменьшали массу тела и потребление пищи с такой же способностью, как и целастрол.

Пример 7: Совместное введение целастрола и лептина

Целастрол и лептин совместно вводили, чтобы снизить массу тела у тучных мышей. Мышей C57Bl/6J содержали на рационе с высоким содержанием жира в течение 16 недель. Далее, целастрол вводили (100 мкг/кг/день, i.p.) в течение периода 40 дней.

Как показано на фигуре 14, масса тела обработанных целастролом мышей снижалась постепенно, и это снижение достигало плато приблизительно на 17 день. На данном этапе, лептин (1 мг/кг/день, i.p.) вводили как контрольной группе, так и группе с введенным целастролом. Как показано на фигуре 14, целастролом обработанные мыши отвечали на введение лептина уменьшением массы тела, реакцией, которая усиливалась при увеличении доз лептина.

Пример 8: Введение целастрола для предотвращения ожирения

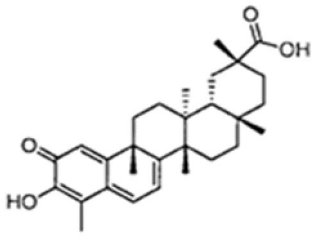
Четыре группы мышей C57BL/6 отбирали, которых отлучали от матери, в возрасте

3 недель. Две из групп держали на стандартном корме чау, и две группы держали на рационе с высоким содержанием жира. Одна группа из каждого рациона получала ежедневно инъекции целастрола (100 мкг/кг/день, i.p.), а другая группа из каждого рациона получала инъекции носителя (25 мкл ДМСО в день, i.p.) в качестве контроля в течение 6 месяцев. Массы тела, измеренные на протяжении всего исследования, отмечены на приложенной фигуре. Как показано на фигуре 15, в группе носитель-HFD развивалось ожирение, в то время как в других группах не развивалось.

Фигуры 16A и 16B представляют собой графики, демонстрирующие движение в x (фигура 16A) и y (фигура 16B) направлениях в амбулаторных условиях для контрольной группы и группы с введенным целастролом во время ночных и дневных циклов. Токсичность оценивали с использованием комплексной системы мониторного наблюдения за лабораторными животными компании Columbus Instruments, авторы изобретения определили показатель двигательной активности животных. Как видно из фигур, единицы счета движения животных в x и y направлении в течение как ночных, так и дневных циклов существенно не различаются. Эти данные свидетельствуют о том, что мыши, обработанные лекарственным средством, не представляются вялыми, так что не заметно никаких признаков болезни и токсичности.

(57) Формула изобретения

1. Лекарственная форма для перорального введения человеку, страдающему предожирением, ожирением или патологическим ожирением, эффективная для стимулирования потери массы тела, снижения жира в организме или для стимулирования потери массы тела и снижения жира в организме, содержащая одно действующее вещество, которое представляет собой целастрол формулы



в фармацевтически приемлемой для перорального введения лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблеток, капсул, растворов, суспензий, сиропов и леденцов,

где целастрол присутствует в дозе от 0,005 мг до 1,0 мг на кг массы тела человека.

2. Лекарственная форма по п.1, представляющая собой капсулу или таблетку, где целастрол присутствует в дозе от 0,005 мг до 1,0 мг на кг массы тела человека для перорального введения один или два раза в день.

3. Лекарственная форма по п.1, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 1,0 мг на кг массы тела человека для перорального введения один раз в день.

4. Лекарственная форма по п.1, где целастрол присутствует в дозе от 0,005 мг до 0,1 мг на кг массы тела человека для перорального введения один раз в день.

5. Лекарственная форма по п.2, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 0,1 мг на кг массы тела человека.

6. Капсула для перорального введения человеку, страдающему предожирением, ожирением или патологическим ожирением, где капсула состоит из целастрола и фармацевтически приемлемого наполнителя, где целастрол присутствует в дозе от 0,005 мг до 1,0 мг на кг веса тела человека.

7. Капсула по п.6, где целастрол присутствует в дозе от 0,005 мг до 0,1 мг на кг веса

тела человека.

8. Капсула по п.6, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 1,0 мг на кг веса тела человека.

9. Капсула по п.6, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 0,1 мг на кг веса тела человека.

10. Капсула по п.6, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 1,0 мг на кг массы тела человека для перорального введения один или два раза в день.

11. Капсула по п.6, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 0,1 мг на кг массы тела человека для перорального введения один или два раза в день.

12. Таблетка для перорального введения человеку, страдающему предожирением, ожирением или патологическим ожирением, где таблетка состоит из целастрола и фармацевтически приемлемого наполнителя, где целастрол присутствует в дозе от 0,005 мг до 1,0 мг на кг веса тела человека.

13. Таблетка по п.12, где целастрол присутствует в дозе от 0,005 мг до 0,1 мг на кг веса тела человека.

14. Таблетка по п.12, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 1,0 мг на кг веса тела человека.

15. Таблетка по п.12, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 0,1 мг на кг веса тела человека.

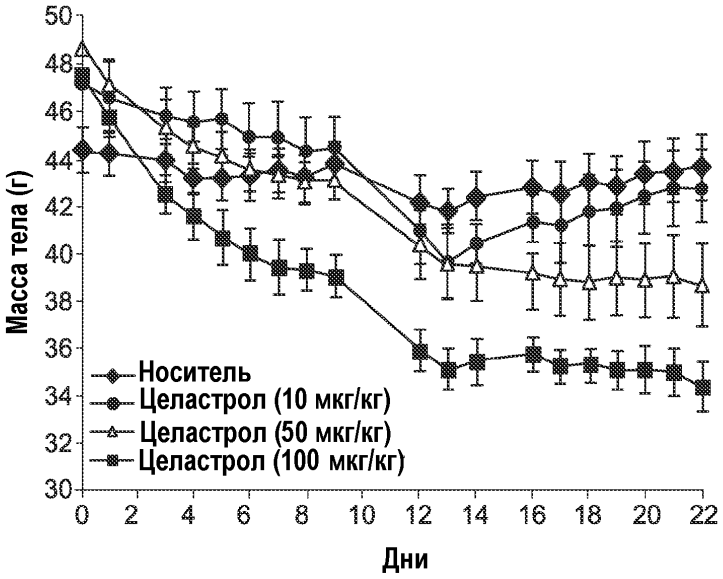
16. Таблетка по п.12, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 1,0 мг на кг массы тела человека для перорального введения один или два раза в день.

17. Таблетка по п.12, где целастрол присутствует в дозе от 0,05 мг до 0,1 мг на кг массы тела человека для перорального введения один или два раза в день.

