

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036103**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.09.29**

**(21)** Номер заявки  
**201791067**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2015.11.12**

**(51)** Int. Cl. **A61K 9/22** (2006.01)  
**A61K 31/54** (2006.01)  
**A61K 31/549** (2006.01)  
**C07D 285/22** (2006.01)

---

**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СУБЪКТОВ С СИНДРОМОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ ИЛИ СИНДРОМОМ СМИТА-МАГЕНИСА**

---

**(31)** 62/080,150; 62/138,245; 62/170,035;  
62/221,359

**(32)** 2014.11.14; 2015.03.25; 2015.06.02;  
2015.09.21

**(33)** US

**(43)** 2017.11.30

**(86)** PCT/US2015/060455

**(87)** WO 2016/077629 2016.05.19

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
ЭССЭНТИАЛИС, ИНК. (US)

**(72)** Изобретатель:  
Коуэн Нейл М. (US)

**(74)** Представитель:  
Носырева Е.Л. (RU)

**(56)** (CLINICALTRIALS.GOV) Clinical Study of Diazoxide Choline Controlled-Release Tablet (DCCR) in Patients With Prader-Willi Syndrome NCT02034071. 10 January 2014. [Retrieved on 16 December 2015]. Retrieved from the internet; URL: <[https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02034071/2014\\_01\\_10](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02034071/2014_01_10)>; page 1, brief title, brief summary

US-A1-20090148525

(EIHOLZER, U. et al.) Treatment With Human Growth Hormone in Patients With Prader-Willi Syndrome Reduces Body Fat And Increases Muscle Mass And Physical Performance. European Journal of Pediatrics. 1998. vol. 157, no. 5; page 368, second column, third paragraph; page 374, sixth-seventh paragraphs; page 375, first column, fourth paragraph; page 375, second column, fourth paragraph

US-A1-20120053172

US-A1-20000062264

(BAY, H.E. et al.) Diazoxide Choline Controlled Release in Hyperglyceridemic Subjects: Lipid and Other Metabolic Effects. Journal of the American College of Cardiology. 2010. vol 55, no. 10a. [Retrieved on 16 December 2015]. Retrieved from the internet; URL: <[https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02034071/2014\\_01\\_10](https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02034071/2014_01_10)>; abstract

(EINSPIELER, C.) Early Behavioural Manifestation of Smith-Magenis Syndrome (Del 17p11.2) in a 4-Month-Old Boy. Developmental Neurorehabilitation. 2012. vol. 15, no. 4; page 313, first column, first paragraph

---

**(57)** В изобретении предлагается введение субъекту фармацевтического состава, содержащего диазоксид, для достижения ранее не известных фармакодинамических, фармакокинетических, терапевтических, физиологических и метаболических результатов при лечении заболеваний или патологических состояний, в патогенез которых вовлечены К<sub>АТФ</sub> каналы. Также предлагаются способы лечения субъектов с синдромом Прадера-Вилли или синдромом Смита-Магениса путем введения указанным субъектам фармацевтического состава, содержащего диазоксид, посредством чего у индивидуумов, получающих лечение, достигают указанных результатов при одновременном снижении частоты нежелательных эффектов.

---

**036103 B1**

**036103 B1**

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим вещества, открывающие АТФ-чувствительные калиевые каналы ( $K_{ATP}$ ), и их применению для лечения различных заболеваний и патологических состояний, таких как синдром Прадера-Вилли (СПВ), синдром Смита-Магениса (ССМ) и подобных.

### Уровень техники

Нижеследующее описание уровня техники представлено только с целью понимания изобретения и не предполагает описания или изложения предшествующего уровня техники для настоящего изобретения.

АТФ-чувствительные калиевые ( $K_{ATP}$ ) каналы играют важную роль в функционировании различных тканей посредством сопряжения клеточного метаболизма и электрической активности.  $K_{ATP}$  канал был идентифицирован как октамерный комплекс из двух несвязанных белков, которые собираются в стехиометрии 4:4. Первый представляет собой порообразующую субъединицу, Kir6.x, которая образует  $K^+$  канал внутреннего выпрямления; второй представляет собой транспортер ABC (АТФ-связывающая кассета), также известный как сульфонилмочевинный рецептор (SURx) (Babenko, et al., Annu. Rev. Physiol, 60:667-687 (1998)). Порообразующая субъединица Kir6.x является общей для многих типов  $K_{ATP}$  каналов и имеет два предполагаемых трансмембранных домена (идентифицированных как TM1 и TM2), которые связаны поровой петлей (H5). Субъединица, которая содержит SUR-рецептор, включает множество трансмембранных доменов и две складки, связывающие нуклеотиды.

Соответственно своей локализации в ткани каналы  $K_{ATP}$  существуют в разных изоформах или подвидах в результате сборки субъединиц SUR и Kir в множестве комбинаций. Комбинация SUR1 с субъединицами Kir6.2 (SUR1/Kir6.2), как правило, образует  $K_{ATP}$  каналы адипоцитов и В-клеток поджелудочной железы, тогда как комбинации SUR2A/Kir6.2 и SUR2B/Kir6.2 или Kir6.1, как правило, образуют  $K_{ATP}$  каналы сердечного и гладкомышечного типа соответственно (Babenko, et al., Annu. Rev. Physiol, 60:667-687 (1998)). Есть также доказательства того, что канал может включать субъединицы Kir2.x Этот класс калиевых каналов ингибируется внутриклеточным АТФ и активируется внутриклеточными нуклеозиддифосфатами. Такие  $K_{ATP}$  каналы обеспечивают сопряжение метаболического статуса клеток и потенциала плазматической мембраны и, таким образом, играют ключевую роль в регуляции клеточной активности. В большинстве возбудимых клеток  $K_{ATP}$  каналы закрываются при нормальных физиологических условиях и открываются, когда ткань метаболически истощена (например, при снижении соотношения (АТФ:АДФ)). Это способствует выходу ионов  $K^+$  и гиперполяризации клеток, тем самым предотвращая открытие потенциалзависимых  $Ca^{2+}$  каналов (VOC). (Prog Res Research, (2001) 31:77-80).

Вещества, открывающие калиевые каналы (PCO или KCO) (также называемые активаторами каналов или агонистами каналов), представляют собой структурно разнообразную группу соединений без видимого общего фармакофора, связывающего их способность противодействовать ингибированию  $K_{ATP}$  каналов внутриклеточными нуклеотидами. Диазоксид представляет собой PCO, который стимулирует  $K_{ATP}$  каналы в панкреатических  $\beta$ -клетках (см. Trube, et al., Pfluegers Arch kEur J. Physiol, 407, 493-99 (1986)). Пинацидил и хромакалим являются PCO, которые активируют калиевые каналы сарколеммы (см. Escande, et al., Biochem Biophys Res Commun, 154, 620-625 (1988); Babenko, et al., J Biol Chem, 275(2), 717-720 (2000)). Доказано, что чувствительность к диазоксиду находится в 6-11 предполагаемых трансмембранных доменах (TMD6-11) и первой нуклеотидсвязывающей складке (NBF1) субъединицы SUR1.

Диазоксид, который представляет собой недиуретическое производное бензотиадиазина, имеющее формулу 7-хлор-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид (эмпирическая формула  $C_8H_7ClN_2O_2S$ ), доступен на рынке в трех различных составах для лечения двух различных заболеваний: 1) гипертензивных неотложных состояний и 2) гиперинсулинемических гипогликемических состояний. При гипертензивных неотложных состояниях применяют Гиперстат IV, водный состав диазоксида для внутривенного применения, доведенный до pH 11,6 гидроксидом натрия. Гиперстат IV вводят в виде болюсной дозы в периферическую вену для лечения злокачественной гипертензии или при передозировке сульфонилмочевины. В этом применении диазоксид вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах сосудов, стабилизируя мембранный потенциал на уровне потенциала покоя и предотвращая сужение гладких мышц сосудов.

Гиперинсулинемические гипогликемические состояния лечат Прогликемом, пероральной фармацевтической версией диазоксида, пригодной для введения младенцам, детям и взрослым. Препарат доступен в лекарственной форме суспензии с добавлением шоколадно-мятого ароматизатора и содержит 7,25% спирта, сорбит, шоколадно-кремовый ароматизатор, пропиленгликоль, алюмосиликат магния, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, мятный ароматизатор, бензоат натрия, метилпарабен, соляную кислоту для регулирования pH, полоксамер 188, пропиленпарабен и воду. Диазоксид также доступен в форме капсулы с 50 или 100 мг диазоксида, включая лактозу и стеарат магния.

Несколько экспериментальных препаратов диазоксида были испытаны на людях и животных. К ним относятся пероральный раствор, испытанный в фармакодинамических и фармакокинетических исследованиях, и разрабатываемый препарат в форме таблетки в качестве антигипертензивного средства, который до этого времени не доступен на рынке (см. Calesnick, et al., J. Pharm. Sci. 54:1277-1280 (1965);

Reddy, et al., AAPS Pharm Sci Tech 4(4): 1-98, 9 (2003); патент США 6361795).

Современные пероральные препараты диазоксида предназначены для введения два или три раза в сутки с интервалом 8 или 12 ч. Большинство пациентов получают диазоксид три раза в сутки. Коммерческие и экспериментальные составы диазоксида характеризуются быстрым высвобождением лекарственного средства после приема внутрь с завершением высвобождения примерно через 2 ч.

Современные пероральные препараты диазоксида в терапевтическом применении приводят к целому ряду нежелательных побочных эффектов, включая диспепсию, тошноту, диарею, задержку жидкости, отеки, снижение скорости выделения натрия, хлоридов и мочево́й кислоты, гипергликемию, рвоту, боль в животе, непроходимость кишечника, тахикардию, сердцебиение и головную боль (см. актуальный листок-вкладыш в упаковку Прогликема). Пероральная терапия диазоксидом применяется у лиц, которые страдают серьезным заболеванием, когда не удается достичь результатов лечения высокой заболеваемости и смертности. Пациенты проявляют толерантность в отношении нежелательных побочных эффектов при пероральном введении, учитывая существенную пользу от лечения. Профиль нежелательных побочных эффектов при пероральном приеме диазоксида ограничивает применение препарата при лечении пациентов с ожирением в дозах в диапазоне от 3 до 8 мг/кг в сутки.

Сообщалось о влиянии диазоксида на животных моделях диабета и ожирения (например, страдающих ожирением и худых крысах Цукера). См., например, Alemzadeh et al. (Endocrinology 133:705-712 (1993)), Alemzadeh et al. (Metabolism 45:334-341 (1996)), Alemzadeh et al. (Endocrinology 140:3197-3202 (1999)), Stanridge et al. (FASEB J. 14:455-460 (2000)), Alemzadeh et al. (Med Sci Monit 10(3): BR53-60 (2004)), Alemzadeh and Tushaus (Endocrinology 145(12):3476-3484 (2004)), Aizawa et al. (J. of Pharma Exp. Ther 275(1): 194-199 (1995)), и Surwit et al. (Endocrinology 141:3630-3637 (2000)).

Сообщалось о влиянии диазоксида у людей с ожирением или диабетом. См. например, Wigand and Blackard (Diabetes 28(4):287-291 (1979); оценка влияния диазоксида на инсулиновые рецепторы), Ratzmann et al. (Int. J. Obesity 7(5):453-458 (1983); толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину у умеренно тучных пациентов), Marugo et al. (Boll. Spec. It Biol. Sper. 53:1860-1866 (1977); лечение с применением средней дозы диазоксида для уменьшения веса у пациентов с ожирением), Alemzadeh et al. (J. Clin Endocr Metab 83:1911-1915 (1998); лечение с применением низкой дозы диазоксида для уменьшения веса у пациентов с ожирением и гиперинсулинемией), Guldstrand et al. (Diabetes and Metabolism 28:448-456 (2002); диазоксид у страдающих ожирением пациентов с диабетом II типа), Ortqvist et al. (Diabetes Care 27(9):2191-2197 (2004); функция  $\beta$ -клеток, измеренная посредством циркулирующего С-пептидом, у детей при первых клинических проявлениях диабета типа 1), Bjork et al. (Diabetes Care 21(3):427-430 (1998); эффект диазоксида на остаточную секрецию инсулина у взрослых пациентов с диабетом типа I) и Qvigstad et al., (Diabetic Medicine 21:73-76 (2004)).

В патенте США № 5284845 описан способ нормализации уровней глюкозы и инсулина в крови у индивида, демонстрирующего нормальный уровень глюкозы и уровень инсулина в крови натощак, но повышенный уровень глюкозы, выявляемый в тесте на толерантность к пероральному приему глюкозы, и по меньшей мере один аномальный уровень инсулина, выбранный из группы, состоящей из отсроченного пика инсулина, расширенного пика инсулина и вторичного повышенного пика инсулина. Согласно указанному патенту способ включает введение диазоксида в количестве от 0,4 до 0,8 мг/кг веса тела перед каждым приемом пищи в количестве, эффективном для нормализации уровней глюкозы и инсулина в крови.

В патенте США № 6197765 описано введение диазоксида для лечения синдрома-X и возникающих в результате него осложнений, которые включают гиперлипидемию, гипертензию, центральное ожирение, гиперинсулинемию и нарушение толерантности к глюкозе. Согласно указанному патенту диазоксид угнетает функцию островков поджелудочной железы путем ингибирования эндогенной секреции инсулина, что приводит к состоянию дефицита инсулина и повышению уровня глюкозы в крови, эквивалентным уровню у пациентов с диабетом, которые зависят от введения экзогенного инсулина для нормализации уровня глюкозы в крови.

В патенте США № 2986573 описан диазоксид и соли щелочных металлов для лечения гипертензии.

В патенте США № 5629045 описан диазоксид для местного офтальмологического введения.

В WO 98/10786 описано применение диазоксида при лечении X-синдрома, включая ожирение, связанное с ним.

В патентной публикации США № 2003/0035106 описаны диазоксидсодержащие соединения для снижения потребления жиросодержащих пищевых продуктов.

В патентной публикации США № 2004/0204472 описано применение ингибитора Cox-2 с диазоксидом при лечении ожирения.

В патентной публикации США № 2002/0035106 описано применение веществ, открывающих  $K_{ATP}$  каналы, включая диазоксид и соли металлов для снижения потребления жиросодержащих пищевых продуктов.

#### **Краткое описание сущности изобретения**

В настоящем изобретении предлагаются фармацевтические составы из веществ, открывающих  $K_{ATP}$  каналы, и их применение для лечения различных заболеваний и патологических состояний, вклю-

чая синдром Прадера-Вилли (СПВ), синдром Смита-Магениса (ССМ) и подобные. Такие составы характеризуются как биодоступные. Вещество, открывающее  $K_{ATФ}$  каналы, описанное в настоящем изобретении, обладает любым одним или более из следующих свойств: (1) открывает калиевые каналы SUR1/Kir6.2; (2) связывается с субъединицей SUR1  $K_{ATФ}$  каналов; и (3) ингибирует индуцированное глюкозой высвобождение инсулина после введения соединения *in vivo*. Предпочтительно вещества, открывающие  $K_{ATФ}$  каналы, являются веществами, открывающими  $K_{ATФ}$  каналы, обладающими всеми тремя свойствами. Предпочтительно вещества, открывающие  $K_{ATФ}$  каналы, как определено выше, имеют структуру соединений согласно формул I-VIII, приведенных ниже.

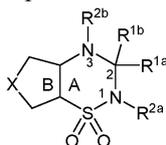
Согласно одному аспекту настоящего изобретения обнаружено, что одно или более веществ, открывающих  $K_{ATФ}$  каналы, являются эффективными для лечения субъекта с синдромом Прадера-Вилли (СПВ), синдромом Смита-Магениса (ССМ) и т.п. и являются особенно эффективными для увеличения безжировой массы тела таких субъектов. Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предлагаются способы увеличения безжировой массы тела субъекта с синдромом Прадера-Вилли (СПВ), синдромом Смита-Магениса (ССМ) и т.п., причем указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества вещества, открывающего  $K_{ATФ}$  каналы, в течение по меньшей мере 4 недель.

В некоторых вариантах реализации изобретения безжировая масса тела указанного субъекта увеличивается по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах реализации изобретения безжировая масса тела указанного субъекта увеличивается по меньшей мере на 2%. В некоторых вариантах реализации изобретения безжировая масса тела указанного субъекта увеличивается по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах реализации изобретения безжировая масса тела указанного субъекта увеличивается по меньшей мере на 4%. В некоторых вариантах реализации изобретения безжировая масса тела указанного субъекта увеличивается по меньшей мере на 5%.

В дополнение к увеличению безжировой массы тела субъекта в некоторых вариантах реализации изобретения с помощью способов по изобретению также уменьшают гиперфагию субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения гиперфагия у указанного субъекта снижается по меньшей мере на 10%. В некоторых вариантах реализации изобретения гиперфагия у указанного субъекта снижается по меньшей мере на 20%. В некоторых вариантах реализации изобретения гиперфагия у указанного субъекта снижается по меньшей мере на 30%.

В дополнение к увеличению безжировой массы тела субъекта в некоторых вариантах реализации изобретения с помощью способов по изобретению также уменьшают содержание жира в организме субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения содержание жира в организме указанного субъекта уменьшается по меньшей мере на 1%. В некоторых вариантах реализации изобретения содержание жира в организме указанного субъекта уменьшается по меньшей мере на 3%. В некоторых вариантах реализации изобретения содержание жира в организме указанного субъекта уменьшается по меньшей мере на 5%.

Вещества, открывающие  $K_{ATФ}$  каналы, определяются по формуле I, приведенной ниже



Формула I

где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , если они присутствуют, независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, amino и замещенного amino;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , если они присутствуют, независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и низшего алкила;

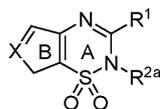
X представляет собой атомную цепь 1, 2 или 3, в которой каждый атом независимо выбирают из углерода, серы или азота и каждый атом необязательно замещен галогеном, гидроксильной группой, низшим алкилом, замещенным низшим алкилом, низшим алкокси, циклоалкилом, замещенным циклоалкилом, замещенным низшим алкокси, amino или замещенным amino;

причем каждое из колец A и B является независимо насыщенным, мононенасыщенным, полиненасыщенным или ароматическим;

и все биоэквиваленты, включая соли, пролекарства и их изомеры.

В конкретных вариантах реализации изобретения соединения по формуле I могут включать двойную связь между положениями 1 и 2 или положениями 2 и 3 кольца A. Когда между положениями 1 и 2 кольца A присутствует двойная связь, отсутствует  $R^{2a}$  и отсутствует один из  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$ . Когда между положениями 2 и 3 кольца A присутствует двойная связь, отсутствует  $R^{2b}$  и отсутствует один из  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$ . В предпочтительном варианте реализации изобретения  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  не являются аминогруппами. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения кольцо B не содержит гетероатомы.

Вещества, открывающие  $K_{ATФ}$  каналы, определяются по формуле II, приведенной ниже, являющейся подродом формулы I



Формула II

где  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, amino и замещенного amino;

$R^{2a}$  выбирают из группы, состоящей из водорода и низшего алкила;

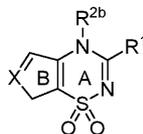
X представляет собой атомную цепь 1, 2 или 3, в которой каждый атом независимо выбирают из углерода, серы или азота и каждый атом необязательно замещен галогеном, гидроксилом, низшим алкилом, замещенным низшим алкилом, низшим алкокси, циклоалкилом, замещенным циклоалкилом, замещенным низшим алкокси, amino или замещенным amino;

причем кольцо B является насыщенным, мононенасыщенным, полиненасыщенным или ароматическим;

и все биоэквиваленты, включая соли, пролекарства и их изомеры.

В конкретных вариантах реализации формулы II X представляет собой  $C(R^a)C(R^b)$ , причем  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, низшего алкокси, замещенного низшего алкокси, amino, сульфонилamino, аминосульфонилa, сульфонилa и т.п. В других вариантах реализации изобретения  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксилa, замещенного окси, замещенного тиола, алкилтио, замещенного алкилтио, сульфинилa, сульфонилa, замещенного сульфинилa, замещенного сульфонилa, замещенного сульфонилamino, замещенного amino, замещенного амина, алкилсульфинилa, алкилсульфонилa, алкилсульфонилamino и т.п. В предпочтительном варианте реализации изобретения  $R^1$  не является amino. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения кольцо B не включает гетероатомы.

Вещества, открывающие  $K_{ATФ}$  каналы, определяются по формуле III, приведенной ниже, являющейся подродом формулы I



Формула III

где  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, amino и замещенного amino;

$R^{2b}$  выбирают из группы, состоящей из водорода и низшего алкила;

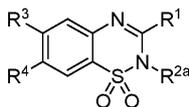
X представляет собой атомную цепь 1, 2 или 3, в которой каждый атом независимо выбирают из углерода, серы или азота и каждый атом необязательно замещен галогеном, гидроксилом, низшим алкилом, замещенным низшим алкилом, низшим алкокси, циклоалкилом, замещенным циклоалкилом, замещенным низшим алкокси, amino или замещенным amino;

причем кольцо B является насыщенным, мононенасыщенным, полиненасыщенным или ароматическим;

и все биоэквиваленты, включая соли, пролекарства и их изомеры.

В конкретных вариантах реализации формулы III X представляет собой  $C(R^a)C(R^b)$ , причем  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, низшего алкокси, замещенного низшего алкокси, amino, сульфонилamino, аминосульфонилa, сульфонилa и т.п. В других вариантах реализации изобретения  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксилa, замещенного окси, замещенного тиола, алкилтио, замещенного алкилтио, сульфинилa, сульфонилa, замещенного сульфинилa, замещенного сульфонилa, замещенного сульфонилamino, замещенного amino, замещенного амина, алкилсульфинилa, алкилсульфонилa, алкилсульфонилamino и т.п. В предпочтительном варианте реализации изобретения  $R^1$  не является amino. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения кольцо B не включает гетероатомы.