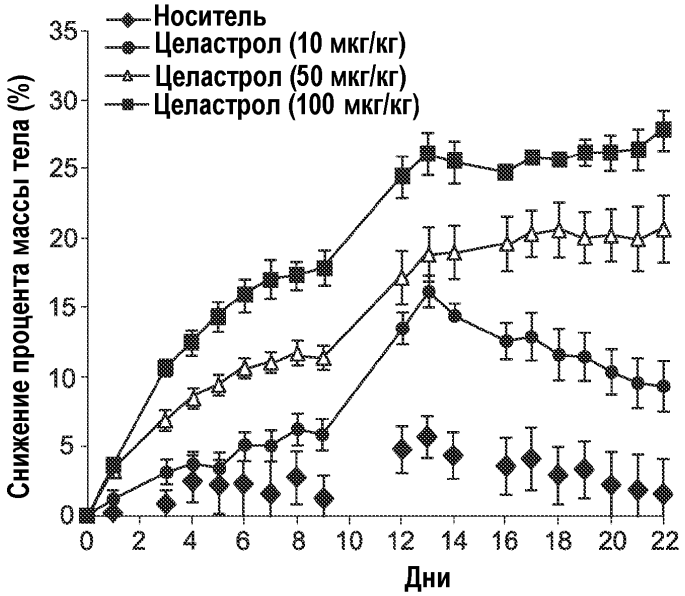
1

524046

1/24

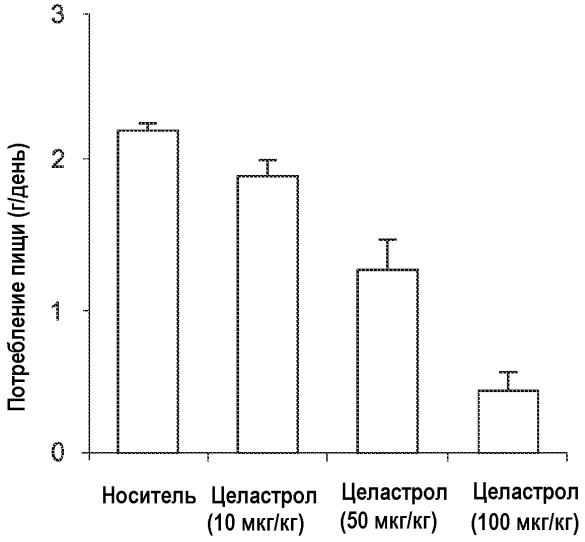


ФИГ.1А

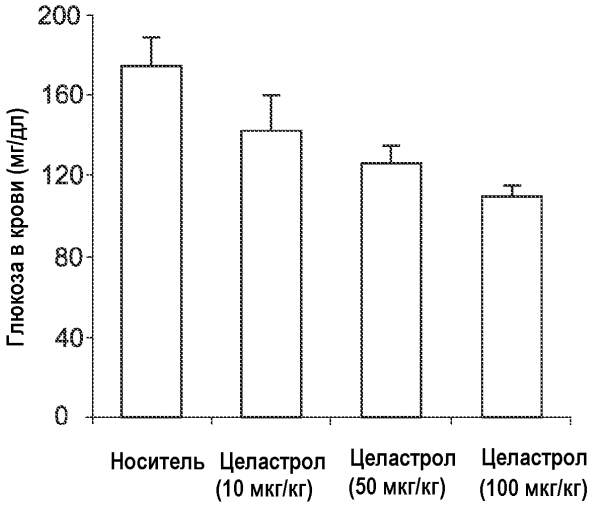


ФИГ.1В

2

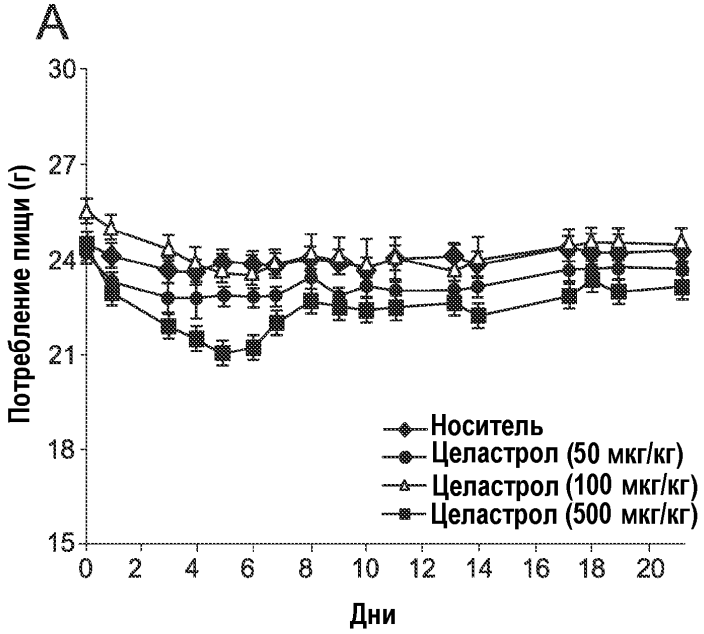


ФИГ.1C



ФИГ.1D

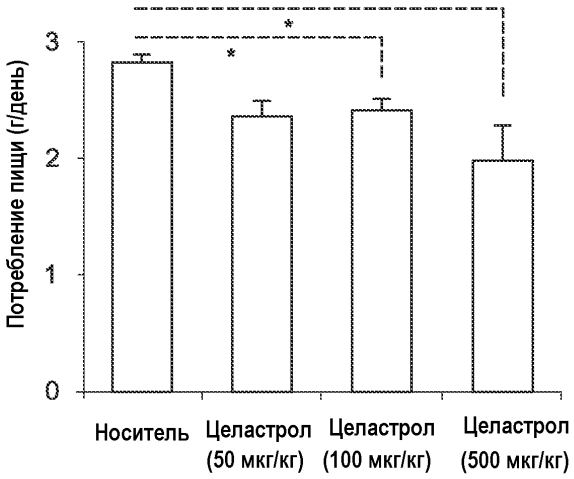
3


A
30
27
24
21
18
15
Потребление пищи (г)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Дни
Носитель
Целастрол (50 мкг/кг)
Целастрол (100 мкг/кг)
Целастрол (500 мкг/кг)