Вещества, открывающие  $K_{AFT}$  каналы, определяются по формуле IV, приведенной ниже, являющейся подродом формулы I



Формула IV

где  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, циклоалкила, amino и замещенного низшего amino;

$R^{2a}$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и замещенного низшего алкила;

$R^3$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, amino и замещенного amino;

$R^4$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, amino и замещенного amino;

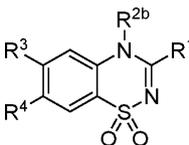
и все биоэквиваленты, включая соли, пролекарства и их изомеры.

В конкретных вариантах реализации формулы IV  $R^1$  представляет собой низший алкил (предпочтительно этиловый или метиловый);  $R^{2a}$  представляет собой водород; а  $R^3$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляет собой галоген.

В предпочтительном варианте реализации формулы IV  $R^1$  не является amino.

В другом варианте реализации формулы IV  $R^1$  представляет собой метил;  $R^{2a}$  представляет собой водород; а  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, amino, замещенного amino, циклоалкила и замещенного циклоалкила; а  $R^4$  представляет собой хлор.

Вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, определяются по формуле IV, приведенной ниже, являющейся подродом формулы I



Формула V

где  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, циклоалкила, amino и замещенного низшего amino;

$R^{2b}$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и замещенного низшего алкила;

$R^3$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, amino и замещенного amino;

$R^4$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, amino и замещенного amino;

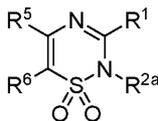
и все биоэквиваленты, включая соли, пролекарства и их изомеры.

В конкретных вариантах реализации формулы V  $R^1$  представляет собой низший алкил (предпочтительно этиловый или метиловый);  $R^{2b}$  представляет собой водород; а  $R^3$  и  $R^4$ , каждый независимо, представляет собой галоген.

В предпочтительном варианте реализации формулы V  $R^1$  не является amino.

В другом варианте реализации формулы V  $R^1$  представляет собой метил;  $R^{2b}$  представляет собой водород; а  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, amino, замещенного amino, циклоалкила и замещенного циклоалкила; а  $R^4$  представляет собой хлор.

Вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, определяются по формуле VI, приведенной ниже



Формула VI

где  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, amino и замещенного низшего amino; или  $R^1$  может взаимодействовать с  $R^5$  или  $R^6$ , формируя дополнительное кольцо;

$R^{2a}$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и замещенного низшего алкила;

$R^5$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, низшего алкила, замещенно-

го низшего алкила, amino, замещенного amino, сульфонила, аминосульфонила и сульфониламино, или  $R^5$  может взаимодействовать с  $R^1$  или  $R^6$ , формируя дополнительное кольцо;

$R^6$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, amino, замещенного amino, сульфонила, аминосульфонила и сульфониламино, или  $R^6$  может взаимодействовать с  $R^1$  или  $R^5$ , формируя дополнительное кольцо;

при этом кольцо, образованное взаимодействием  $R^1$  и  $R^5$ , или  $R^1$  и  $R^6$ , или  $R^5$  и  $R^6$ , является насыщенным, мононенасыщенным, полиненасыщенным или ароматическим;

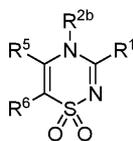
при этом кольцо, образованное взаимодействием  $R^1$  и  $R^5$ , или  $R^1$  и  $R^6$ , или  $R^5$  и  $R^6$ , в некоторых случаях замещается галогеном, гидроксилем, низшим алкилом, замещенным низшим алкилом, amino, замещенным amino, сульфонилем, аминосульфонилом или сульфониламино;

и все биоэквиваленты, включая соли, пролекарства и их изомеры.

В предпочтительном варианте реализации изобретения  $R^1$  не является аминозаместителем.

В другой реализации формулы VI  $R^5$  и  $R^6$  комбинируются для формирования 6-членного кольца. В другом варианте реализации изобретения  $R^5$  и  $R^6$  комбинируются для формирования 6-членного кольца, в котором присутствует по меньшей мере один азот. В предпочтительном варианте кольцо, образованное  $R^5$  и  $R^6$ , не содержит каких-либо гетероатомов.

Вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, определяются по формуле VII, приведенной ниже



Формула VII

где  $R^1$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, замещенного низшего алкила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, amino и замещенного низшего amino; или  $R^1$  может взаимодействовать с  $R^5$  или  $R^6$ , формируя дополнительное кольцо;

$R^{2b}$  выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила и замещенного низшего алкила;

$R^5$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксиды, низшего алкила, замещенного низшего алкила, amino, замещенного amino, сульфонила, аминосульфонила и сульфониламино, или  $R^5$  может взаимодействовать с  $R^1$  или  $R^6$ , формируя дополнительное кольцо;

$R^6$  выбирают из группы, состоящей из водорода, галогена, низшего алкила, замещенного низшего алкила, amino, замещенного amino, сульфонила, аминосульфонила и сульфониламино, или  $R^6$  может взаимодействовать с  $R^1$  или  $R^5$ , формируя дополнительное кольцо;

при этом кольцо, образованное взаимодействием  $R^1$  и  $R^5$ , или  $R^1$  и  $R^6$ , или  $R^5$  и  $R^6$ , является насыщенным, мононенасыщенным, полиненасыщенным или ароматическим;

при этом кольцо, образованное взаимодействием  $R^1$  и  $R^5$ , или  $R^1$  и  $R^6$ , или  $R^5$  и  $R^6$ , в некоторых случаях замещается галогеном, гидроксилем, низшим алкилом, замещенным низшим алкилом, amino, замещенным amino, сульфонилем, аминосульфонилом или сульфониламино;

и все биоэквиваленты, включая соли, пролекарства и их изомеры.

В предпочтительном варианте реализации изобретения  $R^1$  не является аминозаместителем.

В другой реализации формулы VI  $R^5$  и  $R^6$  комбинируются для формирования 6-членного кольца. В другом варианте реализации изобретения  $R^5$  и  $R^6$  комбинируются для формирования 6-членного кольца, в котором присутствует по меньшей мере один азот. В предпочтительном варианте кольцо, образованное  $R^5$  и  $R^6$ , не содержит каких-либо гетероатомов.

Если не указано иное, в настоящей заявке указание на вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, следует понимать как относящиеся к веществу(веществам), открывающему  $K_{ATF}$  каналы, которое обладает любым одним или предпочтительно всеми тремя из следующих свойств: (1) открывает калиевые каналы SUR1/Kir6.2; (2) связывается с субъединицей SUR1  $K_{ATF}$  каналов и (3) ингибирует индуцированное глюкозой высвобождение инсулина после введения соединения *in vivo*. Такие вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, предпочтительно имеют структуру любого из соединений согласно формул I-VII или более предпочтительно согласно формул I-VII, в которых  $R^1$  не является amino, а также в которых кольцо В или его эквивалент не включают какие-либо гетероатомы, или более предпочтительно любое из соединений согласно формул II или III, или более предпочтительно любое из соединений согласно формул II или III, в которых  $R^1$  не является amino, а также в которых кольцо В или его эквивалент не включают какие-либо гетероатомы, или более предпочтительно структура представляет собой диазоксид. В настоящем изобретении рассматриваются также структурные варианты или биоэквиваленты соединений любой из формул I-VII, такие как производные, соли, пролекарства или изомеры. Другие вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, которые предназначены для применения в настоящем изобретении, включают BPDZ62, BPDZ73, NN414, BPDZ154.

Анализ индуцированного глюкозой высвобождения инсулина *in vitro* посредством веществ, откры-

вающих  $K_{ATF}$  каналы, может быть проведен с использованием кусочков ткани крыс, как описано в работе De Tullio, et al., J. Med. Chem., 46:3342-3353 (2003) или с использованием кусочков ткани человека, как описано в работе Björklund, et al., Diabetes, 49:1840-1848 (2000).

В настоящем изобретении предлагаются составы, такие как фармацевтические составы с контролируемым высвобождением, содержащие вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, и их биоквиваленты. В одном варианте реализации изобретения составы с контролируемым высвобождением предназначены для перорального введения. Такие препараты содержат в одной дозе для введения от 10 до 100 мг, от 25 до 100 мг, от 100 до 200 мг, от 200 до 300 мг, от 300 до 500 мг или от 500 до 2000 мг вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы. В некоторых вариантах реализации изобретения доза веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, содержащиеся в составе, может быть определена на основе веса пациента, которому указанный состав должен быть введен, т.е. состав может содержать дозу для однократного введения от 0,1 до 20 мг вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, на 1 кг веса тела пациента, или от 0,1 до 0,5 мг вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, на 1 кг веса тела пациента; или от 0,5 до 1 мг вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, на 1 кг веса тела пациента; или от 1 до 2 мг вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, на 1 кг веса тела пациента; или от 2 до 5 мг вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, на 1 кг веса тела пациента; или от 5 до 10 мг вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, на 1 кг веса тела пациента; или от 10 до 15 мг вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, на 1 кг веса тела пациента; или от 15 до 20 мг вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, на 1 кг веса тела пациента.

Также в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические составы с контролируемым высвобождением, содержащие вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, полученные по меньшей мере одним из следующих способов: (a) уменьшение размера частиц с помощью измельчения, сушки распылением, или других технологий микронизации, (b) применение фармацевтической соли вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, (c) применение ионообменной смолы, (d) применение комплексов включения, например циклодекстрина, (e) прессование вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, с солюбилизующим агентом, включающим гипромеллозу с низкой вязкостью, метилцеллюлозу с низкой вязкостью или аналогично функционирующее вспомогательное вещество или их комбинацию, (f) связывание вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, с солью перед составлением композиции, (g) применение твердой дисперсии вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, (h) применение самоэмульгирующей системы, (i) добавление одного или более поверхностно-активных веществ к препарату, (j) применение наночастиц или (k) комбинации этих подходов.

Дополнительно в настоящем документе представлены фармацевтические составы с контролируемым высвобождением, содержащие вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, которые включают по меньшей мере один компонент, который, по существу, ингибирует высвобождение из состава активатора вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, до завершения прохождения через желудок. В данном контексте термин "по существу, ингибирует" означает менее 15% высвобождения, более предпочтительно по меньшей мере менее 10% высвобождения или более предпочтительно по меньшей мере менее 5% высвобождения лекарственного средства из состава при прохождении через желудок. Высвобождение может быть измерено с помощью стандартного анализа желудочного раствора *in vitro* согласно ФСША в калиброванных устройствах для определения скорости растворения (см., например, Фармакопея США, глава 711 (2005)).

Также в настоящем изобретении представлены фармацевтические составы для перорального применения, содержащие вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, которые включают по меньшей мере один компонент, по существу, ингибирующий высвобождение из состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, до завершения прохождения через желудок. Существенное ингибирование высвобождения лекарственного средства во время прохождения через желудок достигается за счет включения компонента в состав, выбранный из группы, состоящей из (a) pH-чувствительного полимера или сополимера, нанесенного в виде компрессионного покрытия на таблетку, (b) pH-чувствительного полимера или сополимера, нанесенного в виде тонкой пленки на таблетку, (c) pH-чувствительного полимера или сополимера, нанесенного в виде тонкой пленки на систему инкапсулирования, (d) pH-чувствительного полимера или сополимера, нанесенного на инкапсулированные микрочастицы, (e) нерастворимого в воде полимера или сополимера, нанесенного в виде компрессионного покрытия на таблетку, (f) нерастворимого в воде полимера или сополимера, нанесенного в виде тонкой пленки на таблетку, (g) нерастворимого в воде полимера, нанесенного в виде тонкой пленки на систему инкапсулирования, (h) нерастворимого в воде полимера, нанесенного на микрочастицы, (i) включения состава в систему осмотического насоса, (j) применение систем, контролируемых ионообменными смолами, и (k) комбинаций этих подходов, при которых pH-чувствительный полимер или сополимер устойчив к разложению в кислотных условиях.

Также в настоящем изобретении представлены фармацевтические составы с контролируемым высвобождением, содержащие вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, при этом состав включает по меньшей мере один компонент, который способствует замедленному высвобождению вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в течение 2-4 ч после введения, или в течение 4-8 ч после введения, или в течение более 8-24 ч после введения. Эти составы характеризуются наличием одного из следующих компонентов: (a) pH-чувствительного полимерного покрытия, (b) гидрогелевого покрытия, (c) пленочного покры-

тия, которое контролирует скорость диффузии лекарственного средства из покрытой матрицы, (d) разрушаемой матрицы, которая контролирует скорость высвобождения лекарственного средства, (e) пеллет, гранул или микрочастиц лекарственного средства покрытых полимером, которые могут быть дополнительно инкапсулированы или прессованы в таблетку, (f) систему осмотического насоса, содержащую лекарственное средство, (g) таблетированную форму препарата, покрытую оболочкой путём прессования, или (h) комбинацию этих подходов.

Применяемая в настоящем изобретении разрушаемая матрица является ядром состава таблетки, в который при воздействии водной среды начинается процесс распада, что облегчает высвобождение лекарственного средства из матрицы. Скорость высвобождения лекарственного средства из таблетки контролируется как растворимостью лекарственного средства, так и скоростью дезинтеграции матрицы.

Вышеуказанные составы могут дополнительно содержать один или более дополнительных фармацевтически активных агентов (отличных от веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы), пригодных для лечения патологического состояния, выбранного из группы, состоящей из ожирения, преддиабета, диабета, гипертензии, депрессии, повышенного уровня холестерина, задержки жидкости, других сопутствующих ожирению заболеваний, ишемического и реперфузионного нарушения, эпилепсии, шизофрении, мании или других психотических заболеваний.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается фармацевтический состав с контролируемым высвобождением, содержащий вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, при этом введение указанного состава индивиду с ожирением, избыточным весом или склонному к ожирению приводит по меньшей мере к одному из следующих процессов: (a) ингибированию секреции инсулина натошак; (b) ингибированию стимулированной секреции инсулина; (c) повышению расхода энергии; (d) повышению уровня  $\beta$ -окисления жиров, (e) ингибированию гиперфагии в течение около 24 ч или (f) увеличению безжировой массы тела.

Кроме того, в настоящем изобретении дополнительно предлагается фармацевтический состав с контролируемым высвобождением, содержащий вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, при этом введение указанного состава индивиду с ожирением, избыточным весом или склонному к ожирению приводит по меньшей мере к одному из следующих процессов: (a) ингибированию секреции глюкозы натошак; (b) ингибированию стимулированной секреции инсулина; (c) повышению расхода энергии; (d) повышению уровня  $\beta$ -окисления жиров, (e) ингибированию гиперфагии в течение около 18 ч или (f) увеличению безжировой массы тела.

В настоящем изобретении также предлагается фармацевтический состав с контролируемым высвобождением, содержащий вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, при этом введение указанного состава индивиду с ожирением, избыточным весом или склонному к ожирению приводит по меньшей мере к одному из следующих процессов: (a) ингибированию секреции инсулина натошак; (b) ингибированию стимулированной секреции глюкозы; (c) повышению расхода энергии; (d) повышению уровня  $\beta$ -окисления жиров, (e) ингибированию гиперфагии в течение около 24 ч или (f) увеличению безжировой массы тела.

Кроме того, в настоящем изобретении дополнительно предлагается фармацевтический состав с контролируемым высвобождением, содержащий вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, при этом введение указанного состава индивиду с ожирением, избыточным весом или склонному к ожирению приводит по меньшей мере к одному из следующих процессов: (a) ингибированию секреции глюкозы натошак; (b) ингибированию стимулированной секреции инсулина; (c) повышению расхода энергии; (d) повышению уровня  $\beta$ -окисления жиров, (e) ингибированию гиперфагии в течение около 18 ч или (f) увеличению безжировой массы тела.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения гипогликемии, включающий пероральное введение состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы.

Дополнительно предлагается способ лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний у индивида с ожирением, избыточным весом или склонного к ожирению, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается способ снижения массы тела у индивида с ожирением, избыточным весом или склонного к ожирению, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч. Вводимая суточная доза предпочтительно составляет от 50 до 180 мг. В некоторых вариантах реализации изобретения индивидуум, страдающий ожирением, имеет индекс массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$ , или более  $35 \text{ кг/м}^2$ , или более  $40 \text{ кг/м}^2$ , или более  $50 \text{ кг/м}^2$ , или более  $60 \text{ кг/м}^2$  на момент начала применения способа.

Также в настоящем изобретении предлагается способ поддержания сниженной массы тела у индивида с ожирением, избыточным весом или склонного к ожирению, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. Предпочтительным является поддержание веса у страдающего ожирением индивида после снижения веса до некоторой степени, когда альтернативой является восстановление веса. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ повышения расхода энергии у индивида с ожирением, избыточным весом или склонного к ожирению, при этом способ включает введение эффективного количества твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч. В некоторых вариантах реализации изобретения индивид имеет индекс массы тела более  $20 \text{ кг/м}^2$ , или более  $25 \text{ кг/м}^2$ , или более  $30 \text{ кг/м}^2$ , или более  $35 \text{ кг/м}^2$ , или более  $40 \text{ кг/м}^2$ , или более  $50 \text{ кг/м}^2$ , или более  $60 \text{ кг/м}^2$  на момент начала применения способа.

Дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ повышения  $\beta$ -окисления жиров у индивида с ожирением, избыточным весом или склонного к ожирению, при этом способ включает введение эффективного количества твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч. В некоторых вариантах реализации изобретения индивид имеет индекс массы тела более  $20 \text{ кг/м}^2$ , или более  $25 \text{ кг/м}^2$ , или более  $30 \text{ кг/м}^2$ , или более  $35 \text{ кг/м}^2$ , или более  $40 \text{ кг/м}^2$ , или более  $50 \text{ кг/м}^2$ , или более  $60 \text{ кг/м}^2$  на момент начала применения способа.

Кроме того, дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ уменьшения содержания висцерального жира у индивида с ожирением, избыточным весом или склонного к ожирению, при этом способ включает введение эффективного количества твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Также дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ замедления или предотвращения перехода преддиабетического состояния в диабет у индивида, включающий введение эффективного количества вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ восстановления нормальной толерантности к глюкозе у индивида с преддиабетом, включающий введение эффективного количества вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ восстановления нормальной толерантности к глюкозе у индивида с диабетом, включающий введение эффективного количества вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Также дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ замедления или предотвращения прогрессирования диабета у индивида, включающий введение эффективного количества вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Также в настоящем изобретении предлагается способ предотвращения или лечения увеличения массы тела, нарушенной толерантности к глюкозе или дислипидемии, ассоциированной с применением антипсихотических средств, для лечения пациентов, включающий совместное введение эффективного количества вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Также дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ для увеличения безжировой массы тела у пациента с синдромом Прадера-Вилли, у пациента с синдромом Смита-Магениса, у пациента с синдромом Фрэхлиха, у пациента с синдромом Коэна, у пациента с синдромом Саммита, у пациента с синдромом Алстрома, у пациента с синдромом Берьесона, у пациента с синдромом Барде-Бидля, включающий введение эффективного количества вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы (в некоторых случа-

ях в комбинации с гормоном роста), или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Также дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ лечения ожирения или повышенных уровней триглицеридов у пациента с гиперлиппротеинемией типа I, типа II, типа III или типа IV, включающий введение эффективного количества вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или фармацевтического состава с контролируемым высвобождением, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы. В предпочтительном варианте реализации изобретения введение осуществляется не более двух раз в 24 ч или один раз в 24 ч.

Также предлагается способ снижения частоты нежелательных эффектов вследствие введения вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, при лечении заболеваний субъекта, что достигается любым из следующих способов: (a) применение лекарственной формы, которая при введении снижает  $C_{max}$  по сравнению с существующей пероральной суспензией или капсульными продуктами Прогликем, с целью уменьшения частоты побочных эффектов, ассоциированных с пиковыми уровнями лекарственного средства, (b) применение лекарственной формы, которая задерживает высвобождение активного агента до полного прохождения через желудок, с целью уменьшения частоты нежелательных побочных эффектов, ассоциированных с высвобождением лекарственного средства в желудке; (c) применение первоначальной дозы в субтерапевтических уровнях и ступенчатым увеличением дозы до тех пор, пока не будет достигнута терапевтическая доза, при этом количество этапов составляет от 2 до 10, с целью уменьшения частоты нежелательных побочных эффектов, которые возникают транзитивно в начале лечения, (d) применение наименьшей эффективной дозы для достижения желаемого терапевтического эффекта для уменьшения частоты нежелательных побочных эффектов, которые зависят от дозы, или (e) оптимизация времени введения дозы в течение дня и относительно приема пищи.

Дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ предотвращения увеличения массы тела, дислипидемии или нарушения толерантности к глюкозе у субъекта, получающего антипсихотический препарат, при этом указанный способ включает введение фармацевтического состава, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы.

Также дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ лечения увеличения массы тела, дислипидемии или нарушения толерантности к глюкозе у субъекта, получающего антипсихотический препарат, при этом указанный способ включает введение фармацевтического состава, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы.

Также в настоящем изобретении предлагается способ лечения заболеваний, характеризующихся ожирением, гиперфагией, дислипидемией или снижением расхода энергии, включая (a) синдром Прадера-Вилли, (b) синдром Фрэнлиха, (c) синдром Коэна, (d) синдром Саммита, (e) синдром Алстрома, (f) синдром Беръсона, (g) синдром Барде-Бидля, (h) гиперлиппротеинемии типа I, II, III и IV или (i) синдром Смита-Магениса (ССМ); при этом указанный способ включает введение фармацевтического состава, содержащего вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается фармацевтический состав, содержащий вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, и дополнительно включающий фармацевтически активный агент помимо вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы. В указанном составе другой фармацевтически активный агент представляет собой агент, пригодный для лечения патологического состояния, выбранного из группы, состоящей из ожирения, преддиабета, диабета, гипертензии, депрессии, повышенного уровня холестерина, задержки жидкости, других сопутствующих ожирению заболеваний, ишемического и реперфузионного нарушения, эпилепсии, шизофрении, мании или других психотических нарушений.

Описанные в настоящем документе составы, содержащие вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, предлагаются для улучшения соответствия, эффективности и безопасности терапии, а также для возможного совместного сочетания с другими агентами. В настоящее изобретение включены совместные составы веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, с одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами, которые имеют взаимодополняющие или аналогичные механизмы действия или мишени. Другие фармацевтические активные агенты, которые могут быть комбинированы с веществами, открывающими  $K_{ATF}$  каналы, для лечения ожирения или поддержания сниженного веса у индивида с ожирением, избыточным весом или склонного к ожирению, включают, но не ограничиваются, сибутрамин, орлистат, фентермин, римонабант, диуретические, противоэпилептические или другие фармацевтически активные агенты, терепевтический эффект которых включает снижение веса. Предпочтительным является поддержание веса у страдающего ожирением индивида после снижения веса до некоторой степени, когда альтернативой является восстановление веса. Другие фармацевтические активные агенты, которые могут быть комбинированы с веществами, открывающими  $K_{ATF}$  каналы, для лечения диабета типа II или преддиабета, включают акарбозу, миглитол, метформин, репаглинид, натеглинид, розиглитизон, проглизитон, рамиприл, метаглидазен или любой другой фармацевтически активный агент, который улучшает чувствительность к инсулину или потребление глюкозы, или гликемический контроль посредством механизма действия, не связанного с повышением секреции инсулина. Другие фармацевтические активные агенты, которые могут быть комбинированы с веществами, открывающими  $K_{ATF}$  каналы, для лечения

ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний, включают активный препарат для снижения уровня холестерина, активный препарат для снижения кровяного давления, противовоспалительный препарат, который не ингибирует ЦОГ-2, препарат-антидепрессант, препарат, применяемый для лечения недержания мочи, или другой препарат, обычно применяемый для лечения патологических состояний, частота которых возрастает у пациентов с избыточным весом или ожирением по сравнению с субъектами с нормальным весом, включая, но не ограничиваясь, препараты для лечения атеросклероза, остеоартрита, дисковых грыж, дегенерации коленного и бедренного суставов, рака эндометрия, шейки матки, толстой кишки, предстательной железы и лейкоза, гиперлипидемии, астмы/реактивного заболевания дыхательных путей, желчнокаменной болезни, ГЭРБ, обструктивного апноэ во сне, гиповентиляционного синдрома при ожирении, рецидивирующих вентральных грыж, менструальных нарушений, бесплодия и т.п.

В настоящем контексте термин "терапевтически эффективное" или "эффективное количество" означает, что материалы или количество материала являются эффективными для предотвращения, облегчения или ослабления одного или более симптомов заболевания или патологического состояния и/или для продления продолжительности жизни субъекта, который получает лечение.

Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что идентифицированный материал не обладает свойствами, которые могли бы вынудить достаточно предусмотрительного врача избежать введения материала пациенту с учетом заболевания или патологических состояний, подлежащих лечению, и соответствующего пути введения. Например, обычно требуется, чтобы такой материал был, по существу, стерильным, например, для инъекционного введения.

В данном контексте термин "композиция" относится к составу, пригодному для введения предполагаемому животному в терапевтических целях; примеры композиций содержат по меньшей мере одно фармацевтически активное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Другие термины, применяемые в настоящем документе, определены ниже.

Адипоцит: клетка соединительной ткани животных, основная функция которой заключается в синтезе и хранении жира.

Агонист: химическое соединение, которое имеет аффинность и стимулирует физиологическую активность клеточных рецепторов, которые обычно стимулируются природными веществами, вызывая биохимический ответ. Агонист рецептора может также рассматриваться в качестве активатора рецептора.

Около: в настоящем документе применяется для обозначения в количественном выражении плюс или минус 10%.

Жировая ткань: ткань, состоящая главным образом из адипоцитов. Подростки: лица в возрасте от 10 до 19 лет.

Адипонектин: белок, вырабатываемый и секретируемый исключительно адипоцитами, который регулирует метаболизм липидов и глюкозы. Адипонектин влияет на реакцию организма на инсулин. Адипонектин также оказывает противовоспалительное действие на клетки, выстилающие стенки кровеносных сосудов.

Ослабление симптомов конкретного нарушения путем введения конкретной фармацевтической композиции: термин относится к любому уменьшению, будь то постоянное или временное, продолжительное или кратковременное ослабление, которое может быть обусловлено или связано с введением композиции.

Аналог: соединение, которое напоминает другое по структуре, но отличается по меньшей мере одним атомом.

Антагонист: вещество, которое стремится нейтрализовать действие другого, как лекарственное средство, которое связывается с клеточным рецептором, не вызывая биологического ответа.

Атеросклеротическая бляшка: накопление холестерина и жирового материала в кровеносном сосуде в результате атеросклеротических процессов.

Бариатрическая хирургия: спектр хирургических процедур, которые предназначены для содействия в лечении или ведении пациентов с ожирением и ассоциированными заболеваниями.

Покой  $\beta$ -клеток: временное помещение  $\beta$ -клеток в состояние, в котором происходит снижение метаболического стресса вследствие подавления секреции инсулина.

Биламинат: компонент фармацевтической лекарственной формы, полученный путем наслоения двух различных материалов.

Биодоступность: термин относится к количеству или объему терапевтически активного вещества, которое высвобождается из лекарственного продукта и становится доступным в организме в предназначенном месте действия лекарственного средства. Количество или объем высвобождаемого лекарственного средства могут быть установлены с помощью фармакокинетических параметров, таких как площадь под кривой, описывающей зависимость "концентрация/время" в крови или плазме (AUC), а также максимальная концентрация лекарственного средства в плазме крови или крови ( $C_{max}$ ).

Биоэквивалент: два состава одного и того же активного вещества являются биоэквивалентными, когда нет существенных различий в скорости и степени, при которых активное вещество становится доступным в месте действия лекарственного средства при введении в той же молярной дозе в аналогичных условиях. Термин "состав" в этом определении может включать свободное основание активного веществ-

ва или различные соли активного вещества. Биоэквивалентность может быть продемонстрирована с помощью нескольких способов *in vivo* и *in vitro*. Эти способы в порядке убывания предпочтения включают фармакокинетические, фармакодинамические, клинические и *in vitro* исследования. В частности, биоэквивалентность демонстрируется с помощью фармакокинетических показателей, таких как площадь под кривой, описывающей зависимость "концентрация/время" в крови или плазме (AUC), а также максимальная концентрация лекарственного средства в крови или плазме ( $C_{max}$ ) с использованием статистических критериев.

Каннабиноидные рецепторы: рецепторы в системе эндоканнабиноида (ЭК), ассоциированные с приемом пищи и табачной зависимостью. Блокирование каннабиноидных рецепторов может снизить зависимость от табака и тягу к еде.

Комбинация: термин относится к любой ассоциации между или среди двух или более элементов. Комбинация может состоять из двух или более отдельных элементов, например две композиции или две коллекции. Это может быть смесь, например, одна смесь двух или более элементов или какой-либо ее вариант.

Композиция: термин относится к любой смеси. Это может быть раствор, суспензия, жидкость, порошок, паста, водная, неводная или любая комбинация.

Компрессионная таблетка: таблетка, образованная при приложении давления к объему матрицы таблетки в пресс-форме.

Таблетка с компрессионным покрытием: таблетка, образованная при добавлении покрытия путем прессования к сжатому ядру, содержащему фармацевтически активный компонент.

Производное: химическое вещество, полученное из другого вещества путем модификации или замены.

Суточная доза: общее количество препарата, принимаемое в течение 24 ч, независимо от того, принимается ли оно в виде разовой дозы или принимается в нескольких дозах.

Диазоксид: 7-хлор-3-метил-2H-1,2,4-бензотиадазин-1,1-диоксид с эмпирической формулой  $C_8H_7ClN_2O_2S$  и молекулярной массой 230,7.

Система инкапсулирования: структурная особенность, которая содержит лекарственный препарат, такой как фармацевтическая капсула. Гель, в который введен препарат, также считается системой инкапсулирования.

Эквивалентное количество: количество производного лекарственного средства, которое в анализах или при введении субъекту обуславливает эффект, эквивалентный определенному количеству недериватизированного лекарственного средства.

Синтаза жирных кислот: центральный фермент мультиферментного комплекса, который катализирует образование пальмитата из ацетилкофермента А, малонилкофермента А и НАДФ.

Желудочная липаза: фермент, выделяемый в желудочно-кишечный тракт, который катализирует гидролиз поступающих с пищей триглицеридов.

Агент, обеспечивающий скольжение: неактивный компонент фармацевтического состава, который предотвращает слеживание матрицы на этапах обработки.

Гормон роста: также известный как соматотропин или соматропин, является пептидным гормоном, который стимулирует рост, репродукцию и регенерацию клеток у людей и других животных. Это тип митогена, который специфичен только для определенных типов клеток. Гормон роста представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 191 аминокислот, который синтезируется, накапливается и секретируется соматотропными клетками в боковых крыльях передней доли гипофиза. ГР является гормоном стресса, который повышает концентрацию глюкозы и свободных жирных кислот. Он также стимулирует продукцию IGF-1.

Гиперинсулинемия: чрезмерно высокий уровень инсулина в крови, который отличается от гиперинсулинизма - чрезмерной секреции инсулина панкреатическими островками. Гиперинсулинемия может быть результатом различных состояний, таких как ожирение и беременность.

Гиперинсулинизм: чрезмерная секреция инсулина панкреатическими островками.

Гиперлипидемия: общий термин для обозначения повышенных концентраций любых или всех липидов в плазме, таких как холестерин, триглицериды и липопротеины.

Гиперфагия: употребление более чем оптимального количества пищи.

Ингредиент фармацевтической композиции: термин относится к одному или более материалам, применяемым при изготовлении фармацевтической композиции. Ингредиент может относиться к активному ингредиенту (агенту) или к другим материалам в композициях. Ингредиенты могут включать воду и другие растворители, соли, буферы, поверхностно-активные вещества, воду, неводные растворители и ароматизаторы.

ИФР-1, также называемый соматомедином С, представляет собой белок, который у людей закодирован геном IGF-1. ИФР-1 представляет собой гормон, сходный по молекулярной структуре с инсулином. Он играет важную роль в детском росте и продолжает оказывать анаболическое действие у взрослых. ИФР-1 состоит из 70 аминокислот в одной цепи с тремя внутримолекулярными дисульфидными мостиками и имеет молекулярную массу 7649 Да.

Инсулинорезистентность: состояние, при котором уменьшается ответ тканей на действие инсулина.

Ишемическое поражение: поражение ткани, которое является результатом патологического состояния с низким содержанием кислорода, обычно из-за нарушения артериального кровоснабжения или недостаточного кровотока, приводящего к гипоксии в ткани.

Кетоацидоз: ацидоз, сопровождающийся накоплением кетоновых тел (кетоз) в тканях и жидкостях организма, как при диабетическом ацидозе.

Набор: термин относится к упакованной комбинации. Упакованная комбинация может в некоторых случаях включать этикетку или этикетки, инструкции и/или реагенты для применения с комбинацией.

K<sub>ig</sub>: порообразующая субъединица K<sub>ATФ</sub> канала. Также известна как внутренняя ректифицирующая субъединица K<sub>ATФ</sub> канала. Обычно существует как подвиды K<sub>ig6.x</sub> и редко, как K<sub>ig2.x</sub>.

K<sub>ATФ</sub> канал: чувствительный к АТФ калий-ионный канал в клеточной мембране, образованный связью 4 копий рецептора сульфонилмочевины и 4 копий порообразующей субъединицы K<sub>ig</sub>. Воздействие агониста на канал может привести к гиперполяризации мембраны.

Безжировая масса тела: безжировая масса тела является компонентом состава тела, рассчитываемым путем вычитания жирового веса тела из общего веса тела: общий вес тела представляет собой безжировой плюс жировой вес.

В уравнениях

Безжировая масса тела равна весу тела за вычетом жира тела (БМТ=ВТ-ЖТ).

Безжировая масса тела плюс жир тела равно весу тела (БМТ+ЖТ=ВТ).

Процент от общей массы тела, который является процентом безжировой массы, обычно не указывается, он обычно составляет 60-90%. Вместо этого вычисляется процентное содержание жира, которое является дополнением, и обычно составляет 10-40%. Безжировая масса тела (БМТ) описывается как индекс, имеющий более важное значение чем общий вес тела при назначения соответствующей дозы препарата и для оценки метаболических нарушений, поскольку жир тела менее важен для метаболизма.

Лептин: продукт (16 кДа) локуса ob (ожирение). Лептин находится в плазме млекопитающих и оказывает гормональное воздействие, которое снижает потребление пищи и увеличивает затраты энергии.

Липогенез: образование новых липидов, прежде всего, триацилглицеридов. Этот процесс зависит от действия множества различных ферментов и транспортных молекул.

Липолиз: расщепление жира за счет скоординированного действия множества ферментов.

Липопроотеинлипаза: фермент класса гидролазы, который катализирует реакцию триацилглицерида и воды с образованием диацилглицерида и аниона жирной кислоты. Фермент гидролизует триацилглицериды в хиломикронах, липопротеинах очень низкой плотности, липопротеинах низкой плотности и диацилглицеридах.

Смазывающее вещество: неактивный компонент фармацевтического состава, который обеспечивает текучесть материалов на различных этапах обработки, в частности при таблетировании.

Микрочастица: небольшая частица, образовавшаяся в процессе разработки фармацевтических составов, которая может быть покрыта до получения конечной лекарственной формы.

Ожирение: увеличение массы тела за пределы ограничения скелетных и физических потребностей, в результате чрезмерного накопления жира в организме. В соответствии с правилами ожирение диагностируется при индексе массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.

Склонные к ожирению: индивидуумы, которые из-за генетической предрасположенности или предшествующего ожирения в анамнезе имеют риск развития ожирения выше среднего.

Связанные с ожирением сопутствующие заболевания: любое заболевание или патологическое состояние животных или людей, частота которых увеличивается у индивидуумов с ожирением или избыточным весом. Примеры таких патологических состояний включают гипертензию, преддиабет, диабет 2 типа, остеоартрит и сердечно-сосудистые заболевания.

Осмотически контролируемое высвобождение: лекарственная форма, в которой высвобождение активного препарата достигается главным образом посредством гидратации поддающегося разбуханию компонента состава.

Избыточный вес: индивидуум с весом выше того, который идеально подходит для роста, но не отвечающий критериям классификации как страдающий ожирением. При применении индекса массы тела (кг/м<sup>2</sup>) для людей, индивидуум с избыточным весом имеет ИМТ от 25 до 30.

Окисление жира: серия реакций с участием соединений ацил-кофермента А, посредством которых они подвергаются β-окислению и тиокластическому расщеплению с образованием ацетил-кофермента А; основной путь катаболизма жирных кислот в живой ткани.

Фармацевтическая композиция: относится к композиции, которая содержит агент и один или более других ингредиентов, которые составлены для введения субъекту. Агент относится к активному ингредиенту фармацевтической композиции. Обычно активные ингредиенты активны для лечения заболевания или патологического состояния. Например, агенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, включают агенты для лечения ожирения или диабета. Фармацевтически активный агент может называться "фармацевтически активным".

Фармацевтический эффект: термин относится к эффекту, наблюдаемому при введении агента,

предназначенного для лечения заболевания или нарушения, или для облегчения его симптомов.

Фармакодинамический эффект: эффект, опосредованный действием препарата.

Фармакокинетический эффект: относится к поглощению, распределению, метаболизму и элиминации препарата в организме.

Полиморф: соединение, которое имеет одну и ту же химическую структуру, но отличается кристаллической структурой.

Синдром Прадера-Вилли (СПВ): комплексное нейроповеденческое/метаболическое нарушение, которое обусловлено отсутствием нормально функционирующих, родителем экспрессируемых генов из региона хромосомы 15q11-q13. СПВ представляет собой импринтинговое патологическое состояние, в 70-75% случаев обусловленное делецией *de novo* в регионе 15 11-q13 родительской наследственной хромосомы, в 20-30% - материнской однородительской дисомией 15 (UPD), а в остальных 2-5% - микроделеций или эпимутаций центра импринтинга (т.е. дефектами импринтинга) (Bittel and Butler, *Expert Rev Mol Med* 7(14): 1-20 (2005); Cassidy and Driscoll, *Eur. J. Hum. Genet* 17(1):3-13(2009)).

Клинические проявления патологического состояния начинаются *in utero* с ослабления активности плода (Miller *Am J. Med. Genet A* 155A(5):1-10 (2011)). Низкая безжировая масса тела и гипотония являются патогномоническими симптомами СПВ и присутствуют на протяжении всей жизни (Brambilla *Am J. Clin Nutr* 65(5): 1369-1374 (1997), Lloret-lineras *Int J. Obes* 37:1198-1203 (2013)). Умственная отсталость встречается в различной степени со средним IQ, равным 70 (PWSUSA). У пациентов с СПВ присутствует ряд поведенческих осложнений, включая нарушения поведения аутистического спектра, компульсивное поведение, самоповреждающее поведение и агрессивное, угрожающее и деструктивное поведение. Около 80% пациентов с СПВ имеют дефицит гормона роста (Goldstone, *Trends Endocrinol Metab* 15:12-120 (2004); Davies et al., *Front Neuroendocrinol* 29:413-427 (2008); Cassidy and Driscoll, 2009, *supra*). Почти все пациенты с СПВ являются гипогонадическими, требующими приема половых гормонов (Goldstone, 2004, *supra*; Davies et al., 2008, *supra*; Cassidy and Driscoll, 2009, *supra*). У этих пациентов отмечается недостаточность/дисфункция гипоталамуса (Goldstone *Am J. Clin Nutr* 75(3):468-475 (2002)).

Процесс накопления избыточного жира может начинаться в возрасте двух лет и продолжаться в зрелом возрасте (Miller 2011, *supra*). Подавляющее количество жира при СПВ является подкожным (Brambilla 1997, *supra*; Sode-Carlson, *Growth hormone and IGF research* 20:179-184 (2010), Bedogni *J. Endocrinol Invest DOI* 10.1007/s40618-015-0266-y (2015)). Ожирение не является обязательным симптомом при СПВ, в отличие от патогномонических симптомов: низкой безжировой массы тела и гипотонии. Например, Sode-Carlson et al. (2010), *supra*, оценили 46 взрослых пациентов с СПВ: 25 женщин и 21 мужчину. Средний ИМТ в этих взрослых пациентов с СПВ составлял 27,2 кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, в среднем, эти пациенты имели избыточный вес, но не страдали ожирением, из чего можно заключить, что более половины пациентов не являются, по сути, пациентами с ожирением, что подтверждалось наилучшей системой измерений. Также Brambilla et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21 (4): 269-276 (2011) изучали группу 109 детей с СПВ. Авторы обнаружили, что 54% не классифицировались как страдающие ожирением по наилучшей системе измерений. Таким образом, как у взрослых, так и у детей с СПВ, ожирение не только не является обязательным симптомом, но фактически может встречаться менее чем у половины пациентов. Подкожный жир составляет больший процент от общего количества жиров при СПВ по сравнению с индивидом с ожирением из группы контроля во всех возрастах (Sode-Carlson 2010, *supra*).

Гиперфагия с нарушениями поведения, ассоциированными с проблемами употребления пищи, начинается в среднем возрасте 8 лет (Miller 2011, *supra*). Эти пациенты ощущают чувство голода, в то же время не являясь голодными. После возникновения гиперфагии пациенты с СПВ будут есть любую пищу, находящуюся в их поле зрения; они будут вставать ночью, чтобы поесть, искать пищу в мусоре, красть еду, употреблять замороженные продукты, корма для животных, испорченные продукты и даже есть непродовольственные товары (Miller 2011, *supra*). Такие пациенты будут злиться или устраивать истерики, если их будут ограничивать в еде. На этой стадии и после этого на протяжении всей жизни доступ к продовольствию строго ограничивают, а шкафы и холодильники запирают. Чтобы ограничить нервозность, связанную с питанием, время приема и состав пищи строго регламентируют.

Коэффициент смертности у пациентов с СПВ в три раза выше, чем среди населения в целом по всем возрастным группам (Cassidy *Genet Med* 14 (1): 10-26 (2012)), при этом средний возраст, при котором наступает смерть, составляет около 29 лет (база данных о смертности PWSUSA, n=488). В противоположность этому, ожирение, но не крайнее патологическое ожирение, мало влияет на продолжительность жизни (Anon (2011) *National Research Council Panel on Understanding Divergent Trends in Longevity in High-Income Countries*; Crimmons, EM, Preston, SH, Cohen, B, editors. *National Academies Press*).

Пациенты с синдромом Прадера-Вилли расходуют меньше энергии и менее подвижны в сравнении с популяцией в целом, пациентами с ожирением из группы контроля или пациентами с аналогичными интеллектуальными нарушениями. Butler et al. *Am J. Med Genet A* 143A (5): 449-459 (2007) сравнили затраты энергии и общую работу группы из 48 пациентов с СПВ с группой контроля из 24 лиц, страдающих ожирением. По сравнению с контролем у пациентов с СПВ отмечали значительно меньшие показатели общих энергетических затрат (-20%), затрат энергии в покое (-16%) и механической работы (-35%). После корректировки различий между группами по показателю безжировой массы тела для механиче-

ской работы разница оставалась значительной.

В исследовании, проведенном Mil et al., *Int J. Obes Relat Metab Disord* 24(4):429-434 (2000), авторы измерили скорость основного обмена (СОО), среднесуточную скорость обмена (ССО), затраты энергии, вызванные активностью (ЗЭВА), и ССО/СОО (PAL) в группе пациентов с СПВ и соответствующих контрольных группах. ССО, ЗЭВА и PAL были значительно ниже ( $P < 0,01$ ) в группе СПВ по сравнению с контрольной группой (-28,2%, -58,2% и -14,2% соответственно).