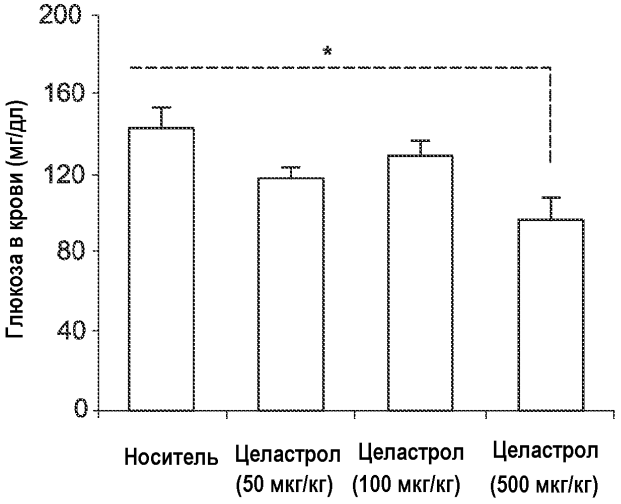
ФИГ.2А

4

4/24

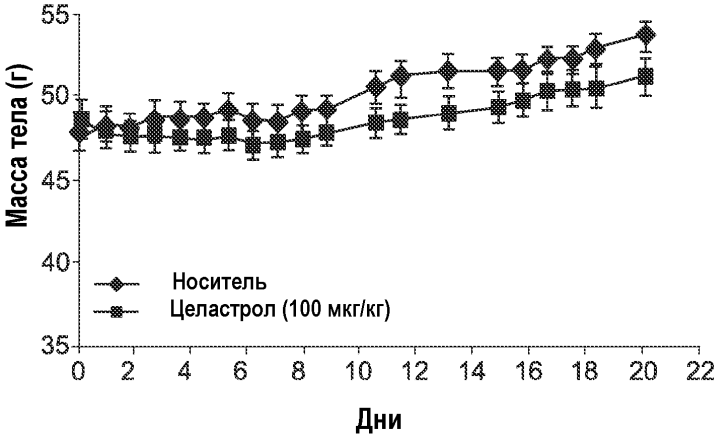


ФИГ.2B



ФИГ.2C

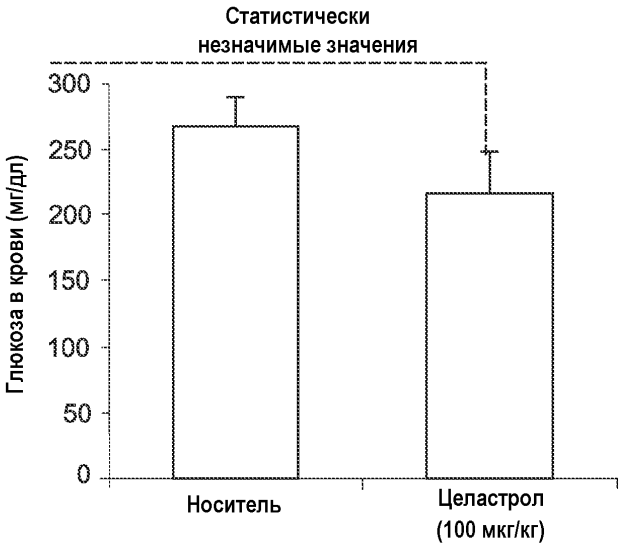
5



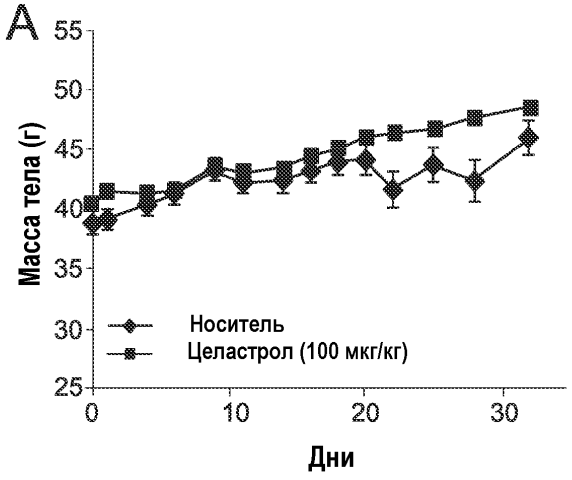
ФИГ.3А

ФИГ.3В

6



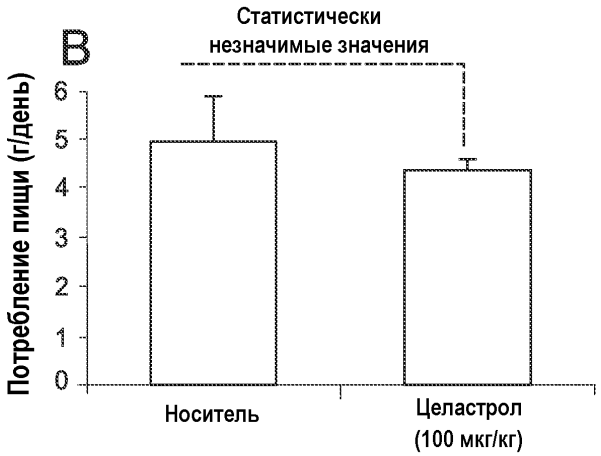
ФИГ.3С



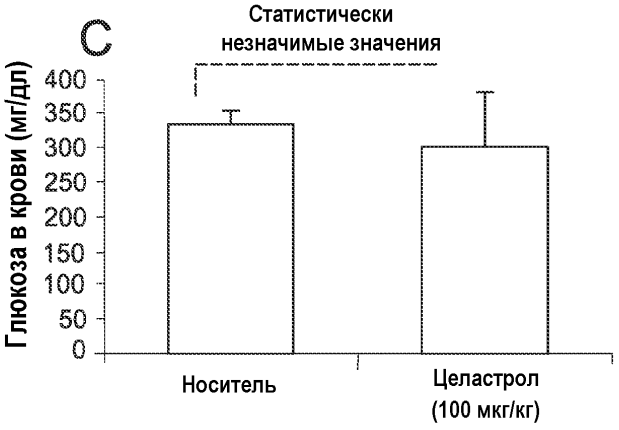
ФИГ.4А

7

7/24

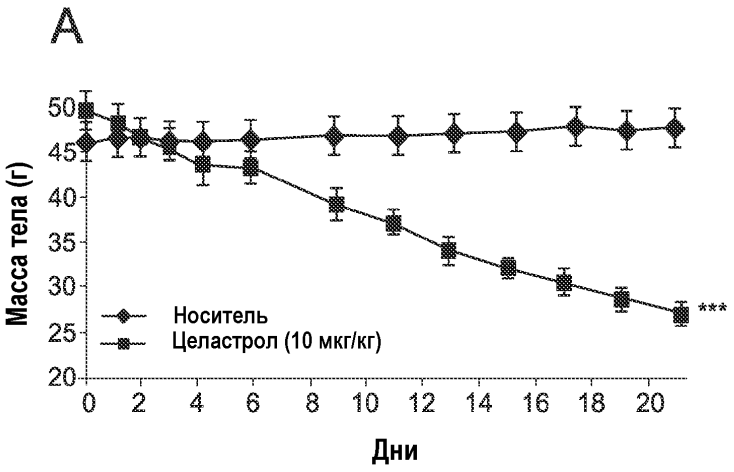


ФИГ.4B

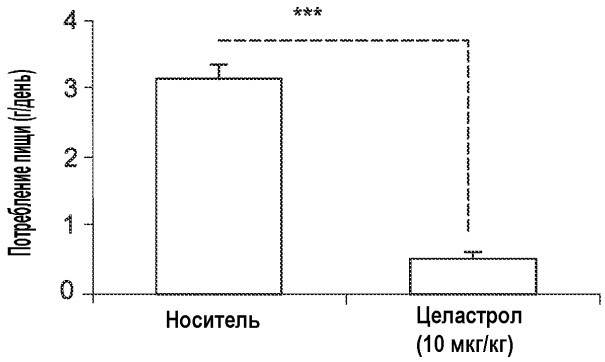


ФИГ.4C

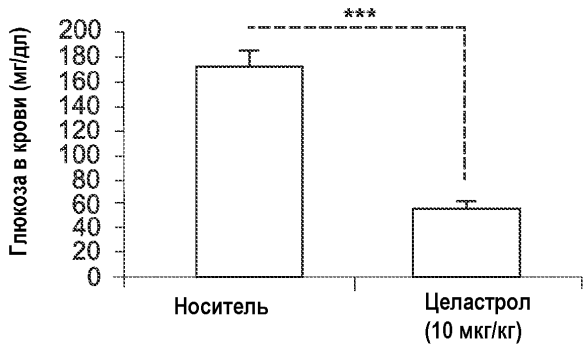
8


A
Масса тела (г)
50
45
40
35
30
25
20
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
Дни
Носитель
Целастрол (10 мкг/кг)
***

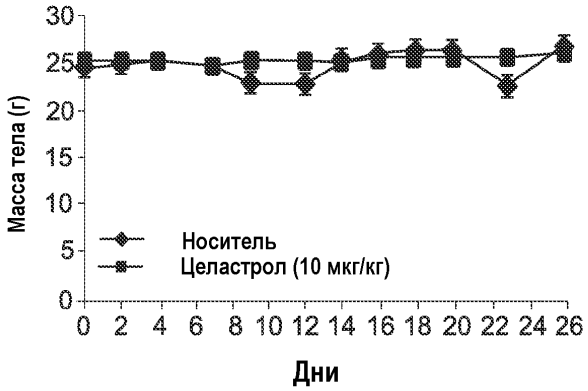
ФИГ.5А


Потребление пищи (г/день)
4
3
2
1
0
***
Носитель
Целастрол
(10 мкг/кг)