De Lind van Wijngaarden et al., *J. Clin Endocrinol Metab* 95(4): 1758-1766 (2010) оценили сердечно-сосудистые и метаболические факторы риска у детей с СПВ. Авторы продемонстрировали, что 63% младенцев и 73% детей препубертатного периода с СПВ имеют по меньшей мере один сердечно-сосудистый фактор риска: дислипидемию или гипертензию. Таким образом, кардиометаболический риск при СПВ повышается даже у детей младшего возраста.

Преадипоцит: клетка-предшественник адипоцитов.

Преддиабет: патологическое состояние, которое предшествует сахарному диабету II типа. Диабет II типа является формой сахарного диабета, которая характеризуется нечувствительностью или резистентностью к инсулину.

Пролекарство: термин относится к соединению, которое при метаболизме превращается в желаемое активное соединение. Как правило, пролекарство является неактивным или менее активным, чем активное соединение, но может обеспечивать выгодное применение, введение или метаболические свойства. Например, некоторые пролекарства являются сложными эфирами активного соединения; при метаболизме сложноэфирная группа расщепляется с получением активного лекарственного препарата. Кроме того, некоторые пролекарства активируются ферментативно с получением активного соединения или соединения, которое при дополнительной химической реакции превращается в активное соединение.

Длительное введение (продолжительный способ): введение фармацевтически приемлемого состава в течение 7 или более дней. Как правило, длительное введение составляет по меньшей мере две недели, предпочтительно по меньшей мере один месяц и даже более предпочтительно по меньшей мере два месяца (т.е. по меньшей мере 8 недель).

Быстрорастворяющийся состав: фармацевтический состав, который при пероральном введении может высвобождать практически все активное лекарственное средство из состава в течение 10 мин.

Состав с высвобождением (замедленным), (или "состав с замедленным высвобождением"): состав фармацевтического продукта, который после введения животным обеспечивает высвобождение активного фармацевтического ингредиента в течение более длительного периода времени по сравнению с составами того же фармацевтического активного ингредиента с быстрым поглощением.

Аналогичные термины: удлиненное высвобождение, пролонгированное высвобождение и медленное высвобождение. Во всех случаях препарат, по определению, характеризуется пониженной скоростью высвобождения активного вещества.

Состав с высвобождением (отсроченным), (или "состав с отсроченным высвобождением"): препараты с отсроченным высвобождением являются препаратами с модифицированным высвобождением, но не являются препаратами с пролонгированным высвобождением. В таких составах обеспечивается высвобождение отдельного количества лекарственного средства через некоторое время после его введения, например, продукты с энтеросолюбильной оболочкой, а также характерно время запаздывания, в течение которого происходит незначительная абсорбция или абсорбция вообще отсутствует.

Состав с высвобождением (контролируемым), (или "состав с контролируемым высвобождением"): состав фармацевтического продукта, который после введения может обеспечивать как отсроченное высвобождение, так и контролируемое высвобождение фармацевтически активного ингредиента, как описано для состава с замедленным высвобождением.

Соль: нейтральное, основное или кислотное соединение, образованное при объединении кислоты или кислотного радикала с основой или основным радикалом.

Синдром Смита-Магениса (ССМ; OMIM #182290, \*607642): комплексное, как правило, спорадическое, генетическое нарушение, вызванное гаплонедостаточностью ретиновой кислоты, индуцированной геном 1 (RAI1), которая обуславливается либо делецией 17p11.2 в гене 1 (RAI1), индуцированной ретиновой кислотой, либо мутацией RAI1 (см., например, Burns et al., в *Human Molecular Genetics*, 2010, Vol. 19, No. 20, pp. 4026-4042).

Синдром Смита-Магениса характеризуется клинически узнаваемым фенотипом, который включает физические, связанные с развитием, неврологические и поведенческие особенности. Низкий рост (<5-го перцентиля) наблюдался у ~67% молодых пациентов. Низкорослость устраняется со временем у большинства индивидов, при этом рост достигает 10-25 перцентиля во взрослом возрасте (см., например, Burns et al. supra). Большинство детей с ССМ также имеют отчетливые признаки рано развивающегося ожирения (см., например, *European Journal of Human Genetics* (2008) 16, 412-421). Ожирение у подростков и взрослых является общераспространенным, как правило, с широкими грудными клетками и ожирением в области туловища. Гаплонедостаточность RAI1 представляет модель ожирения единичного гена с гиперфагией, аномальным распределением жира и измененной экспрессией гена гипоталамуса, ассоциированного с насыщением, потреблением пищи, поведением и ожирением.

Потеря слуха является непостоянным симптомом и часто ассоциируется с хроническими инфекциями уха. Офтальмологические симптомы характерны для >60% пациентов и включают близорукость, аномалии радужной оболочки глаза, косоглазие, роговичу чрезмерно малого диаметра и, реже, отслоение сетчатки (часто в результате агрессивного поведения).

В пренатальном периоде при ССМ отмечается значительное снижение двигательной активности плода у 50% беременных. Течение раннего грудного возраста осложняется трудностями вскармливания, приводящими к задержке развития, выраженной оральной сенсорной моторной дисфункцией со слабым рефлексом сосания, гастроэзофагеальным рефлюксом и гипотонией.

Большинство индивидов с ССМ характеризуются умственной отсталостью от легкой до умеренной степени. IQ уменьшается с возрастом ребенка, что в конечном итоге относит индивида в диапазон умеренной умственной отсталости во взрослой жизни. Задержка речевого развития с потерей слуха или без нее наблюдается у 96% пациентов с ССМ. Кроме того, наблюдается задержка формирования тонких/крупных моторных навыков, нарушения сенсорной интеграции и ослабленная адаптивная функция. Другие неврологические симптомы включают *pes cavus* (полая стопа) или *pes planus* (плоская стопа), аномальную походку "мелкими шажками", нарушение равновесия и пониженную болевую чувствительности, что часто наблюдается в ассоциации с причинением себе телесных повреждений при этих нарушениях.

Нарушение сна регистрировалось в 75-100% случаев ССМ. В течение первого года жизни для младенцев обычно характерна гиперсомнолентность. Нарушения сна у детей более старшего возраста включают трудности с засыпанием, сокращение фазы быстрого сна, сокращение 24-часового и ночного сна, фрагментарные и укороченные циклы сна с частыми ночными и ранними пробуждениями и чрезмерную дневную сонливость.

Поведенческие нарушения являются одной из характерных особенностей ССМ. Неадекватное поведение является серьезной медицинской проблемой и включает частые вспышки/приступы гнева, стремление привлечь к себе внимание, агрессию, непослушание, отвлечение внимания и самоповреждающее поведение. Самоповреждающее поведение включает удары головой, травмирование кожи, кусание запястья, повреждения ногтей и введение в полости организма чужеродных предметов. Поведенческий фенотип ССМ приобретает более четкие очертания с возрастом, как правило, с наступлением половой зрелости. Возраст, степень задержки развития, тяжесть любой ассоциированной системной патологии и степень нарушения сна имеют сильное влияние на неадекватность поведения. Индивиды также испытывают недостаток уважения к личному пространству во время разговора и являются эмоционально неустойчивыми.

Пациенты с ССМ имеют многие общие характеристики с пациентами, страдающими СПВ. К таким характеристикам относятся: (1) снижение активности плода; (2) гипотония; (3) трудности с кормлением в раннем младенчестве; (4) низкий рост; (5) ожирение с ранним началом, которое может включать гиперфагию; (6) задержка развития; (7) умственная отсталость; (8) вспышки гнева; (9) агрессивное поведение; (10) самоповреждающее поведение; (11) гиперсомнолентность в младенчестве и подобные нарушения сна у детей старшего возраста и взрослых; (12) частые инфекции уха; (13) сколиоз; а также (14) косоглазие. Несмотря на то, что лежащее в основе генетическое нарушение при этих синдромах существенно отличается, клинические проявления и естественное течение заболеваний очень похожи.

Твердая пероральная лекарственная форма: фармацевтические составы, предназначенные для перорального введения, включая капсулы и таблетки.

Субъект: термин относится к животным, включая млекопитающих, таких как люди.

Рецептор сульфаниламочевин: компонент  $K_{ATP}$  канала, ответственный за взаимодействие с сульфаниламочевинной, другими антагонистами  $K_{ATP}$  каналов, диазоксидом и другими агонистами  $K_{ATP}$  каналов.

Таблетка: лекарственная форма, которая производится путем формирования объема матрицы и содержит активные фармацевтические ингредиенты и вспомогательные вещества в объеме и форме, которые пригодны для перорального введения.

Термогенез: физиологический процесс выработки тепла в организме.

Пороговая концентрация: минимальная циркулирующая концентрация лекарственного средства, необходимая для осуществления определенного метаболического, физиологического или композиционного изменения в организме человека или животного, получающего лечение.

Лечение: термин означает любой способ, при котором симптомы патологического состояния, нарушения, заболевания или другого признака ослабляются или иным образом изменяются с положительной динамикой.

Триглицерид: вещество для хранения жиров животной и человеческой жировой ткани, в основном состоящее из сложных эфиров глицерина насыщенных жирных кислот.

Диабет I типа: хроническое патологическое состояние, при котором поджелудочная железа продуцирует недостаточное количество или вообще не продуцирует инсулин в результате поражения  $\beta$ -клеток.

Разобшающий белок: семейство белков, которые позволяют начать продукцию АТФ при окислении в митохондриях без обычного сопряженного фосфорилирования.

Висцеральный жир: жировые ткани человека, находящиеся главным образом, под подкожным жи-

ром и мышечным слоем в организме.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 приведены изменения балла гиперфагии для всех субъектов, участвовавших в клиническом исследовании PC025;

на фиг. 2 - процентные изменения безжировой массы тела всех субъектов, участвовавших в клиническом исследовании PC025;

на фиг. 3 - процентные изменения жировой массы тела всех субъектов, участвовавших в клиническом исследовании PC025;

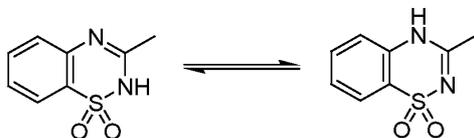
на фиг. 4 - процентные изменения соотношения безжировой массы тела к жировой массе тела всех субъектов, участвовавших в клиническом исследовании PC025.

#### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предлагаются фармацевтические составы конкретных веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, при введении которых у субъектов отмечаются ранее не известные фармакодинамические, фармакокинетические, терапевтические, физиологические и метаболические результаты. Также в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические составы, способы и схемы введения конкретных веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, посредством чего достигают терапевтических результатов при одновременном снижении частоты нежелательных эффектов.

В частности, фармацевтические составы, разработанные для перорального введения, обладают полезными свойствами, включая обеспечение согласованности абсорбционных, фармакокинетических и фармакодинамических реакций у пациентов, получающих лечение, что способствует комплаентности пациента и улучшению профиля безопасности продукта, например, за счет снижения частоты серьезных нежелательных эффектов. Предлагается также способ лечения метаболических и других заболеваний у людей и животных путем введения указанных составов.

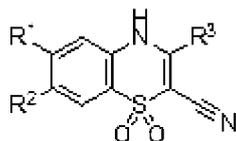
Соединения согласно формул II и III, формул IV и V и формул VI и VII, такие как, например, диазоксид (показан ниже), могут быть протонными таутомерами. Протонные таутомеры представляют собой изомеры, которые отличаются друг от друга только положением атома водорода и двойной связью. Положение атома водорода и переключателя двойной связи между атомом углерода и гетероатомом, таким как, например, N. Таким образом, когда заместителем азота является водород, две изомерные химические структуры могут использоваться взаимозаменяемо.



Конкретные вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, которые могут применяться в составах по настоящему изобретению, включают любые из составов согласно формул с I по VII. Примеры таких соединений включают диазоксид, BPDZ62, BPDZ73, NN414 и BPDZ154 (см., например, Schou et al. Bioorg. Med. Chem., 13, 141-155 (2005)). Соединение BPDZ154 также является эффективным активатором  $K_{ATF}$  каналов у пациентов с гиперинсулинизмом и у пациентов с панкреатической инсулиномой. Синтез соединения BPDZ описан в работе Cosgrove, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 87, 4860-4868 (2002).

Аналоги диазоксида включают 3-изопропиламино-7-метокси-4H-1,2,4-бензотиадиазина 1,1-диоксид, который является селективным веществом, открывающим канал Kir6.2/SUR1 (см. Dabrowski, et al., Diabetes, 51, 1896-1906 (2002)). Включены 2-алкилзамещенные диазоксиды (см., например, Ouedraogo et al., Biol. Chem., 383, 1759-1768 (2002)); эти вещества, открывающие каналы, демонстрируют пониженную активность в ингибировании высвобождения инсулина и повышенную активность в гладкой мускулатуре сосудистой стенки. Кроме того, 2-алкилзамещенные диазоксиды обычно не функционируют как традиционные активаторы калиевых каналов, но вместо этого демонстрируют потенциал как  $Ca^{2+}$  блокаторы.

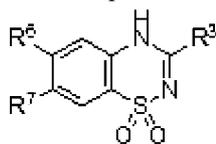
Другие диазоксидные аналоги описаны в работе Schou, et al., Bioorg. Med. Chem., 13, 141-155 (2005), и показаны ниже.



$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой:

- H, Cl,  $NHCH(CH_3)_2$
- $CF_3$ , H,  $NHCH(CH_3)_2$
- H, Cl,  $NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$
- H, Cl, NH-циклобутил

Аналоги диазоксида, имеющие различные алкильные заместители в 3 положении молекулы (обозначенные как R<sup>3</sup> ниже) описаны в работе Bertolino, et al., *Receptors and Channels*, 1, 267-278 (1993).



R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> представляют собой:

a) H, H, CH <sub>3</sub>	i) nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub> , H, Cl
b) H, H, Cl	j) nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , Cl, H
c) CH <sub>3</sub> , Cl, H	k) nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , Cl, H
d) CH <sub>2</sub> Cl, H, Cl	l) nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> , Cl, H
e) NH <sub>2</sub> , H, H	m) nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub> , Cl, H
f) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl, H, Cl	n) nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , Cl, Cl
g) nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , H, Cl	o) nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , Cl, Cl
h) nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> , H, Cl	p) nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> , Cl, Cl
	q) nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub> , Cl, Cl
	r) H, Cl, H

Активность K<sub>ATФ</sub> каналов согласно формул I-VII и родственных соединений может быть измерена с помощью исследований мембранного потенциала, как описано в работе Schou et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 141-155 (2005) и Dabrowski, et al., *Diabetes*, 51, 1896-1906 (2002).

Измерение ингибирования стимулированного глюкозой высвобождения инсулина из клеток βТС6 описано в работе Schou, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 141-155 (2005). Способность конкретных веществ, открывающих K<sub>ATФ</sub> каналы, ингибировать высвобождение инсулина из инкубированных островков поджелудочной железы крыс, можно оценить, как описано в работе Ouedraogo, et al., *Biol. Chem.*, 383, 1759-1768 (2002).

Активацию рекомбинантных каналов K<sub>ATФ</sub> веществами, открывающими каналы K<sub>ATФ</sub>, можно исследовать, контролируя макроскопические потоки изнутри-наружу в мембранных пачках ооцитов *Xenopus*, коэкспрессирующих Kir6.2, а также либо SUR1, SUR2A, либо SUR2B. Мембраны, экспрессирующие SUR, могут быть получены известными способами. См., например, Dabrowski, et al., *Diabetes*, 51, 1896-1906 (2002).

Эксперименты по связыванию могут быть использованы для определения способности веществ, открывающих K<sub>ATФ</sub> каналы, связываться с SUR1, SUR2A и SUR2B. См., например, Schwanstecher, et al., *EMBO J.*, 17, 5529-5535 (1998).

Приготовление химерных SUR1 и SUR2A, как описано в работе Babenko et al., позволяет сравнить фармакологические профили (т.е. чувствительность к сульфонилю и чувствительность к диазоксиду или другим веществам, открывающим калиевые каналы) калиевых каналов SUR1/Kir6.2 и SUR2A/Kir6.2. См. Babenko, et al., *J. Biol. Chem.*, 275(2), 717-720 (2000). Клонирование сульфонилмочевинного рецептора и K<sup>+</sup> канала внутреннего выпрямления описано в работе Isomoto, et al., *J. Biol. Chem.*, 271 (40), 24321-24324 (1996); D'hahan, et al., *PNAS*, 96(21), 12162-12167 (1999).

Различия между человеческими генами SUR1 и SUR2 описаны и показаны в работе Aguilar-Bryan, et al., *Physiological Review*, 78(1), 227-245 (1998).

Термины "галло" и "галоген" относятся ко всем галогенам, т.е. к хлору (Cl), фтору (F), бромю (Br) или иоду (I).

Термины "гидроксил" и "гидрокси" относятся к группе -OH.

Термин "замещенный окси" относится к группе -OR<sup>f</sup>, где R<sup>f</sup> представляет собой алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, аралкил, замещенный аралкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклил или замещенный гетероциклил.

Термин "замещенный тио" относится к группе -SR, где R представляет собой алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, аралкил, замещенный аралкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклил или замещенный гетероциклил.

Термин "алкил" относится к радикалу, полученному из алканов и содержащему от 1 до 10, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Алкил включает линейный алкил, разветвленный алкил и циклоалкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил и т.п. Прямые или разветвленные алкильные группы содержат от 1 до 10, предпочтительно от 1 до 6, более предпочтительно от 1 до 4, еще более предпочтительно от 1 до 2 атомов углерода. Алкильная группа присоединена в любой доступной точке для получения стабильного соединения.

"Замещенный алкил" представляет собой алкильную группу, независимо замещенную 1 или более, например 1, 2 или 3 группами или заместителями, такими как галоген, гидроксильная группа, в некоторых случаях замещенным алкокси, в некоторых случаях замещенным алкилтио, алкилсульфинилом, алкилсульфониллом, в некоторых случаях замещенным амино, в некоторых случаях замещенным амидо, амидино, мочевиной, в некоторых случаях замещенную алкилом, амино сульфонилом, в некоторых случаях N-моно-

или N, N-дизамещенным алкилом, алкилсульфониламино, карбоксилем, гетероциклом, замещенным гетероциклом, нитро, циано, тиолом, сульфоамино или т.п., присоединенными в любом доступном месте для получения стабильного соединения. В частности, термин "замещенный фтором" относится к замещению 1 или более, например 1, 2 или 3 атомами фтора. Термин "в некоторых случаях замещенный фтором" означает, что замещение, если оно присутствует, представляет собой замещение фтором.

Термин "низший алкил" относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода.

"Замещенный низший алкил" представляет собой низший алкил, который замещен 1 или более, например 1, 2 или 3 группами или заместителями, как определено выше, прикрепленными в любом доступном месте для получения стабильного соединения.

"Циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным, неароматическим моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеродным кольцевым системам из 3-8, более предпочтительно 3-6 кольцевых членов на кольцо, таких как циклопропил, циклопентил, циклогексил, адамантил и т.п.

"Циклоалкилен" представляет собой двухвалентный циклоалкил.

"Алкокси" обозначает группу  $-OR^f$ , в которой  $R^f$  представляет собой низший алкил.

"Замещенный алкокси" обозначает группу  $-OR^f$ , в которой  $R^f$  замещен низшим алкилом.

"Алкилтио" или "тиоалкокси" относится к группе  $-S-R$ , в которой R представляет собой низший алкил.

"Замещенный алкилтио" или "замещенный тиоалкокси" относится к группе  $-S-R$ , в которой R является замещенным низшим алкилом.

"Сульфинил" обозначает группу  $-S(O)-$ . "Сульфонил" обозначает группу  $-S(O)_2-$ .

"Замещенный сульфинил" обозначает группу  $-S(O)-R$ , в которой R представляет собой низший алкил, замещенный низший алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный циклоалкилалкил, гетероциклил, замещенный гетероциклил, гетероциклилалкил, замещенный гетероциклилалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероаралкил, замещенный гетероаралкил, аралкил или замещенный аралкил.

"Замещенный сульфонил" обозначает группу  $-S(O)_2-R$ , в которой R представляет собой низший алкил, замещенный низший алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкилалкил, замещенный циклоалкилалкил, гетероциклил, замещенный гетероциклил, гетероциклилалкил, замещенный гетероциклилалкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероаралкил, замещенный гетероаралкил, аралкил или замещенный аралкил.

"Сульфоамино" обозначает группу  $-NRS(O)_2-$ , в которой R представляет собой водород или низший алкил.

"Замещенный сульфоамино" обозначает группу  $-NR^aS(O)_2-R^b$ , в которой  $R^a$  представляет собой водород или низший алкил, а  $R^b$  представляет собой замещенный низший алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероциклил, замещенный гетероциклил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероаралкил, замещенный гетероаралкил, аралкил или замещенный аралкил.

"Амино" или "амин" обозначает группу  $-NH_2$ . "Двухвалентный амин" обозначает группу  $-NH-$ . "Замещенный двухвалентный амин" обозначает группу  $-NR-$ , в которой R представляет собой низший алкил, замещенный низший алкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, ацил, замещенный ацил, сульфонил или замещенный сульфонил.

"Замещенный амино" или "замещенный амин" обозначает группу  $-NR^iR^j$ , в которой  $R^i$  и  $R^j$  независимо представляют собой водород, низший алкил, замещенный низший алкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, ацил, замещенный ацил, сульфонил, замещенный сульфонил или циклоалкил, при условии, однако, что по меньшей мере один из  $R^i$  и  $R^j$  не является водородом.  $R^iR^j$  в комбинации с азотом может образовывать в некоторых случаях замещенное гетероциклическое или гетероарильное кольцо.

"Алкилсульфинил" обозначает группу  $-S(O)R^p$ , в которой  $R^p$  в некоторых случаях представляет собой замещенный алкил.

"Алкилсульфонил" обозначает группу  $-S(O)_2R^p$ , в которой  $R^p$  в некоторых случаях представляет собой замещенный алкил.

"Алкилсульфоамино" обозначает группу  $-NR^qS(O)_2R^p$ , в которой  $R^p$  в некоторых случаях представляет собой замещенный алкил, а  $R^q$  представляет собой водород или низший алкил.

Фармацевтические составы, содержащие вещества, открывающие  $K_{ATP}$  каналы, включают свободное основание лекарственного средства или соль лекарственного средства. Такие соли могут иметь одну или более из следующих характеристик: (1) стабильность в растворе во время синтеза и составления, (2) стабильность в твердом состоянии, (3) совместимость с вспомогательными веществами, используемыми при изготовлении таблеток, (4) количественная продукция вещества, открывающего  $K_{ATP}$  каналы, при наличии или имитации патологических состояний желудка и двенадцатиперстной кишки, (5) высвобождение вещества, открывающего  $K_{ATP}$  каналы, из достаточного мелких частиц, которые легко растворяются и абсорбируются, (6) обеспечение абсорбции более 80% введенной дозы, при включении в фармацевтический состав, (7) отсутствие повышенного токсикологического риска по сравнению со свободным основанием вещества, открывающего  $K_{ATP}$  каналы, (8) возможность включения в состав приемлемых фарма-

цветических композиций для лечения ожирения и других заболеваний людей, (9) приемлемость для Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) как основа лекарственного продукта, (10) возможность рекристаллизации для повышения уровня чистоты, (11) возможность применения для образования кокристаллов двух или более солей вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, (12) ограниченная гигроскопичность для улучшения стабильности или (13) возможность изменений условий синтеза и кристаллизации, при которых образуется соль, в результате чего при синтезе соли можно контролировать различные кристаллические структуры (полиморфы).

Вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, могут быть изготовлены в виде фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой нетоксичные соли в количествах и концентрациях, в которых они вводятся. Приготовление таких солей может способствовать фармакологическому применению путем изменения физических характеристик соединения, не оказывая препятствий его физиологическому действию. Полезные изменения физических свойств включают снижение температуры плавления в целях содействия введению через слизистые оболочки и повышение растворимости в целях содействия введению более низких эффективных доз лекарственного средства.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты, такие как соли, содержащие сульфат, хлорид, гидрохлорид, фумарат, малеат, фосфат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат, циклогексилсульфамат и квинат. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из кислот, таких как хлористоводородная кислота, малеиновая кислота, серная кислота, фосфорная кислота, сульфаминовая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, циклогексилсульфаминовая кислота, фумаровая кислота и хинная кислота.

Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, такие как соли, содержащие бензатин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглюмин, прокаин, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, аммоний, алкиламин и цинк, когда присутствуют кислотные функциональные группы, такие как карбоновая кислота или фенол. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. Такие соли могут быть получены с использованием пригодных соответствующих оснований.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены, например, путем растворения формы свободного основания соединения в пригодном растворителе, таком как вода или водный спирт, в растворе, содержащем соответствующую кислоту, а затем выделены с помощью выпаривания раствора. В другом примере соль получают путем взаимодействия свободного основания и кислоты в органическом растворителе.

Фармацевтически приемлемая соль различных соединений может присутствовать в виде комплекса. Примеры комплексов включают комплекс 8-хлоротеофиллина (аналогичный, например, дименгидринату комплекс дифенгидрамин 8-хлоротеофиллин (1:1); драмамин) и различные комплексы включения циклодекстрина.

Соли веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, и конкретные соли диазоксида могут включать, но не ограничиваются ими, ацетат, ацетонид, ацетил, адипат, аспартат, безилат, биацетат, битартрат, бромид, бутоксид, бутират, кальций, камзилат, капроат, карбонат, цитрат, кипропионат, декаротат, диацетат, димегулумин, динитрат, дикалий, дипропионат, динарий, дисульфид, эдитат, энантат, эстолат, этабонат, этилсукцинат, фумарат, фуруат, глюкоптан, глюконат, гексацетонид, гиппурат, хиклат, гидробромид, гидрохлорид, изетионат, лактобионат, малеат, меглюмин, метилбромид, метилсульфат, метризоат, нафат, напсилат, нитрат, олеат, пальмитат, памоат, фенпропионат, фосфат, пивалат, полистирекс, полигалактуронат, пробутат, пропионат, сахарат, глицинат натрия, фосфат натрия, подиум сукцинат, состояние сукцината, сульфат, сульфонат, сульфосалицилат, тартрат, тебутат, терефталат, терефталат, тозилат, трифлутат, тригидрат, трисиликат, трометамин, валерат, ксинафолат или т.п.

Составы, представленные в настоящем изобретении, обладают некоторыми или всеми из следующих характеристик: (1) стабильны при температуре окружающей среды в течение как минимум одного года; (2) обеспечивают легкость перорального введения; (3) способствуют соблюдению пациентом схемы применения; (4) при введении последовательно обеспечивают высокие уровни абсорбции фармацевтически активного вещества; (5) при пероральном введении один или два раза в сутки позволяют высвободить вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в течение длительного периода времени, так что циркулирующая концентрация вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, или его метаболически активных метаболитов не опускается ниже терапевтически эффективной концентрации; (6) позволяют достичь этих результатов независимо от pH желудочно-кишечного тракта индивидов, получающих лечение, а также (7) задерживают высвобождение до полного или почти полного прохождения через желудок.

Составы, предназначенные для перорального применения, могут быть представлены, например, в форме капсул или таблеток. Составы капсул или таблеток включают ряд отличительных компонентов. Одним из них является компонент, улучшающий абсорбцию вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы. Другой компонент поддерживает высвобождение лекарственного средства в течение более 2 ч. Третий задерживает существенное высвобождение лекарственного средства до завершения прохождения через желудок.

Составы, описанные в настоящем документе, демонстрируют улучшенные показатели растворимости и абсорбции вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, по сравнению с уже существующими составами этих препаратов. Эти преимущественные свойства достигаются с помощью любого одного или более из следующих подходов: (1) уменьшение размера частиц с помощью измельчения, сушки распылением или других технологий микронизаций, (2) применение фармацевтической соли вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, (3) применение в составе ионообменной смолы, (4) применение комплексов включения, например циклодекстрина, (5) прессование вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, с солубилизирующим агентом, включающим гипромеллозу с низкой вязкостью, метилцеллюлозу с низкой вязкостью или аналогично функционирующим вспомогательным веществом или их комбинацией, (6) связывание вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, с солью перед составлением композиции, (7) применение твердой дисперсии вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, (8) применение самоэмульгирующей системы, (9) добавление в состав одного или более поверхностно-активных веществ, (10) применение в составе наночастиц или (11) комбинация этих подходов. Предпочтительно, когда вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, представляет собой соль диазооксида, при этом соль не является натриевой солью.

Высвобождение вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в течение длительного периода времени (2-24 ч) достигается за счет одного или более подходов, включая, но не ограничиваясь (1) применение pH-чувствительных полимерных покрытий, (2) применение гидрогеля, (3) применение пленочного покрытия, которое контролирует скорость диффузии лекарственного средства из покрытой матрицы, (4) применение разрушаемой матрицы, которая контролирует скорость высвобождения лекарственного средства, (5) применение пеллет, гранул или микрочастиц лекарственного средства, покрытых полимером, которые могут быть дополнительно инкапсулированы или прессованы в таблетку, (6) применение системы осмотического насоса или (7) применение таблетированной формы препарата, покрытой оболочкой путём прессования, или (8) комбинации этих подходов.

Задержка высвобождения вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, из состава до полного прохождения через желудок достигается в составах, представленных в настоящем документе, посредством любого из нескольких механизмов. Предлагается применение pH-чувствительного полимера или сополимера, который при нанесении вокруг матрицы лекарственного средства действует как эффективный барьер для высвобождения активного вещества при pH 3,0 или ниже и является нестабильным при pH 5,5 и выше. Этим обеспечивается контроль высвобождения активного соединения в желудке, и в то же время обеспечивается быстрое высвобождение после того, как лекарственная форма поступила в тонкую кишку. Альтернативой pH-чувствительному полимеру или сополимеру является полимер или сополимер, который не является водорастворимым. Степень устойчивости к высвобождению в желудочной среде можно регулировать, используя покрытие смесью не растворимого в воде и водорастворимого полимера. При таком подходе ни один из смешанных полимеров или сополимеров не является pH-чувствительным. Одним из примеров pH-чувствительного сополимера являются метакриловые сополимеры Eudragit, включая твердые частицы Eudragit L100, S100 или L100-55, дисперсии L30 D-55 или FS 30D или органические растворы L12,5 или S12,5.

Полимеры, которые задерживают высвобождение, могут быть нанесены на таблетку либо путем распыления (в виде тонкой пленки), либо путем компрессионного покрытия. В случае использования капсулы полимер(ы) можно наносить на поверхность капсулы или наносить на микрочастицы лекарственного средства, которое затем может быть инкапсулировано, например, в капсулу или гель. Если на капсулу нанесено покрытие, то она будет устойчивой к распаду до тех пор, пока не пройдет через желудок. Если микрочастицы покрыты оболочкой, то капсула может распадаться в желудке, но практически все количество лекарственного средства не будет высвобождаться до тех пор, пока свободные микрочастицы полностью не пройдут через желудок. Наконец, осмотическая насосная система, в которой применяется, например, поддающийся разбуханию гидрогель, может быть использована для замедления высвобождения лекарственного средства в желудке. Поддающийся разбуханию гидрогель впитывает влагу после введения. Разбухание геля приводит к вытеснению лекарственного средства из системы для абсорбции. Время и скорость высвобождения лекарственного средства зависят от применяемого геля и скорости поступления влаги в гель, что можно контролировать посредством размера отверстия в системе, через которое поступает жидкость. См. он-лайн статью Dong et al., описывающую технологии доставки лекарственных средств "L-OROS® SOFTCAP™ for Controlled Release of Non-Aqueous Liquid Formulations."

Соответственно, задержка высвобождения вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, из состава по настоящему изобретению до полного прохождения через желудок достигается в составах, описанных в настоящем документе, с помощью применения любого из нескольких механизмов, включая, но не ограничиваясь (a) pH-чувствительный полимер или сополимер, нанесенный в виде компрессионного покрытия на таблетку; (b) pH-чувствительный полимер или сополимер, нанесенный в виде тонкой пленки на таблетку; (c) pH-чувствительный полимер или сополимер, нанесенный в виде тонкой пленки на систему инкапсулирования; (d) pH-чувствительный полимер или сополимер, нанесенный на инкапсулированные микрочастицы; (e) нерастворимый в воде полимер или сополимер, нанесенный в виде компрессионного покрытия на таблетку; (f) нерастворимый в воде полимер или сополимер, нанесенный в виде тонкой

пленки на таблетку; (g) нерастворимый в воде полимер, нанесенный в виде тонкой пленки на систему инкапсулирования; (h) нерастворимый в воде полимер, нанесенный на микрочастицы; (i) включение состава в систему осмотического насоса или (j) использование систем, контролируемых ионообменными смолами, или (k) комбинацию этих подходов, в которых рН-чувствительный полимер или сополимер устойчив к разложению в кислотных условиях.

Предлагаются составы, предназначенные для введения один раз в сутки (24 ч). Указанные составы могут содержать от 25 до 500 мг вещества, открывающего  $K_{ATФ}$  каналы. Также предлагаются составы, предназначенные для введения два раза в сутки (24 ч). Указанные составы могут содержать от 25 до 250 мг вещества, открывающего  $K_{ATФ}$  каналы.

Составы, описанные в настоящем документе, демонстрируют улучшенные профили безопасности вводимого лекарственного продукта. Указанное улучшение профиля безопасности происходит, по меньшей мере, благодаря двум механизмам. Во-первых, задержка высвобождения активного лекарственного средства до полного прохождения через желудок может снизить частоту возникновения ряда нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту, диспепсию, боль в животе, диарею и непроходимость кишечника. Во-вторых, посредством замедления высвобождения активного лекарственного средства в течение 2 или более часов до 24 ч, пиковые уровни лекарственного средства снижаются относительно пиковых уровней лекарственного средства, наблюдаемых при той же вводимой дозе, с применением любого перорального состава, который не характеризуется замедленным или контролируемым высвобождением. Указанное снижение пиковых уровней лекарственного средства может способствовать снижению частоты возникновения нежелательных эффектов, которые частично или полностью определяются пиковыми уровнями лекарственного средства. К таким нежелательным эффектам относятся задержка жидкости и ассоциированное с ней снижение скорости выведения натрия, хлоридов и мочевой кислоты, отек, гипергликемия и ассоциированный с ней риск прогрессирования с развитием кетоацидоза, катаракты и некототической гиперосмолярной комы, головные боли, тахикардия и учащенное сердцебиение.

Также в настоящем изобретении предлагаются составы с контролируемым высвобождением веществ, открывающих  $K_{ATФ}$  каналы, которые имеют одну из характеристик A-D, как показано в табл. 1.

Таблица 1

#### Характеристики и свойства состава с контролируемым высвобождением

A. Единичная лекарственная форма: таблетка или капсула

B. Доза/единица: 10-100 мг

100-200 мг

200-300 мг

300-500 мг

500-2000 мг

C. Введение дозы: Один раз в сутки (24 часа)

Два раза в сутки (24 часа)

D. Время высвобождения: 2-4 часа

4~8 часов

8-24 часа

Например, композиция с контролируемым высвобождением может представлять собой таблетку, содержащую 25-100 мг вещества, открывающего  $K_{ATФ}$  каналы, при этом такую таблетку вводят один раз в сутки для достижения контролируемого времени высвобождения, составляющего 2-4 ч. Все эти препараты могут дополнительно включать характеристику существенной задержки высвобождения фармацевтически активного вещества до завершения полного прохождения через желудок.

Кроме того, любой из приведенных выше составов из табл. 1 может включать по меньшей мере одну характеристику, которая улучшает растворимость или абсорбцию вещества, открывающего  $K_{ATФ}$  каналы.

Композиции с контролируемым высвобождением, представленные в настоящем описании, включают активное соединение (например, вещество, открывающее  $K_{ATФ}$  каналы, в некоторых случаях в ком-

бинации с гормоном роста) и матрицу, содержащую гелеобразующий агент, который набухает при контакте с водной средой. Активное(ые) соединение(я), находящееся(находящиеся) в геле, медленно высвобождается(высвобождаются) в организм после растворения геля. Активное(ые) соединение(я) может (могут) быть равномерно диспергировано внутри матрицы или может присутствовать в качестве включений лекарственного средства в матрице. Например, лекарственное средство можно приготовить в виде небольших гранул, которые диспергированы внутри матрицы. Кроме того, гранулы лекарственного средства также могут включать матрицу, таким образом, формируя первичную и вторичную матрицу, как описано в патенте США № 4880830 для Родоса.

Гелеобразующий агент предпочтительно представляет собой полимерный материал, который может включать, например, любой фармацевтически приемлемый водорастворимый или водонерастворимый, медленно высвобождающийся полимер, такой как ксантановая камедь, желатин, простые эфиры целлюлозы, гуммиарабик, камедь рожкового дерева, гуаровая камедь, карбоксивиниловый полимер, агар, арабийская камедь, трагакант, взгум, альгинат натрия или альгиновая кислота, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт или пленкообразующие полимеры, такие как метилцеллюлоза (МС), карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ), этилцеллюлоза (ЭЦ), акриловые смолы или смеси вышеуказанных веществ (см., например, патент США № 5415871).

Гелеобразующий агент матрицы также может представлять собой гетеродисперсную камедь, содержащую гетерополисахаридный компонент и гомополисахаридный компонент, который образует быстро формирующийся и прочный гель, как описано в патенте США № 5399359. Для дополнительной прочности и уменьшения растворимости матрица также может включать сшивающий агент, такой как моновалентные или многовалентные катионы металлов, что дополнительно замедляет высвобождение лекарственного средства. Количество сшивающего агента для добавления может быть определено с помощью способов, обычно применяемых квалифицированным специалистом в данной области техники.

Матрица композиции с контролируемым высвобождением также может включать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, т.е. вспомогательных веществ для состава, известных квалифицированному специалисту в данной области техники. Такие вспомогательные вещества включают, например, связующие агенты поливинилпирролидон, желатин, крахмальную пасту, микрокристаллическую целлюлозу; разбавители (или наполнители) крахмал, сахарозу, декстрозу, лактозу, фруктозу, ксилит, сорбит, хлорид натрия, декстрины, фосфат кальция, сульфат кальция; и смазывающие агенты стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, прекирол (Precirol™), а также агенты для повышения текучести, например тальк или коллоидный диоксид кремния.

Матрица композиции с контролируемым высвобождением может дополнительно включать гидрофобный материал, который замедляет гидратацию гелеобразующего агента, не нарушая гидрофильности матрицы, как описано в патенте США № 5399359. Гидрофобный полимер может включать, например, алкилцеллюлозу, такую как этилцеллюлоза, другие гидрофобные целлюлозные материалы, полимеры или сополимеры, полученные из сложных эфиров акриловой или метакриловой кислоты, сополимеры эфиров акриловой и метакриловой кислоты, зеин, воски, шеллак, гидрированные растительные масла, воски и восковые вещества, такие как карнаубский воск, воск спермацет, воск канделилы, масло какао, цетостерильный спирт, пчелиный воск, церезин, парафин, миристиловый спирт, стеариловый спирт, цетиловый спирт, стеариновую кислоту, а также любой другой фармацевтически приемлемый гидрофобный материал, известный квалифицированным специалистам в данной области техники.

Количество гидрофобного вещества, включенного в композицию с контролируемым высвобождением, является таким, которое эффективно для замедления гидратации гелеобразующего агента без нарушения гидрофильной матрицы, образованной при воздействии окружающей среды. В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения гидрофобный материал включается в матрицу в количестве от около 1 до около 20 вес.% и заменяет соответствующее количество вспомогательного вещества для состава. Растворителем для гидрофобного материала может быть водный или органический растворитель или их смеси.

Примерами коммерчески доступных алкилцеллюлоз являются Аквакоат (Aquacoat®) (водная дисперсия этилцеллюлозы, доступная от компании FMC) и Шурелиз (Surelease®) (водная дисперсия этилцеллюлозы, доступная от компании Colorcon). Примеры коммерчески доступных акриловых полимеров, пригодных для применения в качестве гидрофобного материала, включают Эудрагит (Eudragit®) RS и RL (сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот с низким содержанием четвертичных аммониевых соединений (например, 1:20 или 1:40)).

Композиция с контролируемым высвобождением также может быть покрыта для замедления доступа жидкостей к активному соединению и/или для замедления высвобождения активного соединения через пленочное покрытие. Пленочное покрытие может обеспечивать устойчивость в среде желудка и кишечника, препятствуя быстрому растворению композиции в пищеварительном тракте. Пленочное покрытие обычно составляет около 5-15% относительно веса композиции с контролируемым высвобождением. Предпочтительно вес ядра составляет около 90% композиции, остальные 10% составляет покры-

тие. Такое покрытие может быть пленочным покрытием, которое хорошо известно в данной области техники и включает гели, воски, жиры, эмульгаторы, комбинацию жиров и эмульгаторов, полимеры, крахмал и т.п.

Полимеры и сополимеры применимы в качестве тонкопленочных покрытий. Наносимые в растворе покрытия и дисперсионные покрытия могут применяться для покрытия активного соединения либо отдельно, либо в комбинации с матрицей. Покрытие предпочтительно наносят на лекарственное средство или комбинацию лекарственного средства и матрицы в виде твердого ядра из материала, как хорошо известно в данной области техники.

Раствор для покрытия может включать полимеры как в органическом растворителе, так и в системах с водным растворителем, и обычно дополнительно содержит одно или более соединений, которые функционируют как пластификатор. Полимеры, пригодные для композиций для покрытия, включают, например, метилцеллюлозу (Метоцел (Methocel®) А; Dow Chemical Co.), гидроксипропилметилцеллюлозу с молекулярной массой от 1000 до 4000000 (Метоцел (Methocel)® Е; Dow Chemical Co. или Фармакоат (Pharmacoat®), Shin Etsu), гидроксипропилцеллюлозу с молекулярной массой от 2000 до 2000000, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, ацетатбутират целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, тримеллитат ацетата целлюлозы (Истмен Кодак (Eastman Kodak)), карбоксиметилэтилцеллюлозу (Дуодцел (Duodcel®)), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу и, как правило, производные целлюлозы, сополимер олеметакриловой кислоты и метакриловой кислоты (тип А 1:1 Эудрагит (Eudragit) L100, тип В 1:2 Эудрагит (Eudragit) S100 и тип С 1:1 Эудрагит (Eudragit) L100-55, водная дисперсия 30% твердых веществ, Эудрагит (Eudragit) L30D), поли(мет)акриловый эфир:поли(этилакрилат, метилметакрилат 2:1), водная дисперсия 30% твердых веществ Эудрагит (Eudragit) NE30D, полиаминометакрилат Эудрагит (Eudragit) E100, сополимер поли(триметиламмониетил метакрилат хлорид)аммониметакрилата, Эудрагит (Eudragit) RL30D и Эудрагит (Eudragit) RS30D, карбоксивиниловые полимеры, поливиниловые спирты, глюкозаны, склероглюкозаны, маннаны и ксантаны.

Водные полимерные дисперсии включают Эудрагит (Eudragit) L30D и RS/RL30D, и NE30D, этилцеллюлозу марки Аквакоат (Aquacoat), этилцеллюлозу марки Шурелиз (Surelease), этилцеллюлозу ЕС марки N-10F, ацетатфталат целлюлозы марки Акватерик (Aquateric), поли(винилацетатфталат) целлюлозы марки Коатерик (Coateric) и гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат марки Аквакоат (Aquacoat). Большинство из этих дисперсий представляют собой латекс, порошок псевдолатекс или тонкоизмельченные порошкообразные среды.