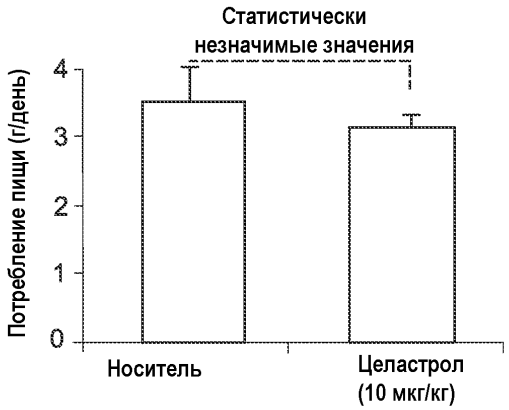
ФИГ.5В


***
Глюкоза в крови (мг/дл)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Носитель
Целастрол
(10 мкг/кг)

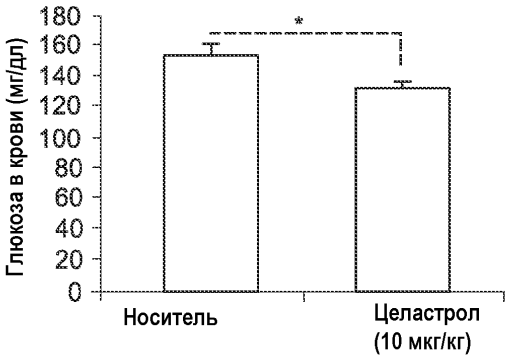
ФИГ.5C


Масса тела (г)
30
25
20
15
10
5
0
Носитель
Целастрол (10 мкг/кг)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
Дни

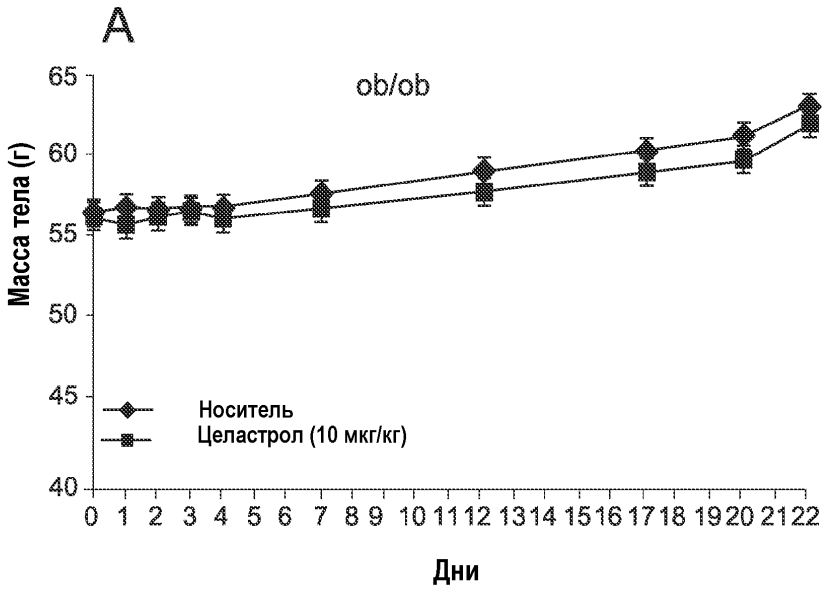
ФИГ.5D


Статистически
незначимые значения
Потребление пищи (г/день)
4
3
2
1
0
Носитель
Целастрол
(10 мкг/кг)

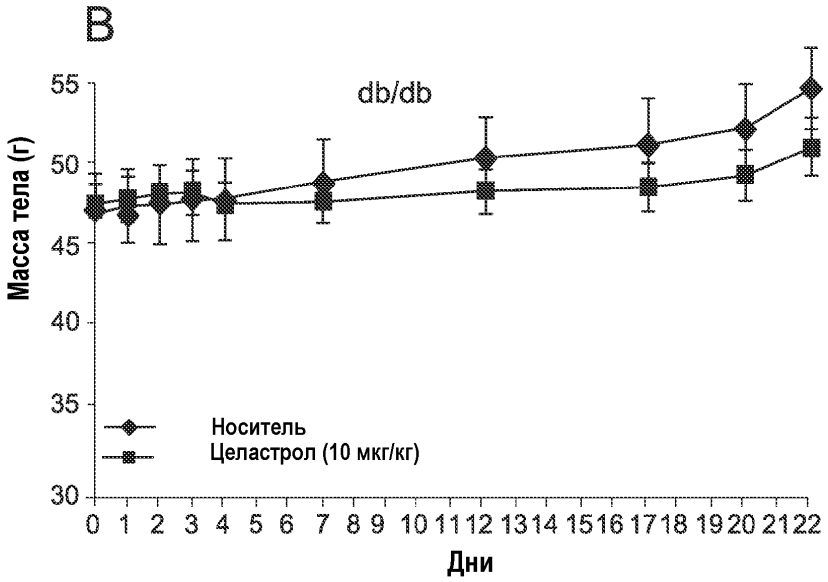
ФИГ.5E


*
Глюкоза в крови (мг/дл)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Носитель
Целастрол
(10 мкг/кг)

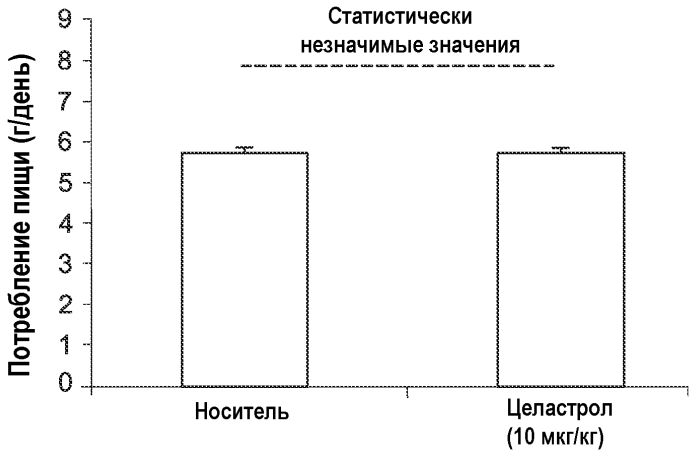
ФИГ.5F


A
ob/ob
Масса тела (г)
65
60
55
50
45
40
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
Дни
Носитель
Целастрол (10 мкг/кг)

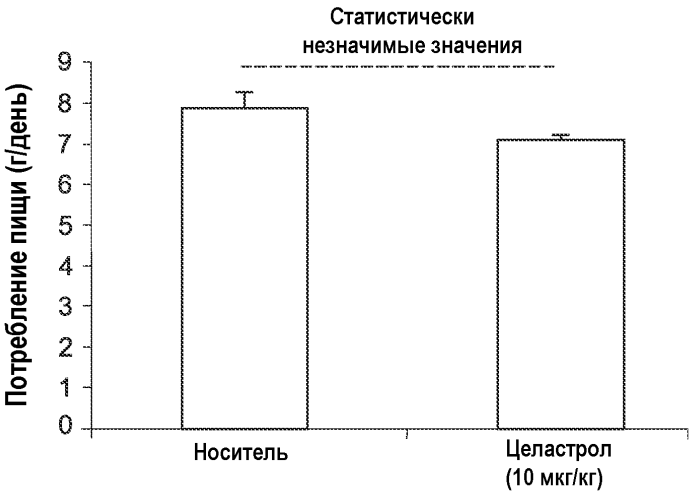
ФИГ.6A


B
db/db
Масса тела (г)
55
50
45
40
35
30
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
Дни
Носитель
Целастрол (10 мкг/кг)