Пластифицирующий агент может быть включен в покрытие для улучшения эластичности и стабильности полимерной пленки и предотвращения изменений проницаемости полимера в течение периода длительного хранения. Такие изменения могут повлиять на скорость высвобождения лекарственного средства. Пригодные широко применяемые пластифицирующие агенты включают, например, диэтилфталат, триацетат глицерина, ацетилированные моноглицериды, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, касторовое масло, эфиры лимонной кислоты, дибутилфталат, дибутилсебакат, диэтилоксалат, диэтилмалат, диэтилфумарат, диэтилфталат, диэтилсукцинат, диэтилмалонат, диэтилтарtrat, диметилфталат, глицерин, глицерол, глицерилтриацетат, глицерилтрибутират, минеральное масло и ланолиновые спирты, петролатум и ланолиновые спирты, эфиры фталевой кислоты, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, рапсовое масло, кунжутное масло, триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат и ацетилтриэтилцитрат или смеси любых двух или более вышеуказанных соединений. Пластификаторы, которые могут применяться для водных покрытий, включают, например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (ПЭГ 400), триацетин, полисорбат 80, триэтилцитрат и диэтил d-тарtrat.

Для покрытия микрочастиц можно применять раствор для нанесения покрытия, включающий смесь гидроксипропилметилцеллюлозы и водной этилцеллюлозы (например, марки Аквакоат (Aquacoat)) в качестве полимера и дибутилсебагинат в качестве пластификатора. (Аквакоат (Aquacoat) представляет собой водную полимерную дисперсию этилцеллюлозы и содержит лаурилсульфат натрия и цетиловый спирт). Предпочтительно пластификатор составляет около 1-2% от композиции.

В дополнение к полимерам слой покрытия может включать вспомогательное вещество для облегчения приготовления раствора для покрытия. Такие вспомогательные вещества могут включать смазывающие или смачивающие агенты. Пригодные смазывающие агенты в качестве вспомогательных веществ для пленочного покрытия включают, например, тальк, стеарат кальция, коллоидный диоксид кремния, глицерин, стеарат магния, минеральное масло, полиэтиленгликоль и стеарат цинка, стеарат алюминия или смесь любых двух или более вышеуказанных веществ. Пригодные смачивающие агенты включают, например, лаурилсульфат натрия, арабийскую камедь, хлорид бензалкония, цетомакрогол, эмульгирующий воск, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, холестерин, диэтаноламин, докузат натрия, стеарат натрия, эмульгирующий воск, глицерилмоностеарат, гидроксипропилцеллюлозу, ланолин-содержащие спирты, лецитин, минеральное масло, онэтаноламин, полоксамер, полиоксиэтиленалкиловые эфиры, производные полиоксиэтиленового касторового масла, эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, пропиленгликольальгинат, сорбитановые сложные эфиры, стеариловый спирт и триэтаноламин или смесь любых двух или более вышеуказанных соединений.

В указанный состав таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено лекарственное средство для лечения ожирения (в дополнение к веществу, открывающему  $K_{ATF}$  каналы). Лекарственные средства, которые могут применяться, включают, но не ограничиваются ими, сибутрамина гидрохлорид (от 5 до 30 мг/дозу), орлистат (от 50 до 360 мг/дозу), фентермина гидрохлорид или комплекс смолы (от 15 до 40 мг/дозу), зонисамид (от 100 до 600 мг/дозу), топирамат (от 64 до 400 мг/дозу), налтрексона гидрохлорид (от 50 до 600 мг/дозу), римонабант (от 5 до 20 мг/дозу), ADP356 (от 5 до 25 мг/дозу) ATL962 (от 20 до 400 мг/дозу) или AOD9604 (от 1 до 10 мг/дозу). Указанные составы предпочтительно применяют один раз в сутки. При дозировке два раза в сутки количество вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, составляет половину от количества, включенного в состав композиции, вводимой один раз в сутки, а сопутствующее лекарственное средство для лечения ожирения составляет вторую половину указанного количества. Альтернативные препараты для лечения ожирения могут включать: селективные агонисты рецептора серотонина 2с, антагонисты допамина, антагонисты рецептора каннабиноила-1, аналоги лептина, промоторы транспорта лептина и/или рецепторов лептина, нейропептид Y и антагонисты агутин-связанных пептидов, проопиомеланокортин, кокаин и промоторы регулируемой амфетамином транскрипции, аналоги меланоцитстимулирующих гормонов, агонисты рецептора меланокортина-4 и агенты, влияющие на метаболизм/активность инсулина, которые включают ингибиторы протеинтирозин-фосфатазы-1B, антагонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, бромокриптин короткого действия (эргосет), агонисты соматостатина (октреотид), адипонектин, средства, влияющие на нервные проводящие пути желудочно-кишечного тракта, включая те, которые повышают активность холецистокинина, повышают активность глюкагоноподобного пептида-1 (экстендин 4, лираглутид, ингибиторы дипептидилпептидазы IV) и повышают активность белка YY3-36, и те, которые снижают активность грелина, а также аналоги амилина, которые могут увеличить скорость метаболизма в состоянии покоя ("селективные" 0-3-стимуляторы/агонисты, гомологи с разобщающими белками и агонисты тиреоидных рецепторов), антагонисты меланиноконцентрирующего гормона, аналоги фитостанола, ингибиторы амилазы, фрагменты гормона роста, синтетические аналоги дегидроэпиандростерона сульфата, антагонисты активности 11 $\beta$  гидроксистероиддегидрогеназы типа I адипоцитов, агонисты кортикотропин-высвобождающего гормона, ингибиторы синтеза жирных кислот, ингибиторы карбоксипептидазы, инданоны/инданола, аминостеролы и другие ингибиторы желудочно-кишечной липазы.

В указанный состав таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено лекарственное средство для лечения диабета (в дополнение к веществу, открывающему  $K_{ATF}$  каналы). Лекарственные средства, которые могут применяться для лечения диабета, включают, но не ограничиваются ими, акарбозу (от 50 до 300 мг/дозу), миглитол (от 25 до 300 мг/дозу), метформина гидрохлорид (от 300 до 2000 мг/дозу), репаглинид (от 1 до 16 мг/дозу), натеглинид (от 200 до 400 мг/дозу), розиглизизон (от 5 до 50 мг/дозу), метаглидазон (от 100 до 400 мг/дозу) или любое лекарственное средство, которое повышает чувствительность к инсулину или улучшает утилизацию и усвоение глюкозы. Указанные составы предпочтительно применяют один раз в сутки. При дозировке два раза в сутки количество вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, составляет половину от количества, включенного в состав композиции, вводимой один раз в сутки, а сопутствующее лекарственное средство для лечения диабета составляет вторую половину указанного количества.

В указанный состав таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено лекарственное средство для снижения уровня холестерина. Лекарственные средства, которые могут применяться для снижения уровня холестерина, включают, но не ограничиваются ими, правастатин или симвастатин или аторвастатин или флувастатин или розувастатин или ловастатин (все от 10 до 80 мг/дозу). Указанные составы предпочтительно применяют один раз в сутки. При дозировке два раза в сутки предпочтительное количество вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, составляет от 25 до 200 мг/дозу, при этом лекарственное средство для снижения уровня холестерина в композиции составляет половину от указанного количества.

В указанный состав таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено лекарственное средство для лечения депрессии. Лекарственные средства, которые могут применяться для лечения депрессии, включают, но не ограничиваются ими, циталопрама гидробромид (от 10 до 80 мг/дозу), эсциталопрама гидробромид (от 5 до 40 мг/дозу), флувоксамин малеат (от 25 до 300 мг/дозу), пароксетина гидрохлорид (от 12,5 до 75 мг/дозу), флуоксетина гидрохлорид (от 30 до 100 мг/дозу), сетралина гидрохлорид (от 25 до 200 мг/дозу), amitриптилина гидрохлорид (от 10 до 200 мг/дозу), дезипрамина гидрохлорид (от 10 до 300 мг/дозу), нортриптилина гидрохлорид (от 10 до 150 мг/дозу), дулоксетина гидрохлорид (от 20 до 210 мг/дозу), венлафаксина гидрохлорид (от 37,5 до 150 мг/дозу), фенельзинсульфат (от 10 до 30 мг/дозу), бупропиона гидрохлорид (от 200 до 400 мг/дозу) или миртазапин (от 7,5 до 90 мг/дозу). Указанные составы предпочтительно применяют один раз в сутки. При дозировке два раза в сутки количество вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, составляет предпочтительно половину от количества, включенного в состав композиции, вводимой один раз в сутки, а лекарственное средство для лечения депрессии составляет вторую половину указанного количества композиции.

В указанный состав таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено лекарственное средство для лечения гипертензии. Лекарственные средства, которые могут применяться для лечения гипертензии,

включают, но не ограничиваются ими, эналаприла малеат (от 2,5 до 40 мг/дозу), каптоприл (от 2,5 до 150 мг/дозу), лизиноприл (от 10 до 40 мг/дозу), беназеприла гидрохлорид (от 10 до 80 мг/дозу), квинаприла гидрохлорид (от 10 до 80 мг/дозу), перидоприла эрибумин (от 4 до 8 мг/дозу), рамиприл (от 1,25 до 20 мг/дозу), трандолаприл (от 1 до 8 мг/дозу), фозиноприл натрия (от 10 до 80 мг/дозу), мозексиприла гидрохлорид (от 5 до 20 мг/дозу), лозартан калия (от 25 до 200 мг/дозу), ирбесартан (от 75 до 600 мг/дозу), валсартан (от 40 до 600 мг/дозу), кандесартан цилексетил (от 4 до 64 мг/дозу), олмесартан медоксамил (от 5 до 80 мг/дозу), телмисартан (от 20 до 160 мг/дозу), эпросартана мезилат (от 75 до 600 мг/дозу), ателнолол (от 25 до 200 мг/дозу), пропранолола гидрохлорид (от 10 до 180 мг/дозу), метопролола тартрат, сукцинат или фумарат (все от 25 до 400 мг/дозу), надолол (от 20 до 160 мг/дозу), бетаксоллола гидрохлорид (от 10 до 40 мг/дозу), ацебутолола гидрохлорид (от 200 до 800 мг/дозу), пиндолол (от 5 до 20 мг/дозу), бисопролола фумарат (от 5 до 20 мг/дозу), нифедипин (от 15 до 100 мг/дозу), фелодипин (от 2,5 до 20 мг/дозу), амлодипина безилат (от 2,5 до 20 мг/дозу), никардипин (от 10 до 40 мг/дозу), низолдипин (от 10 до 80 мг/дозу), теразозина гидрохлорид (от 1 до 20 мг/дозу), доксасоксина мезилат (от 4 до 16 мг/дозу), празозина гидрохлорид (от 2,5 до 10 мг/дозу) или альфузозина гидрохлорид (от 10 до 20 мг/дозу). Указанные составы предпочтительно применяют один раз в сутки. При дозировке два раза в сутки количество вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, составляет предпочтительно половину от количества, включенного в состав композиции, вводимой один раз в сутки, а лекарственное средство для лечения гипертензии составляет вторую половину указанного количества композиции.

В указанный состав таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено диуретическое лекарственное средство для лечения отеков. Диуретики, которые могут применяться, включают, но не ограничиваются ими, амилорида гидрохлорид (от 1 до 10 мг/дозу), спиронолактон (от 10 до 100 мг/дозу), триамтерен (от 25 до 200 мг/дозу), буметанид (от 0,5 до 4 мг/дозу), фуросемид (от 10 до 160 мг/дозу), этакриновую кислоту или этакринат натрия (все от 10 до 50 мг/дозу), тосемид (от 5 до 100 мг/дозу), хлорталидон (от 10 до 200 мг/дозу), индапамид (от 1 до 5 мг/дозу), гидрохлоротиазид (от 10 до 100 мг/дозу), хлортиазид (от 50 до 500 мг/дозу), бензолфлуометиазид (от 5 до 25 мг/дозу), гидрофлуометиазид (от 10 до 50 мг/дозу), митициклоутиазид (от 1 до 5 мг/дозу) или политиазид (от 1 до 10 мг/дозу). Указанные составы предпочтительно применяют один раз в сутки. При дозировке два раза в сутки количество вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, составляет предпочтительно половину от количества, включенного в состав композиции, вводимой один раз в сутки, а диуретическое лекарственное средство составляет вторую половину указанного количества композиции.

В указанный состав таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено лекарственное средство для лечения воспаления или боли. Лекарственные средства, которые могут применяться для лечения воспаления или боли, включают, но не ограничиваются ими, аспирин (от 100 до 1000 мг/дозу), трамадола гидрохлорид (от 25 до 150 мг/дозу), габапентин (от 100 до 800 мг/дозу), ацетоминофен от 100 до 1000 мг/дозу), карбамазепин (от 100 до 400 мг/дозу), ибупрофен (от 100 до 1600 мг/дозу), кетопрофен (от 12 до 200 мг/дозу), фенпрофен натрия (от 100 до 600 мг/дозу), флурбипрофен натрия или флурбипрофен (оба от 50 до 200 мг/дозу) или комбинацию любых из указанных препаратов со стероидом или аспирином. Указанные составы предпочтительно применяют один раз в сутки. При дозировке два раза в сутки количество вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, составляет предпочтительно половину от количества, включенного в состав композиции, вводимой один раз в сутки, а диуретическое лекарственное средство составляет вторую половину указанного количества композиции.

В состав указанных композиций таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено лекарственное средство для лечения связанных с ожирением сопутствующих заболеваний, которые указаны выше: диабета, повышенного уровня холестерина, депрессии, гипертензии и отеков, или лекарственные средства для лечения атеросклероза, остеоартрита, грыжи диска, дегенерации коленных и тазобедренных суставов, рака молочной железы, эндометрия, шейки матки, толстой кишки, предстательной железы, лейкоза, а также гиперлипидемии, астмы/реактивного заболевания дыхательных путей, желчнокаменной болезни, ГЭРБ, обструктивного апноэ во сне, синдрома гиповентиляции вследствие ожирения, рецидивирующих вентральных грыж, нарушения менструального цикла и бесплодия.

В состав указанных композиций таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено антипсихотическое лекарственное средство, при этом комбинация применяется для лечения психотического состояния и для лечения или предотвращения увеличения веса, дислипидемии или нарушенной толерантности к глюкозе у индивида, получающего препарат. Лекарственные средства, которые могут применяться для лечения различных психотических состояний, включают, но не ограничиваются ими, литий или его соль (от 250 до 2500 мг/дозу), карбамазепин или его соль (от 50 до 1200 мг/дозу), вальпроат, вальпроевую кислоту или дивальпрокс (от 125 до 250 мг/дозу), ламотригин (от 12,5 до 200 мг/дозу), оланзапин (от 5 до 20 мг/дозу), клозапин (от 12,5 до 450 мг/дозу) или рисперидон (от 0,25 до 4 мг/дозу). Указанные композиции предпочтительно предназначены для введения один раз в сутки. При дозировке два раза в сутки количество вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, составляет предпочтительно половину от количества, включенного в состав композиции, вводимой один раз в сутки, а антипсихотическое лекарственное средство составляет вторую половину указанного количества композиции.

В указанный состав таблеток или капсул из табл. 1 может быть включено лекарственное средство

для лечения или профилактики ишемического или реперфузионного поражения. Лекарственные средства для лечения или профилактики ишемического или реперфузионного поражения, которые могут применяться, включают, но не ограничиваются ими, низкомолекулярные гепарины (далтепарин, эноксапарин, надропарин, тинзапарин или данапароид), анкрд, пентоксифиллин, нимодипин, флунаризин, эбселен, тирилазад, клометиазол, агонист АМРА (GYKI 52466, NBQX, YM90K, зонампанел или MPQX), SYM 2081, селфотел, церестат, CP-101,606, декстрофан, декстрометорфан, МК-801, NPS 1502, ремацемид, АСЕА 1021, GV150526, элипродил-ифенпродил, лубелузол, налоксон, налфеман-цитиколин, ацетил-L-карнитин, нифедипин, ресвератрол, производное нитрона, клопидогрел, дабигатрам, праугрел, троксопродил, AGY-94806 или KAI-9803.

В настоящем изобретении предлагаются составы, вводимые один или два раза в сутки субъекту с ожирением или избыточным весом, обеспечивающие постоянную циркулирующую концентрацию вещества, открывающего  $K_{ATP}$  каналы, достаточную для того, чтобы индуцировать снижение веса. Снижение веса происходит в результате преимущественной потери жира в организме. Дополнительного снижения веса можно достичь, если вводить состав в сочетании с диетой с пониженной калорийностью.

В настоящем изобретении предлагаются составы веществ, открывающих  $K_{ATP}$  каналы, вводимые в виде разовой дозы субъекту с ожирением, избыточным весом или склонному к ожирению, что обеспечивает ингибирование секреции инсулина натощак или стимулированного глюкозой в течение около 24 ч или около 18 ч.

В настоящем изобретении предлагаются составы веществ, открывающих  $K_{ATP}$  каналы, вводимые в виде разовой дозы субъекту с ожирением, избыточным весом или склонному к ожирению, что обеспечивает повышение расхода энергии в течение около 24 ч или около 18 ч.

В настоящем изобретении предлагаются составы веществ, открывающих  $K_{ATP}$  каналы, вводимые в виде разовой дозы субъекту с ожирением, избыточным весом или склонному к ожирению, что обеспечивает повышение интенсивности  $\beta$ -окисления жиров в течение около 24 ч или около 18 ч.

В настоящем изобретении предлагаются составы веществ, открывающих  $K_{ATP}$  каналы, вводимые в виде разовой дозы субъекту с ожирением, избыточным весом или склонному к ожирению с гиперфагией, что обеспечивает подавление гиперфагии в течение около 24 ч или около 18 ч.

В настоящем изобретении предлагаются составы, вводимые субъекту один или два раза в сутки (24 ч), обеспечивающие постоянную циркулирующую концентрацию вещества, открывающего  $K_{ATP}$  каналы, достаточную для индуцирования либо состояния покоя бета-клеток, либо повышенной чувствительности к инсулину, или того и другого. Такое состояние покоя  $\beta$ -клеток и повышение чувствительности к инсулину могут способствовать эффективному лечению диабета I типа, диабета II типа и преддиабета. Такое состояние покоя  $\beta$ -клеток и повышение чувствительности к инсулину могут способствовать эффективному восстановлению нормальной толерантности к глюкозе у пациентов с диабетом II типа и преддиабетическими состояниями.

Различные фармацевтические составы с веществами, открывающими  $K_{ATP}$  каналы, имеют множество применений, включая, но не ограничиваясь ими (1) лечение ожирения; (2) предотвращение увеличения веса у людей, которые предрасположены к ожирению; (3) лечение гиперинсулинии или гиперинсулинизма; (4) лечение гипогликемии; (5) лечение гиперлипидемии, (6) лечение диабета II типа, (7) сохранение функции поджелудочной железы при диабете I типа; (8) лечение метаболического синдрома (или синдрома X); (9) предотвращение перехода преддиабета в диабет; (10) коррекция дефектов секреции инсулина и чувствительности к инсулину, способствующих преддиабету и диабету II типа; (11) лечение синдрома поликистозных яичников; (12) предотвращение ишемического или реперфузионного поражения; (13) лечение увеличения веса, дислипидемии или нарушения толерантности к глюкозе у пациентов, получавших антипсихотические препараты, (14) предотвращение увеличения веса, дислипидемии или нарушения толерантности к глюкозе у пациентов, получавших антипсихотические препараты, а также (15) лечение любых заболеваний, при котором гиперлипидемия, гиперинсулинизм, гиперинсулинизм, гиперлипидемия, гиперфагия или ожирение являются факторами тяжести или прогрессирования заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, синдром Прадера-Вилли, синдром Смита-Магениса, синдром Фрелиха, синдром Коэна, синдром Саммита, синдром Альстрома, синдром Беръесона, синдром Барде-Бидла, гиперлипипропротеинемии I, II, III и IV типа и т.п.

В одном варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATP}$  каналы, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в виде твердой пероральной лекарственной формы один раз на 24 ч, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования снижения веса. В дополнительных вариантах реализации изобретения у индивида (a) нет диабета I типа, (b) нет диабета II типа, (c) нет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии, (d) нет метаболического синдрома, или (e) нет злокачественной гипертензии.

В одном варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATP}$  каналы, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в виде твердой пероральной лекарственной формы два раза в 24 ч, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования снижения веса.