ФИГ.6B

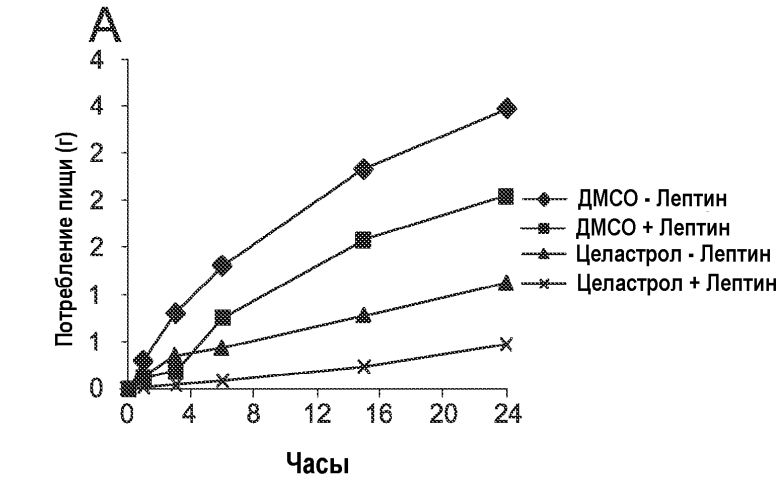

Статистически
незначимые значения
Потребление пищи (г/день)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Носитель
Целастрол
(10 мкг/кг)

ФИГ.6C

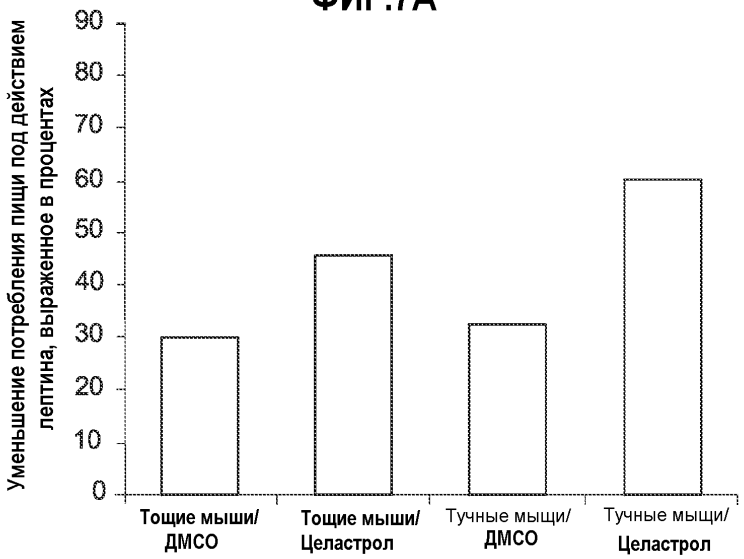

Статистически
незначимые значения
Потребление пищи (г/день)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Носитель
Целастрол
(10 мкг/кг)

ФИГ.6D

13/24

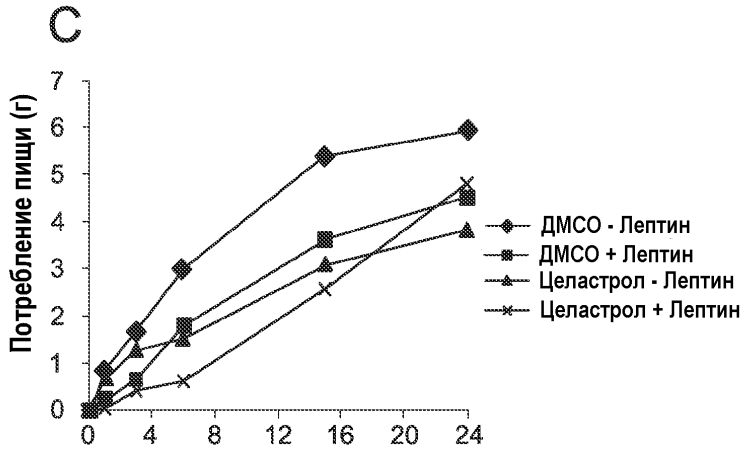


ФИГ.7А

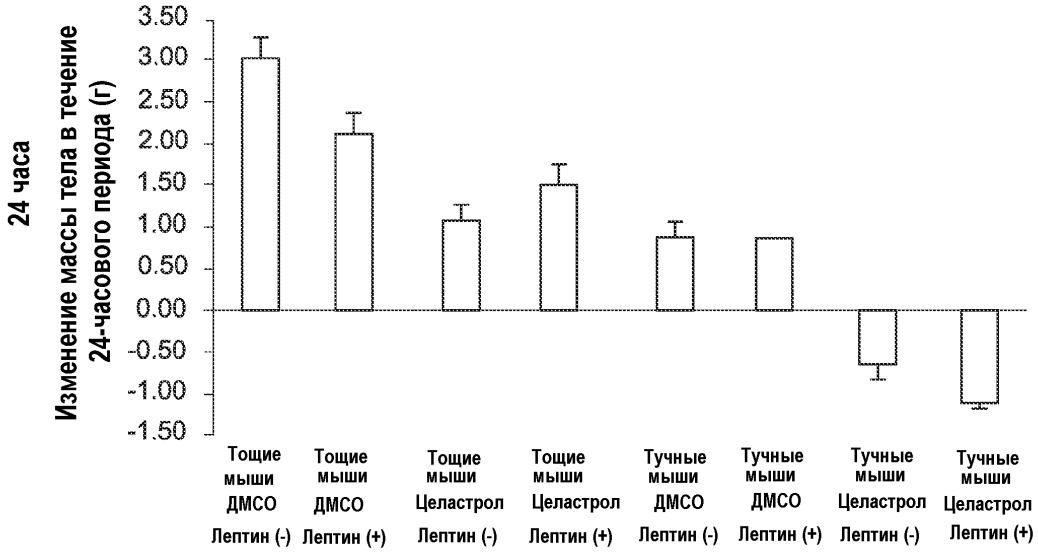


ФИГ.7В

14

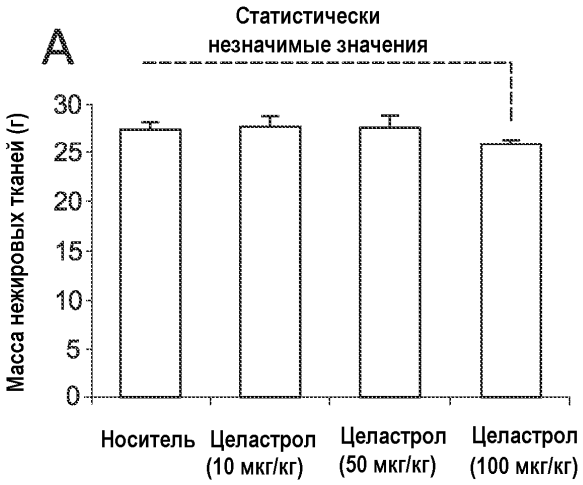

C
Потребление пищи (г)
0
1
2
3
4
5
6
7
0
4
8
12
16
20
24
ДМСО - Лептин
ДМСО + Лептин
Целастрол - Лептин
Целастрол + Лептин

ФИГ.7C

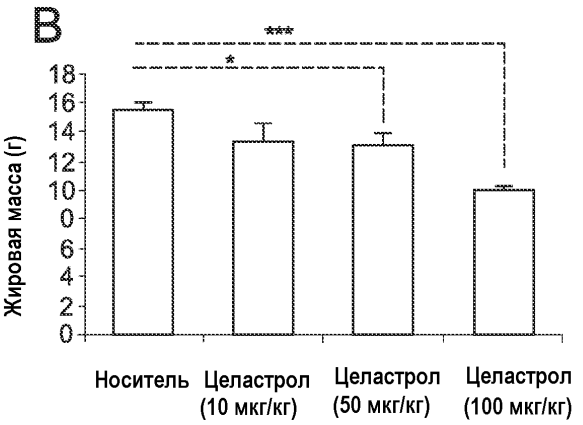

Изменение массы тела в течение 24-часового периода (г)
24 часа
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
-0.50
-1.00
-1.50
Тощие мыши ДМСО Лептин (-)
Тощие мыши ДМСО Лептин (+)
Тощие мыши Целастрол Лептин (-)
Тощие мыши Целастрол Лептин (+)
Тучные мыши ДМСО Лептин (-)
Тучные мыши ДМСО Лептин (+)
Тучные мыши Целастрол Лептин (-)
Тучные мыши Целастрол Лептин (+)