Указанное лечение может быть единственным лечением для индуцирования снижения веса. В до-

полнительных вариантах реализации изобретения индивид с избыточным весом или страдающий ожирением (a) не имеет опухоли, секретирующей инсулин, (b) не имеет синдрома поликистозных яичников, (c) не имеет диабета I типа, (d) не имеет диабета II типа, (e) не имеет метаболического синдрома, (f) не имеет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии, (g) не лечится от шизофрении галоперидолом или (h) не имеет злокачественной гипертензии. В дополнительных вариантах реализации изобретения у подростка с избыточным весом или страдающего ожирением (a) нет диагностированного диабета I типа или II типа, (b) нет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии или (v) нет диагностированного метаболического синдрома.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATФ}$  каналы, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в виде твердой пероральной лекарственной формы три раза в 24 ч, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования снижения веса. Указанное лечение может быть единственным лечением для индуцирования снижения веса. В дополнительных вариантах реализации изобретения индивид с избыточным весом или страдающий ожирением (a) не имеет опухоли, секретирующей инсулин, (b) не имеет синдрома поликистозных яичников, (c) не имеет диабета I типа, (d) не имеет диабета II типа, (e) не имеет метаболического синдрома, или (f) не имеет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATФ}$  каналы, вводят подростку с избыточным весом или ожирением в виде твердой пероральной лекарственной формы три раза на 24 ч, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования снижения веса. Указанное лечение может быть единственным лечением для индуцирования снижения веса. В дополнительных вариантах реализации изобретения у подростка с избыточным весом или страдающим ожирением (a) диагностирован диабет I типа или II типа, (b) нет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии или (c) нет метаболического синдрома.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее в каналы, вводят в виде твердой пероральной лекарственной формы три раза в течение 24 ч, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования снижения веса у взрослого человека с избыточным весом или страдающего ожирением, который (a) не получает одновременно инъекции глюкагона, трийодтироксина или фуросемида, (b) не лечится от шизофрении галоперидолом или (c) не имеет злокачественной гипертензии.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATФ}$  каналы, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в виде твердой пероральной лекарственной формы три раза в течение 24 ч, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования снижения веса.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATФ}$  каналы, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в виде твердой пероральной лекарственной формы, вводимой один, два, три или четыре раза в течение 24 ч, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования снижения веса, в суточной дозе от 50 до 275 мг. В дополнительном варианте реализации изобретения у индивида с избыточным весом или ожирением (a) нет диабета I типа, (b) нет диабета II типа, (c) нет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии или (d) нет метаболического синдрома.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATФ}$  каналы, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в виде твердой пероральной лекарственной формы, вводимой один, два, три или четыре раза в течение 24 ч, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования снижения веса, в суточной дозе от 130 до 275 мг. В дополнительном варианте реализации изобретения у индивида с избыточным весом или ожирением (a) нет диабета I типа, (b) нет диабета II типа, (c) нет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии или (d) нет метаболического синдрома.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATФ}$  каналы, вводят индивиду с избыточным весом или склонному к ожирению в виде твердой пероральной лекарственной формы три раза на 24 ч, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для поддержания сниженного веса, поскольку предпочтительно поддерживать вес у страдающего ожирением индивида сразу же после некоторого снижения веса, когда альтернативой является восстановление веса. В дополнительном варианте реализации изобретения вводимая суточная доза вещества, открывающего  $K_{ATФ}$  каналы, составляет от 50 до 275 мг.

В других вариантах реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATФ}$  каналы, вводят в виде твердой пероральной лекарственной формы индивиду с избыточным весом, ожирением или склонному к ожирению, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для (a) повышения расхода энергии, (b) повышения скорости  $\beta$ -окисления жира или (c) снижения концентрации циркулирующих триглицеридов.

В других вариантах реализации изобретения твердую пероральную лекарственную форму вещества, открывающего  $K_{ATФ}$  каналы, вводят в течение длительного времени индивиду, имеющему для этого показания, для индуцирования потери 25, 50 или 75% исходного жира в организме.

В другом варианте реализации изобретения твердую пероральную лекарственную форму вещества,

открывающего  $K_{ATF}$  каналы, вводят в течение длительного времени индивиду, имеющему для этого показания, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования (а) преимущественной потери жира в организме или (b) преимущественной потери висцерального жира в организме.

В дополнительных вариантах реализации изобретения твердую пероральную лекарственную форму вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, вводят в течение длительного времени один, два или три раза в сутки в суточных дозах от 50 до 275 мг индивиду, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для (а) индуцирования потери 25, 50 или 75% исходного жира в организме, (b) индуцирования преимущественной потери жира в организме или (c) индуцирования преимущественной потери висцерального жира в организме.

В другом варианте реализации изобретения твердую пероральную лекарственную форму вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, вводят индивиду, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, для индуцирования предпочтительной потери жира в организме и индуцирования снижения уровня циркулирующих триглицеридов.

В другом варианте реализации изобретения твердую пероральную лекарственную форму вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, вводят совместно с гормоном роста.

В еще одном варианте реализации изобретения твердую пероральную лекарственную форму вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, вводят совместно с гормоном роста и, в некоторых случаях с одним или более из агентов: сибутрамин, орлистат, римонабант, вещество, подавляющее аппетит, антидепрессант, антиэпилептический агент, диуретик, не являющийся фуросемидом, препарат, индуцирующий снижение веса с помощью механизма, отличного от вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, препарат, индуцирующий снижение веса с помощью механизма, отличного от вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, но не являющегося метформином, фуросемидом или трийодтироксидом, или препарат, который снижает кровяное давление, индуцирует снижение веса и/или назначается для лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний у индивида с избыточным весом, ожирением или склонному к ожирению. В дополнительных вариантах реализации изобретения у индивида с избыточным весом, ожирением или склонного к ожирению (а) диагностирован диабет I типа, (b) нет диабета II типа, (c) нет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии, или (d) нет метаболического синдрома.

В другом варианте реализации изобретения твердую пероральную лекарственную форму вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, вводят совместно с гормоном роста и, в некоторых случаях с одним или более из агентов: антидепрессант, препарат, который снижает кровяное давление, препарат, который снижает уровень холестерина, препарат, который повышает ЛПВП, противовоспалительный агент, не являющийся ингибитором Cox-2, препарат, который снижает уровень циркулирующих триглицеридов, индивиду с избыточным весом, ожирением или склонному к ожирению для индуцирования снижения веса и/или лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний. В дополнительных вариантах реализации изобретения у индивида с избыточным весом, ожирением или склонного к ожирению (а) нет диабета I типа, (b) нет диабета II типа, (c) нет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии, или (d) нет метаболического синдрома.

В другом варианте реализации изобретения твердую пероральную лекарственную форму вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, вводят совместно с гормоном роста и в некоторых случаях с одним или более из агентов: препарат, который снижает кровяное давление, препарат, который снижает уровень холестерина, препарат, который повышает HDL, противовоспалительный агент, не являющийся ингибитором Cox-2, препарат, который снижает уровень циркулирующих триглицеридов, для поддержания веса и/или лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний у индивида с избыточным весом, ожирением или склонному к ожирению, поскольку является предпочтительным поддержание веса у страдающего ожирением индивида после снижения веса до некоторой степени, когда альтернативой является восстановление веса. В дополнительных вариантах реализации изобретения у индивида с избыточным весом, ожирением или склонного к ожирению (а) нет диабета I типа, (b) нет диабета II типа, (c) нет хронической, рецидивирующей или обусловленной действием лекарственного средства гипогликемии или (d) нет метаболического синдрома.

В дополнительных вариантах реализации изобретения таблетированный состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, применяется для введения терапевтически эффективной дозы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, индивиду с избыточным весом, ожирением или склонному к ожирению и имеющего показания для (а) обеспечения покоя  $\beta$ -клеток, (b) лечения диабета I типа или II типа или (c) проведения профилактики возникновения диабета.

В дополнительных вариантах реализации изобретения твердую пероральную таблетированную лекарственную форму вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, вводят совместно с гормоном роста и в некоторых случаях с одним или более из агентов: фентермином или его производным, взрослому или подростку для индуцирования снижения веса и/или лечения ожирения и ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний. В дополнительных вариантах реализации изобретения твердую пероральную лекарственную форму или таблетированный состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, вводят совместно с фентермином или его производным, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста,

взрослым или подросткам, для лечения метаболического синдрома, при наличии для этого показаний.

В других вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в дозах от 50 до 275 мг/сутки вводят совместно с гормоном роста и в некоторых случаях с одним или более из агентов: фентермином или его производным в суточных дозах от 15 до 37,5 мг, индивиду с избыточным весом или ожирением для индуцирования снижения веса, лечения метаболического синдрома или для индуцирования снижения веса и лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний. В другом варианте реализации изобретения таблетированный состав вводят пациенту совместно с гормоном роста и в некоторых случаях с одним или более из агентов фентермином или его производным для лечения метаболического синдрома.

В другом варианте реализации изобретения быстрорастворяющийся состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста применяют у пациента для обеспечения терапевтически эффективной дозы, при наличии для этого показаний.

В других вариантах реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, вводят в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста один раз в 24 ч в дозах от 125 до 275 мг индивиду с избыточным весом или ожирением, не имеющим диабета II типа и не получающим лечение по поводу ночной гипогликемии.

В дополнительных вариантах реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, представляет собой таблетку или капсулу для перорального введения. В таблетку или капсулу может быть дополнительно добавлен метформин. В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, готовят в форме пероральной суспензии, при этом пероральная суспензия может быть дополнительно инкапсулирована в другом варианте реализации изобретения.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтическую соль вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, помещают в таблетку или капсулу для перорального введения или представляют в форме пероральной суспензии или в форме перорального раствора или в виде капсулированного перорального раствора. Если веществом, открывающим каналы, является диазоксид, соль предпочтительно не является натриевой солью.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, совмещают в фармацевтическом составе, пригодном для перорального введения, с гидрохлортиазидом, хлоротиазидом, циклотиазидом, бензтиазидом, метициклотиазидом, бендрофлуметиазидом, гидрофлуметиазидом, трихлорметиазидом или политиазидом.

При введении людям или животным составов, представленных в настоящем документе, наблюдаются некоторые или все из следующих эффектов: (1) снижается продукция липопротеиновой липазы адипоцитами; (2) усиливается липолиз в адипоцитах; (3) снижается экспрессия синтазы жирных кислот адипоцитами; (4) снижается активность глицеральдегидфосфатдегидрогеназы адипоцитов; (5) новые триглицериды синтезируются и откладываются в адипоцитах в небольшом количестве или совсем не синтезируются и не откладываются; (6) усиленная экспрессия  $\beta_3$ -адренергического рецептора ( $\beta_3AR$ ), улучшается адренергическая функция в адипоцитах; (7) снижается секреция инсулина, стимулированная глюкозой, В-клетками поджелудочной железы; (8) снижается инсулинемия; (9) повышается уровень глюкозы в крови; (10) повышается экспрессия разобщающего белка 1 в адипоцитах; (11) усиливается термогенез в белой и коричневой жировой ткани; (12) снижается концентрация триглицеридов в плазме; (13) снижается концентрация циркулирующего лептина; (14) активируются инсулиновые рецепторы; (15) усиливается поглощение глюкозы; (16) снижается степень гиперплазии адипоцитов; (17) снижается степень гипертрофии адипоцитов; (18) снижается скорость превращения преадипоцитов в адипоциты; (19) снижается частота проявлений гиперфагии; (20) повышается степень защиты ЦНС, сердечной и других тканей от ишемического или реперфузионного поражения; (21) улучшается чувствительность к инсулину; (22) повышается концентрация инсулина в СМЖ; (23) повышается концентрация циркулирующего адипонектина; (24) снижается концентрация циркулирующих триглицеридов; (26) усиливается состояние покоя  $\beta$ -клеток и/или (27) увеличивается безжировая масса тела.

Пороговые концентрации, описанные в настоящем изобретении, включают циркулирующие концентрации веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, являющиеся результатом введения лекарственного средства в виде состава для внутривенного введения, перорального состава с немедленным высвобождением, состава с контролируемым высвобождением, состава для трансдермального введения или состава для интраназального введения индивиду с избыточным весом или ожирением, что приводит к (1) поддающемуся измерению подавлению уровней инсулина натощак; (2) подавлению уровней инсулина натощак по меньшей мере на 20% по сравнению с исходным измерением у того же индивида до лечения с применением вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы; (3) подавлению уровня инсулина натощак по меньшей мере на 30% по сравнению с исходным измерением у того же индивида до лечения с применением вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы; (4) подавлению уровня инсулина натощак по меньшей мере на 40% по сравнению с исходным измерением у того же индивида до лечения с применением вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы; (5) подавлению уровня инсулина натощак по меньшей мере на 50% по сравнению с исходным измерением у того же индивида до

лечения с применением вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы; (6) подавлению уровня инсулина натошак по меньшей мере на 60% по сравнению с исходным измерением у того же индивида до лечения с применением вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы; (7) подавлению уровня инсулина натошак по меньшей мере на 70% по сравнению с исходным измерением у того же индивида до лечения с применением вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы; (8) подавлению уровня инсулина натошак по меньшей мере на 80% по сравнению с исходным измерением у того же индивида до лечения с применением вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы; (9) снижению веса; (10) повышению затрат энергии в покое или (11) повышению окисления жиров или жирных кислот.

Пороговые эффекты, описанные в настоящем изобретении, включают циркулирующие концентрации веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, являющиеся результатом введения лекарственного средства в виде состава для внутривенного введения, перорального состава с немедленным высвобождением, состава с контролируемым высвобождением, состава с замедленным высвобождением, состава для трансдермального введения или состава для интраназального введения индивиду, склонному к ожирению, что приводит к (1) снижению веса и (2) поддержанию веса.

Пороговые эффекты, описанные в настоящем изобретении, включают циркулирующие концентрации веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, являющиеся результатом введения лекарственного средства в виде состава для внутривенного введения, перорального состава с немедленным высвобождением, состава с контролируемым высвобождением, состава с замедленным высвобождением, состава для трансдермального введения или состава для интраназального введения индивиду с преддиабетом, что приводит к предотвращению перехода состояния в диабет.

Пороговые эффекты, описанные в настоящем изобретении, включают циркулирующие концентрации веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, являющиеся результатом введения лекарственного средства в виде состава для внутривенного введения, перорального состава с немедленным высвобождением, состава с контролируемым высвобождением, состава с замедленным высвобождением, состава для трансдермального введения или состава для интраназального введения индивиду с диабетом I типа, что приводит к состоянию покоя  $\beta$ -клеток.

Механизм действия, посредством которого сохраняется или снижается вес в результате длительного применения веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, у индивидов с избыточным весом, страдающих ожирением или склонных к ожирению, как предлагается в настоящем документе, включает, но не ограничивается (1) увеличение потребления энергии, (2) усиление окисления жиров и жирных кислот, (3) усиление липолиза в жировой ткани, (4) усиление поглощения глюкозы тканями, повышение чувствительности к инсулину, (5) улучшение  $\beta$ -адренергического ответа и (6) увеличение безжировой массы тела. Механизм действия, посредством которого сохраняется или снижается вес в результате длительного применения веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, у индивидов, страдающих ожирением или склонных к ожирению, как предлагается в настоящем документе, может также включать подавление аппетита.

Длительное применение фармацевтических составов веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, у индивидов с избыточным весом или страдающих ожирением или животных, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, приводит к существенному и устойчивому снижению веса, включая некоторые или все из следующих эффектов: (1) предпочтительное снижение количества жира в организме; (2) потеря более 25% исходной массы тела; (3) потеря более 50% исходной массы тела; (4) потеря более 75% исходной массы тела; (5) значительное увеличение затрат энергии в покое; (6) увеличение окисления жиров и жирных кислот; (7) снижение кровяного давления; (8) снижение продукции липопротеиновых липаз адипоцитами; (9) усиление липолиза адипоцитами; (10) снижение экспрессии синтазы жирных кислот адипоцитами; (11) снижение активности глицеральдегидфосфатдегидрогеназы адипоцитов; (12) синтез и отложение в адипоцитах новых триглицеридов в небольшом количестве или полное отсутствие указанных процессов; (13) улучшение адренергической функции в адипоцитах посредством усиления экспрессии  $\beta_3$ -адренергического рецептора ( $\beta_3AR$ ); (14) снижение стимулированной глюкозой секреции инсулина В-клетками поджелудочной железы; (15) уменьшение инсулинемии; (16) повышение уровня глюкозы в крови; (17) повышение экспрессии разобщающего белка 1 в адипоцитах; (18) усиление термогенеза в белой и коричневой жировой ткани; (19) снижение концентрации триглицеридов в плазме; (20) снижение концентрации циркулирующего лептина; (21) активация инсулиновых рецепторов; (22) усиление поглощения глюкозы; (23) снижение гиперплазии адипоцитов; (24) снижение гипертрофии адипоцитов; (25) снижение скорости превращения преадипоцитов в адипоциты; (26) снижение частоты проявлений гиперфагии; (27) последовательное уменьшение количества наиболее метаболически активной жировой ткани (висцеральной) на первом этапе, после чего уменьшение количества менее метаболически активной жировой ткани; (28) повышение циркулирующих концентраций адипонектина; (29) повышение уровня инсулина в цереброспинальной жидкости; (30) повышение количества мРНК панкреатических инсулиновых островков и содержания инсулина; (31) усиление метаболической эффективности инсулина или (32) увеличение безжировой массы тела.

Длительное применение фармацевтических составов веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста у людей или животных, склонных к ожирению, включая

индивидов, подвергшихся различным видам бариатрических хирургических вмешательств, приводит к устойчивому поддержанию веса, включая некоторые или все из следующих эффектов: (1) увеличение расхода энергии в покое; (2) увеличение окисления жиров и жирных кислот; (3) снижение кровяного давления; (4) снижение продукции липопротеиновых липаз адипоцитами; (5) усиление липолиза адипоцитами; (6) снижение экспрессии синтазы жирных кислот адипоцитами; (7) снижение активности глицеральдегидфосфатдегидрогеназы адипоцитов; (8) синтез и отложение в адипоцитах новых триглицеридов в небольшом количестве или полное отсутствие указанных процессов; (9) улучшение адренергической функции в адипоцитах посредством усиления экспрессии  $\beta_3$ -адренергического рецептора ( $\beta_3$ АР); (10) снижение стимулированной глюкозой секреции инсулина В-клетками поджелудочной; (11) снижение инсулинемии; (12) повышение уровня глюкозы в крови; (13) повышение экспрессии разобщающего белка 1 в адипоцитах; (14) усиление термогенеза в белой и коричневой жировой ткани; (15) снижение концентрации триглицеридов в плазме; (16) снижение концентрации циркулирующего лептина; (17) активация инсулиновых рецепторов; (18) усиление поглощения глюкозы; (19) снижение гиперплазии адипоцитов; (20) снижение гипертрофии адипоцитов; (21) снижение скорости превращения преадипоцитов в адипоциты; (22) снижение частоты проявлений гиперфагии; (23) повышение циркулирующих концентраций адипонектина; (24) повышение уровня инсулина в цереброспинальной жидкости; (25) повышение количества мРНК панкреатических инсулиновых островков и содержания инсулина; (26) усиление метаболической эффективности инсулина.

Однократное или длительное введение фармацевтических составов веществ, открывающих  $K_{ATP}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста людям и животным с преддиабетом или диабетом I типа, приводит к профилактике недостаточности  $\beta$ -клеток, улучшению гликемического контроля и предотвращению перехода преддиабета в диабет, включая некоторые или все из следующих эффектов: (1) увеличение затрат энергии в покое; (2) увеличение окисления жиров и жирных кислот; (3) снижение кровяного давления; (4) снижение продукции липопротеиновых липаз адипоцитами; (5) усиление липолиза в адипоцитах; (6) снижение экспрессии синтазы жирных кислот в адипоцитах; (7) снижение активности глицеральдегидфосфатдегидрогеназы адипоцитов; (8) синтез и отложение в адипоцитах новых триглицеридов в небольшом количестве или полное отсутствие указанных процессов; (9) улучшение адренергической функции в адипоцитах посредством усиления экспрессии  $\beta_3$ -адренергического рецептора ( $\beta_3$ АР); (10) снижение стимулированной глюкозой секреции инсулина В-клетками поджелудочной железы; (11) уменьшение инсулинемии; (12) повышение уровня глюкозы в крови; (13) повышение экспрессии разобщающего белка 1 в адипоцитах; (14) усиление термогенеза в белой и коричневой жировой ткани; (15) снижение концентрации триглицеридов в плазме; (16) снижение концентрации циркулирующего лептина; (17) активация инсулиновых рецепторов; (18) усиление поглощения глюкозы; (19) снижение гиперплазии адипоцитов; (20) снижение гипертрофии адипоцитов; (21) снижение скорости превращения преадипоцитов в адипоциты; (22) снижение частоты проявлений гиперфагии; (23) повышение циркулирующих концентраций адипонектина; (24) повышение уровня инсулина в цереброспинальной жидкости; (25) повышение количества мРНК панкреатических инсулиновых островков и содержания инсулина; (26) усиление метаболической эффективности инсулина.

Однократное или длительное введение фармацевтических составов веществ, открывающих  $K_{ATP}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста людям или животным, которые подвержены риску развития инфаркта миокарда, инсульта или с запланированной хирургической процедурой, восстанавливающей приток крови к сердцу или мозгу, приводит к улучшению терапевтических результатов после хирургического вмешательства или после возникновения инфаркта миокарда или инсульта путем улучшения выживаемости ткани после восстановления кровотока, уменьшения площади "оглушенной" ткани и изменения характера воспалительных реакций.

Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, предназначены для применения в лечении ожирения, гиперлипидемии, гипертензии, поддержания веса, диабета I типа, преддиабета, диабета II типа или любого патологического состояния, при котором снижение веса, снижение количества циркулирующих триглицеридов или покоящихся  $\beta$ -клеток обуславливают терапевтические результаты, обеспечивая ряд важных изменений фармакодинамических и фармакокинетических реакций на вводимые дозы веществ, открывающих  $K_{ATP}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, которые включают один или более из следующих механизмов: (1) продление фармакодинамического эффекта вводимой дозы до более чем 24 ч, что измеряется подавлением секреции инсулина, (2) обеспечение существенного поглощения активного фармацевтического ингредиента в тонком кишечнике, (3) обеспечение существенного поглощения активного фармацевтического ингредиента в толстой кишке, (4) снижение  $C_{max}$  по сравнению с существующей пероральной суспензией или капсульными препаратами для той же вводимой дозы активного фармацевтического ингредиента, (5) обеспечение циркулирующих концентраций несвязанного активного фармацевтического ингредиента выше пороговых концентраций в течение 24 или более часов от одной вводимой дозы и (6) обеспечение более постоянной абсорбции лекарственного средства у индивидов, получающих лечение, по сравнению с существующими капсульными препаратами.