ФИГ.7D

15/24



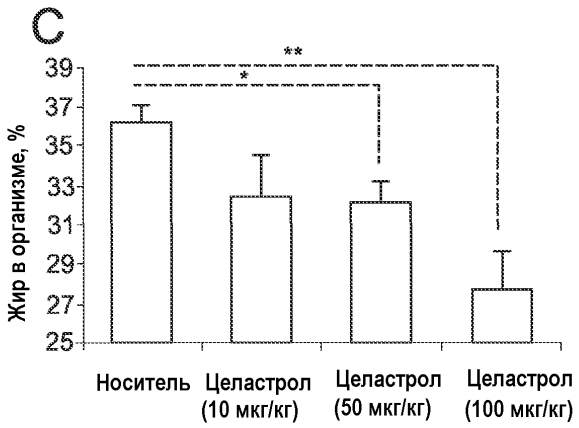
ФИГ.8А



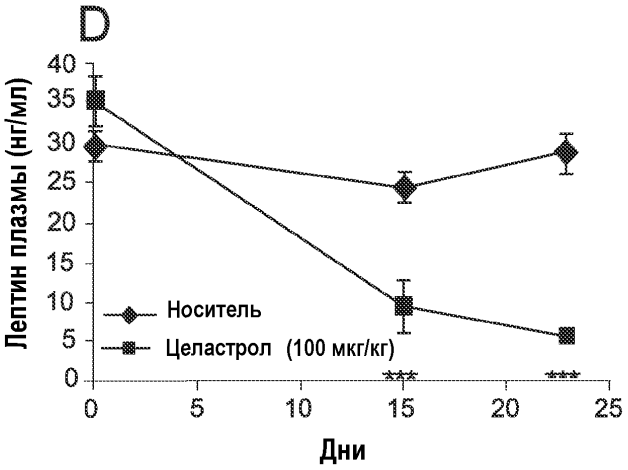
ФИГ.8В

16

16/24



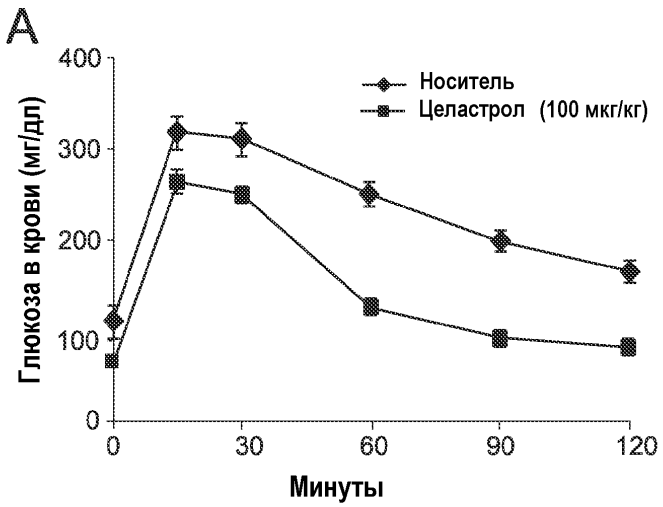
ФИГ.8C



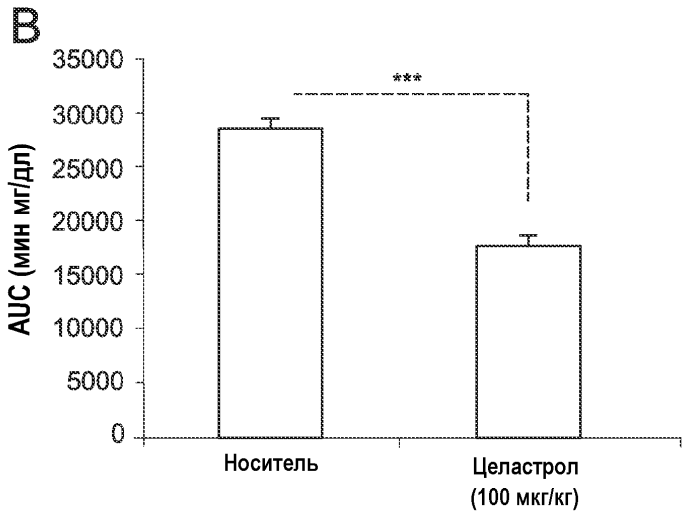
ФИГ.8D

17

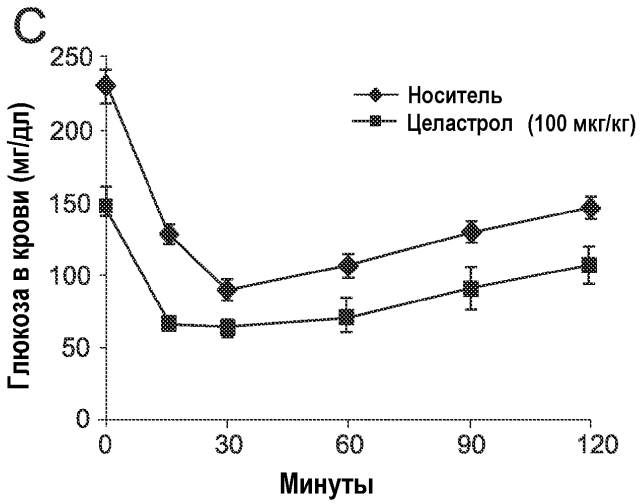
17/24



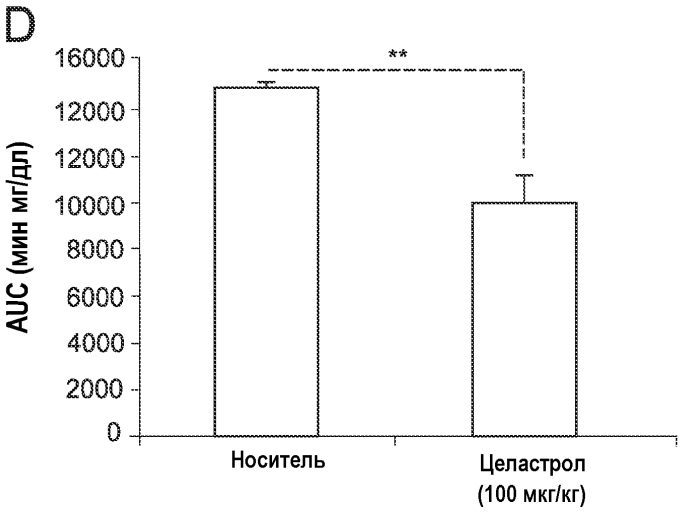
ФИГ.9А



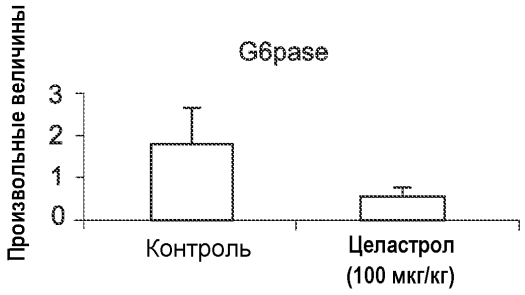
ФИГ.9В


C
250
200
150
100
50
0
Глюкоза в крови (мг/дл)
Носитель
Целастрол (100 мкг/кг)
0
30
60
90
120
Минуты

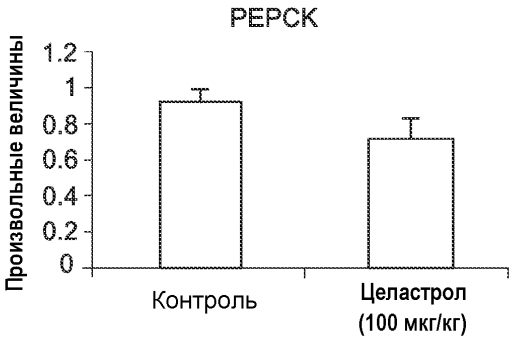
ФИГ.9C


D
16000
12000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
AUC (мин мг/дл)
**
Носитель
Целастрол
(100 мкг/кг)

ФИГ.9D



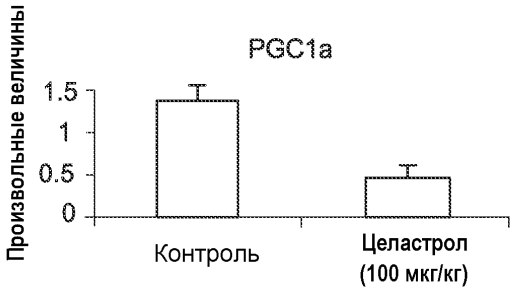
ФИГ.10A



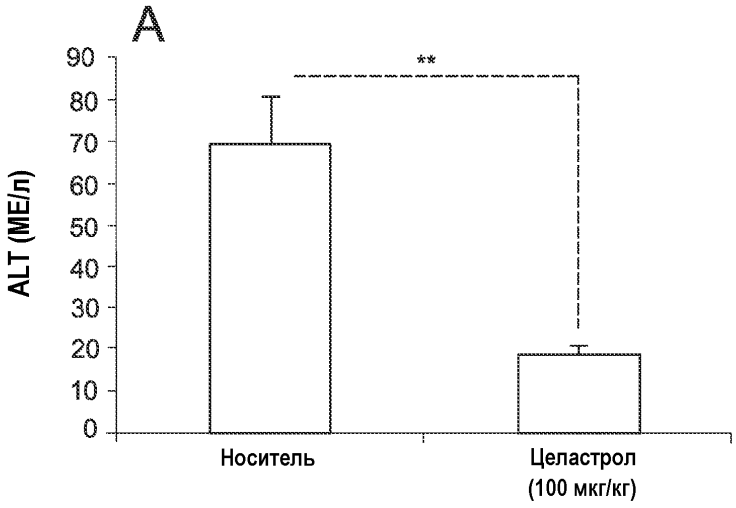
ФИГ.10B

20

20/24

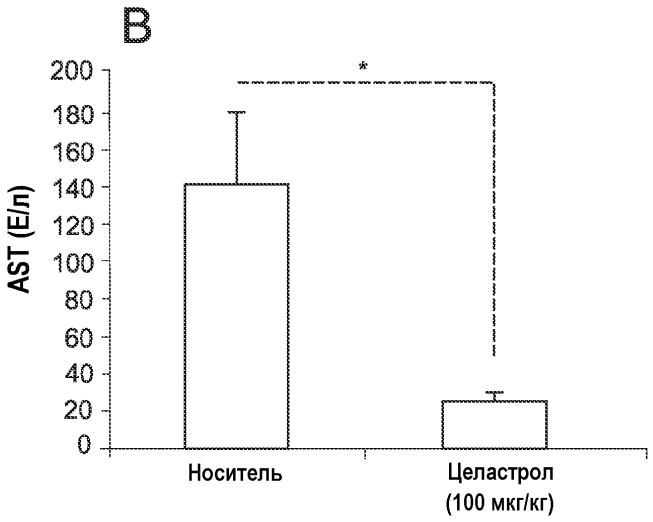


ФИГ.10C

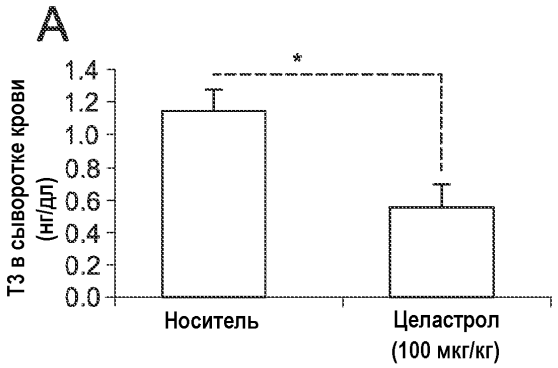


ФИГ.11A

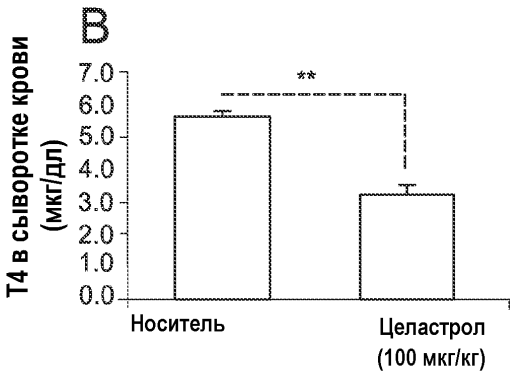
21



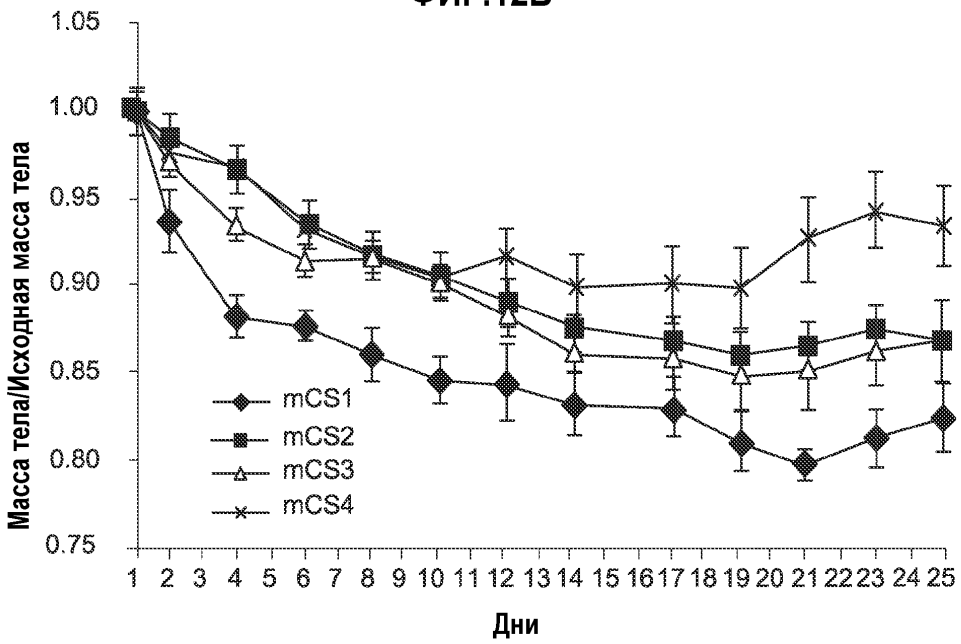
ФИГ.11B



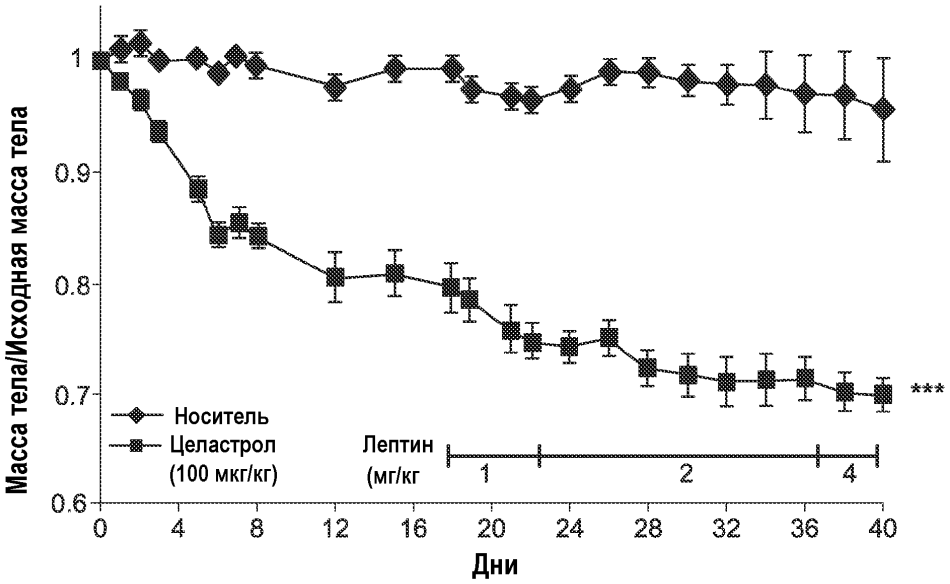
ФИГ.12A



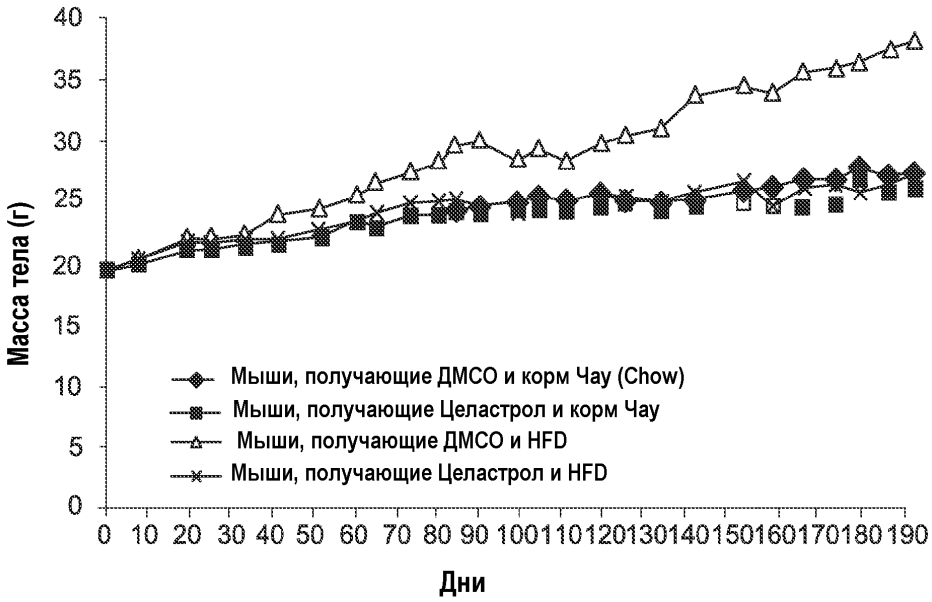
ФИГ.12B



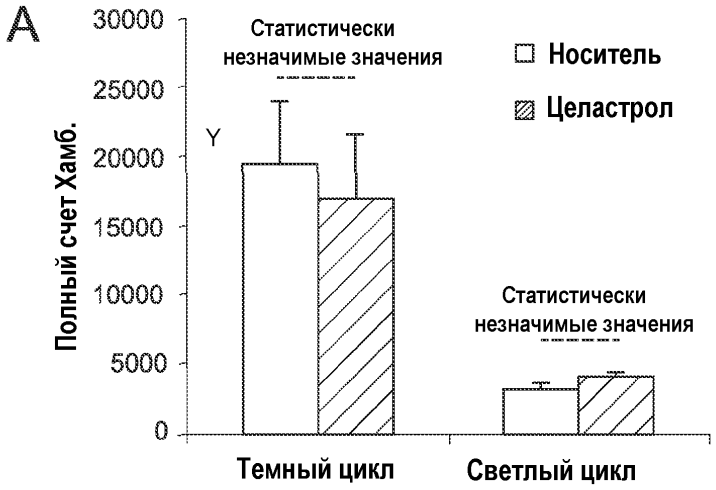
ФИГ.13


Масса тела/Исходная масса тела
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
Дни
Носитель
Целастрол
(100 мкг/кг)
Лептин
(мг/кг
1
2
4
***

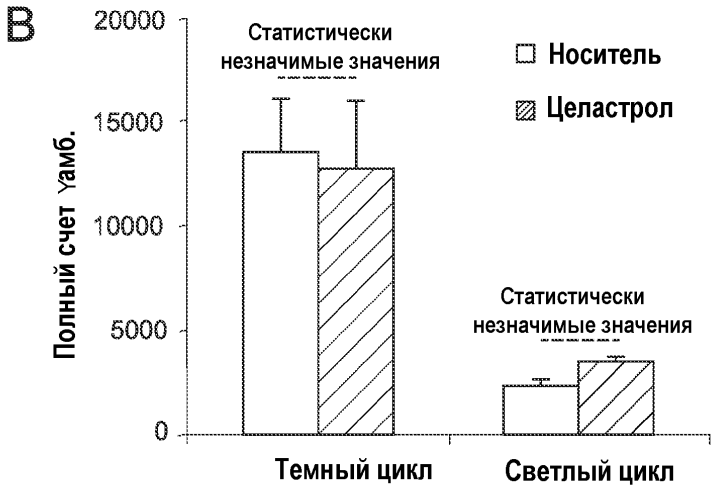
ФИГ.14


Масса тела (г)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190
Дни
Мыши, получающие ДМСО и корм Чау (Chow)
Мыши, получающие Целастрол и корм Чау
Мыши, получающие ДМСО и HFD
Мыши, получающие Целастрол и HFD

ФИГ.15



ФИГ.16A



ФИГ.16B