Фармацевтические совместные составы по настоящему изобретению, предназначенные для лечения ряда патологических состояний у людей и животных, включают комбинацию веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, с одним или более лекарственным средством: (1) мочегонное средство, (2) лекарственное средство, понижающее кровяное давление, (3) лекарственное средство, подавляющее аппетит, (4) антагонист каннабиноидного рецептора, (5) лекарственное средство, подавляющее активность желудочных липаз, (6) любое лекарственное средство, применяемое для индуцирования снижения веса, (7) лекарственное средство, понижающее уровень холестерина, (8) лекарственное средство, понижающее уровень холестерина, связанного с ЛПНП, (9) лекарственное средство, повышающее чувствительность к инсулину, (10) лекарственное средство, улучшающее использование или поглощение глюкозы, (11) лекарственное средство, уменьшающее частоту возникновения атеросклеротических бляшек, (12) лекарственное средство, уменьшающее воспаление, (13) лекарственное средство, которое является антидепрессантом, (14) лекарственное средство, которое является противозипилептическим средством или (15) лекарственное средство, которое является антипсихотическим средством.

Лечение людей или животных согласно настоящему изобретению с применением фармацевтических составов веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, приводит к уменьшению частоты нежелательных побочных эффектов, включая, но не ограничиваясь ими, отек, задержку жидкости, сниженную скорость экскреции натрия, хлоридов и мочевой кислоты, гипергликемию, кетоацидоз, тошноту, рвоту, диспепсию, запор и головные боли. Указанное снижение частоты нежелательных побочных эффектов достигается посредством (1) начального введения состава индивидам в субтерапевтических дозах и поэтапным ежедневным увеличением дозы до достижения терапевтической дозы, при этом количество дней, в течение которых происходит поэтапное повышение дозы, составляет от 2 до 10, (2) применение наименьшей эффективной дозы для достижения желаемого терапевтического эффекта, (3) применение фармацевтического состава, который задерживает высвобождение активного вещества до полного прохождения через желудок, (4) применение фармацевтического состава, который задерживает высвобождение активного вещества до полного прохождения через желудок, (5) применение фармацевтического состава, который приводит к более низким циркулирующим пиковым уровням лекарственного средства по сравнению с пероральной суспензией или составом в капсуле с немедленным высвобождением для той же вводимой дозы и (6) оптимизации времени введения дозы в течение суток и относительно приема пищи.

Лечение пациентов с синдромом Прадера-Вилли, синдромом Смита-Магениса, синдромом Фрелиха, синдромом Козна, синдромом Саммита, синдромом Алстрома, синдромом Берьесона, синдромом Барде-Бидла и гиперлипопротеинемией I, II, III и IV типа согласно настоящему изобретению с применением фармацевтических составов веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста приводит к некоторым или всем из следующих терапевтических результатов: (1) снижению веса, (2) снижению скорости прибавления веса, (3) угнетению гиперфагии, (4) снижению частоты нарушений толерантности к глюкозе, преддиабета или диабета, (5) снижению частоты застойной сердечной недостаточности, (6) снижению частоты гипертензии и (7) снижению смертности от всех причин.

Лечение субъектов с преддиабетом согласно настоящему изобретению с применением фармацевтических составов веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста приводит к некоторым или всем из следующих терапевтических результатов: (1) снижению веса, (2) восстановлению нормальной толерантности к глюкозе, (3) замедлению прогрессирования процесса в диабет, (4) снижению гипертензии и (5) снижению смертности от всех причин.

Лечение субъектов с диабетом согласно настоящему изобретению с применением фармацевтических составов веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста приводит к некоторым или всем из следующих терапевтических результатов: (1) снижению веса, (2) восстановлению нормальной толерантности к глюкозе, (3) задержке темпов прогрессирования диабета, (4) улучшению толерантности к глюкозе, (5) снижению гипертензии и (6) снижению смертности от всех причин.

Совместное введение лекарственных средств с составами веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, при лечении заболеваний у субъектов-людей или животных с избыточным весом, ожирением или склонных к ожирению, включает совместное введение фармацевтически приемлемого состава веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, с приемлемым составом гормона роста и в некоторых случаях с одним или более препаратами, выбранными из (1) сибутрамина, (2) орлистата, (3) римонабанта, (4) лекарственного средства, подавляющего аппетит, (5) любого лекарственного средства, применяемого для индуцирования снижения веса у индивида с ожирением или избыточным весом, (6) нетиазидного диуретика, (7) лекарственного средства, снижающего уровень холестерина, (8) лекарственного средства, повышающего уровень холестерина ЛПВП, (9) лекарственного средства, снижающего уровень холестерина ЛПНП, (10) лекарственного средства, снижающего кровяное давление, (11) лекарственного средства, которое является антидепрессантом, (12) лекарственного средства, улучшающего чувствительность к инсулину, (13) лекарственного средства, улучшающего использование и усвоение глюкозы, (14) противозипилептического лекарственного средства, (15) противовоспалительного лекарственного средства или (16) лекарственного

средства, снижающего уровень циркулирующих триглицеридов.

Совместное введение лекарственных средств с составами веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, при лечении или предотвращении увеличения веса, дислипидемии или нарушенной толерантности к глюкозе у субъектов, получавших антипсихотические препараты, включает совместное введение фармацевтически приемлемого состава веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, с гормоном роста и в некоторых случаях с одним или более препаратами, выбранными из: лития, карбамазепина, вальпроевой кислоты и дивальпрокса и ламотриджина, антидепрессантов, обычно классифицированных как ингибиторы моноаминоксидазы, включая изокарбоксазид, фенельзинсульфат и транилципроминсульфат, трициклические антидепрессанты, включая докседин, кломипрамин, амитриптилин, мапролин, дезипромин, норфритилин, дезипрамин, докседин, тримипрамин, имипрамин и протриплин, тетрациклические антидепрессанты, включая миансерин, мirtазапин, мапротилин, оксапротин, делеквамин, левопротин, трифлюкарбин, септитилин, лорталалин, аzipрамин, аптазапин малеат и пирлиндол и основные транквилизаторы, а также атипичные антипсихотики, включая палопроксидол, перфеназин, тиоридазин, рисперидон, клозапин, оланзапин и хлорпромазин.

В одном варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в форме пероральной суспензии, капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания пороговой концентрации, необходимой для значительного снижения уровня инсулина в течение длительного периода. Предпочтительно состав веществ, открывающих  $K_{ATF}$  каналы, снижает уровни инсулина натощак по меньшей мере на 20%, более предпочтительно по меньшей мере на 30%, более предпочтительно по меньшей мере на 40%, более предпочтительно по меньшей мере на 50%, более предпочтительно по меньшей мере на 60% более предпочтительно по меньшей мере на 70% и более предпочтительно по меньшей мере на 80%. Уровни инсулина натощак обычно измеряют, используя тест толерантности к глюкозе (ОГТТ). После голодания в течение ночи пациент употребляет известное количество глюкозы. Начальные уровни глюкозы определяются путем измерения предварительных уровней глюкозы в крови и моче. Уровни инсулина в крови измеряются в пробах крови через час после употребления глюкозы в течение максимум 3 ч. При анализе глюкозы натощак у индивида значения уровней глюкозы плазмы более чем 200 мг/дл через 2 ч после глюкозной нагрузки указывают на нарушение толерантности к глюкозе.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в форме пероральной суспензии или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания пороговой концентрации с целью индуцирования снижения веса в течение длительного периода.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания пороговой концентрации с целью увеличения расхода энергии в покое в течение длительного периода времени.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или склонному к ожирению в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания порога концентрации, необходимой для усиления окисления жира и жирных кислот в течение длительного периода времени.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят склонному к ожирению индивиду в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания порога концентрации, необходимой для индуцирования снижения веса в течение длительного периода времени.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят склонному к ожирению индивиду в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания порога концентрации, необходимой для поддержания веса в течение длительного периода времени.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в форме

пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания концентрации лекарственного средства выше пороговой концентрации, необходимой для индуцирования снижения веса в течение длительного периода времени.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава в течение длительного периода времени для уменьшения количества жира более чем на 25%, более предпочтительно по меньшей мере на 50% и еще более предпочтительно по меньшей мере на 75%.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава в течение длительного периода времени с целью предпочтительного уменьшения висцеральных жировых отложений.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава в течение длительного периода времени с целью уменьшения висцеральных жировых отложений и других жировых отложений.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания концентрации лекарственного средства выше пороговой концентрации, необходимой для индуцирования снижения веса в течение длительного периода времени.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, вводят индивиду с преддиабетом в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания концентрации лекарственного средства выше пороговой концентрации, необходимой для предотвращения перехода преддиабета в диабет в течение длительного периода времени.

В другом варианте реализации изобретения вещество, открывающее  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с диабетом I типа в форме пероральной суспензии, или капсулы или таблетки с немедленным высвобождением, или состава с контролируемым высвобождением, или трансдермального состава, или интраназального состава для достижения и поддержания концентрации лекарственного средства выше пороговой концентрации, необходимой для индуцирования состояния покоя  $\beta$  клеток в течение длительного периода.

В другом варианте реализации изобретения разовую дозу фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду, имеющему для этого показания, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для уменьшения секреции инсулина в течение 24 или более часов.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду, имеющему для этого показания, более длительно, не чаще чем один раз в 24 ч, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для уменьшения секреции инсулина на постоянной основе.

В другом варианте реализации изобретения разовую дозу фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду, имеющему для этого показания, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для повышения уровня незатерифицированных жирных кислот в кровяном русле в течение 24 или более часов.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду, имеющему для этого показания, более длительно, не более чем один раз в 24 ч, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для повышения уровня незатерифицированных жирных кислот в кровяном русле на постоянной основе.

В другом варианте реализации изобретения разовую дозу фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду, имеющему для этого показания, в результате чего достигается циркулирующая концентрация

активного препарата, достаточная для лечения гипогликемии в течение 24 или более часов.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду, имеющему для этого показания, более длительно, не чаще чем один раз в 24 ч, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для лечения гипогликемии на постоянной основе.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, вводят индивиду, имеющему для этого показания, более длительно, не чаще чем один раз в 24 ч, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для индуцирования снижения веса на постоянной основе.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду, имеющему для этого показания, более длительно, не чаще чем один раз в 24 ч, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для поддержания снижения веса на постоянной основе, поскольку предпочтительно поддерживать вес у индивида с ожирением после снижения веса до некоторой степени, когда альтернативой является восстановление веса.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, вводят индивиду, имеющему для этого показания, более длительно, не чаще чем один раз в 24 ч, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для снижения уровней циркулирующих триглицеридов на постоянной основе.

В другом варианте реализации изобретения разовую дозу фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду, имеющему для этого показания, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для уменьшения или предотвращения ишемического или реперфузионного поражения в кровяном русле в течение 24 или более часов.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду, имеющему для этого показания, более длительно, не чаще чем один раз в 24 ч, в результате чего достигается циркулирующая концентрация активного препарата, достаточная для уменьшения или предотвращения ишемического или реперфузионного поражения на постоянной основе.

В другом варианте реализации изобретения нежелательные эффекты частого лечения фармацевтически приемлемым составом вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста снижают с помощью применения фармацевтически приемлемого состава диазоксида или его производных, который ежедневно вводят индивиду, имеющему для этого показания, при этом первая доза является субтерапевтической, а затем ступенчато повышают суточную дозу до тех пор, пока не будет достигнута терапевтическая доза.

В другом варианте реализации изобретения нежелательные эффекты частого лечения веществом, открывающим  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, снижают с помощью применения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, который ежедневно вводят индивиду, имеющему для этого показания, при этом активный ингредиент не высвобождается, пока состав полностью не пройдет через желудок.

В другом варианте реализации изобретения нежелательные эффекты частого лечения веществом, открывающим  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, снижают с помощью применения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, который ежедневно вводят индивиду, имеющему для этого показания, при этом активный ингредиент не высвобождается, пока состав полностью не пройдет через желудок.

В другом варианте реализации изобретения нежелательные эффекты частого лечения веществом, открывающим  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста снижают с помощью применения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, который ежедневно вводят индивиду, имеющему для этого показания, при этом максимальная циркулирующая концентрация активного ингредиента ниже по сравнению с концентрацией, которая высвобождается при введении той же дозы в форме пероральной суспензии или состава в капсулах.

В другом варианте реализации изобретения нежелательные эффекты частого лечения веществом, открывающим  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста снижают с помощью применения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, который ежедневно вводят индивиду, имеющему для этого показания, при этом первая доза является субтерапевтической, а затем суточную дозу повышают до тех пор, пока не будет достигнута терапевтическая доза, причем активный ингредиент не высвобождается, пока состав полностью не пройдет через желудок, а максимальная циркулирующая концен-

трация активного ингредиента ниже по сравнению с концентрацией, которая высвобождается при введении той же дозы в форме пероральной суспензии или состава в капсулах.

В другом варианте реализации изобретения нежелательные эффекты частого лечения веществом, открывающим  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста снижают с помощью применения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, который ежедневно вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, имеющему для этого показания, при этом первая доза является субтерапевтической, а затем суточную дозу ступенчато повышают до тех пор, пока не будет достигнута терапевтическая доза, причем активный ингредиент не высвобождается, пока состав полностью не пройдет через желудок, а максимальная циркулирующая концентрация активного ингредиента ниже по сравнению с концентрацией, которая высвобождается при введении той же дозы в форме пероральной суспензии или состава в капсулах, при этом максимальная доза составляет менее 2,5 мг/кг/сутки.

В другом варианте реализации изобретения нежелательные эффекты частого лечения веществом, открывающим  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста снижают с помощью применения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, который ежедневно вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, имеющему для этого показания, при этом первая доза является субтерапевтической, а затем суточную дозу ступенчато повышают до тех пор, пока не будет достигнута терапевтическая доза, причем активный ингредиент не высвобождается, пока состав полностью не пройдет через желудок, а максимальная циркулирующая концентрация активного ингредиента ниже по сравнению с концентрацией, которая высвобождается при введении той же дозы в форме пероральной суспензии или состава в капсулах, при этом максимальная доза составляет менее 1,75 мг/кг/сутки.

В другом варианте реализации изобретения лечение индивида с избыточным весом или ожирением оптимизируют для снижения веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для обеспечения высвобождения почти нулевого порядка в течение по меньшей мере 12 ч.

В другом варианте реализации изобретения лечение индивида с избыточным весом или ожирением оптимизируют для снижения веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для обеспечения высвобождения почти нулевого порядка в течение по меньшей мере 18 ч.

В другом варианте реализации изобретения лечение индивида с избыточным весом или ожирением оптимизируют для снижения веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для обеспечения повышения концентрации лекарственного средства в крови в течение по меньшей мере 12 ч.

В другом варианте реализации изобретения лечение индивида с избыточным весом или ожирением оптимизируют для снижения веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для обеспечения повышения концентрации лекарственного средства в крови в течение по меньшей мере 18 ч.

В другом варианте реализации изобретения лечение индивида с избыточным весом или ожирением оптимизируют для снижения веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для соответствия профилю базальной секреции инсулина.

В другом варианте реализации изобретения частоту нежелательных эффектов лечения веществом, открывающим  $K_{ATF}$  каналы, снижают с помощью применения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, который ежедневно вводят склонному к ожирению индивиду, имеющему для этого показания, при этом первая доза является субтерапевтической, а затем суточную дозу ступенчато повышают до тех пор, пока не будет достигнута терапевтическая доза, причем активный ингредиент не высвобождается, пока состав полностью не пройдет через желудок, а максимальная циркулирующая концентрация активного ингредиента ниже по сравнению с концентрацией, которая высвобождается при введении той же дозы в форме пероральной суспензии или состава в капсулах, при этом максимальная доза составляет менее 2,5 мг/кг/сутки.

В другом варианте реализации изобретения частоту нежелательных эффектов лечения веществом, открывающим  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста снижают с помощью применения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, который ежедневно вводят склонному к ожирению индивиду, имеющему для этого показания, при этом первая доза является субтерапевтической, а затем суточную дозу ступенчато повышают до тех пор, пока не будет достигнута терапевтическая доза, причем активный

ингредиент не высвобождается, пока состав полностью не пройдет через желудок, а максимальная циркулирующая концентрация активного ингредиента ниже по сравнению с концентрацией, которая высвобождается при введении той же дозы в форме пероральной суспензии или состава в капсулах, при этом максимальная доза составляет менее 1,75 мг/кг/сутки.

В другом варианте реализации изобретения лечение склонного к ожирению индивида оптимизируют для поддержания веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для обеспечения высвобождения почти нулевого порядка в течение по меньшей мере 12 ч.

В другом варианте реализации изобретения лечение склонного к ожирению индивида оптимизируют для поддержания веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для обеспечения высвобождения почти нулевого порядка в течение по меньшей мере 18 ч.

В другом варианте реализации изобретения лечение склонного к ожирению индивида оптимизируют для поддержания веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для обеспечения повышения концентрации лекарственного средства в крови в течение по меньшей мере 12 ч.

В другом варианте реализации изобретения лечение склонного к ожирению индивида оптимизируют для поддержания веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для обеспечения повышения концентрации лекарственного средства в крови в течение по меньшей мере 18 ч.

В другом варианте реализации изобретения лечение склонного к ожирению индивида оптимизируют для поддержания веса путем введения фармацевтически приемлемого состава вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста один раз в 24 ч, при этом высвобождение активного ингредиента из состава модифицировано для соответствия профилю базальной секреции инсулина.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, совместно с сибутрамином, для индуцирования снижения веса.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, совместно с орлистатом, для индуцирования снижения веса.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, совместно с римоабантом, для индуцирования снижения веса.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, совместно с агентом, подавляющим аппетит, для индуцирования снижения веса.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, совместно с антидепрессантом, для индуцирования снижения веса.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, совместно с противоэпилептическим агентом, для индуцирования снижения веса.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, совместно с нетиазидным диуретиком, для индуцирования снижения веса.

В другом варианте реализации изобретения для индуцирования снижения веса фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением, совместно с препаратом, который вызывает снижение веса посредством механизма, отличающегося от механизма диазоксиды.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением или склонному к ожирению, совместно с лекарственным средством, понижающим кровяное давление, для индуцирования потери веса и лечения сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением.

В другом варианте реализации изобретения фармацевтически приемлемый состав вещества, открывающего



ствующих заболеваний.

В другом варианте реализации изобретения вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста, вводят индивиду с избыточным весом или ожирением или склонному к ожирению, совместно с противовоспалительным активным агентом в фармацевтически приемлемом составе, для индуцирования снижения веса и лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний.

В другом варианте реализации изобретения вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением или склонному к ожирению, совместно с антидепрессантом в фармацевтически приемлемом составе, для индуцирования снижения веса и лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний.

В другом варианте реализации изобретения вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением или склонному к ожирению, совместно с противоэпилептическим агентом в фармацевтически приемлемом составе, для индуцирования снижения веса и лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний.

В другом варианте реализации изобретения вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением или склонному к ожирению, совместно с активным агентом, снижающим частоту возникновения атеросклеротических бляшек, в фармацевтически приемлемом составе, для индуцирования снижения веса и лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний.

В другом варианте реализации изобретения вещества, открывающие  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста вводят индивиду с избыточным весом или ожирением или склонному к ожирению, совместно с активным агентом, снижающим циркулирующие концентрации триглицеридов, в фармацевтически приемлемом составе, для индуцирования снижения веса и лечения ассоциированных с ожирением сопутствующих заболеваний.

Снижение уровня циркулирующих триглицеридов у индивида с избыточным весом или ожирением или склонного к ожирению достигается при введении эффективного количества твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста.

Твердая пероральная лекарственная форма вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, может применяться для введения терапевтически эффективной дозы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, индивиду с избыточным весом или склонному к ожирению, имеющему для этого показания, для поддержания веса, поскольку у страдающего ожирением индивида предпочтительно поддерживать вес сразу же после некоторого снижения веса, когда альтернативой является восстановление веса.

Способ индуцирования уменьшения более чем на 25% исходного количества жира у индивида с избыточным весом или ожирением может быть достигнут путем длительного введения твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста.

Способ индуцирования снижения более чем на 50% исходного количества жира у индивида с избыточным весом или ожирением может быть достигнут путем длительного введения твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста.

Способ индуцирования уменьшения более чем на 75% исходного количества жира у индивида с избыточным весом или ожирением может быть достигнут путем длительного введения твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста.

Способ индуцирования предпочтительного уменьшения количества висцерального жира у индивида с избыточным весом или ожирением может быть достигнут путем длительного введения твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста.

Способ индуцирования уменьшения количества жира в организме и снижения уровня циркулирующих триглицеридов у индивида с избыточным весом или ожирением может быть достигнут путем длительного введения твердой пероральной лекарственной формы вещества, открывающего  $K_{ATF}$  каналы, в некоторых случаях в комбинации с гормоном роста.

Настоящее изобретение описано со ссылкой на представленные ниже примеры, не имеющие ограничительного характера.

#### Примеры

Пример 1. Составы, содержащие активаторы  $ATF$ -чувствительных калиевых каналов.

1. Составы прессованных таблеток.

Диазоксид или его производное в количестве около 15-30 вес.% смешивают с гидроксипропилметилцеллюлозой в количестве около 55-80 вес.%, этилцеллюлозой в количестве около 3-10 вес.% и стеаратом магния (в качестве смазывающего агента) и тальком (в качестве агента, обеспечивающего сколь-

жение), каждого не менее чем 3 вес.%. Смесь применяют для изготовления прессованных таблеток, как описано в Reddy et al., AAPS Pharm Sci Tech 4(4):1-9 (2003). Таблетки могут покрывать тонкой пленкой, как описано ниже для микрочастиц.

Таблетка, содержащая 100 мг диазоксида или его производного, также будет содержать около 400 мг гидроксипропилцеллюлозы и 10 мг этилцеллюлозы. Таблетка, содержащая 50 мг диазоксида или его производного, также будет содержать около 200 мг гидроксипропилцеллюлозы и 5 мг этилцеллюлозы. Таблетка, содержащая 25 мг диазоксида или его производного, также будет содержать около 100 мг гидроксипропилцеллюлозы и 2,5 мг этилцеллюлозы.

2. Инкапсулированный состав диазоксида из микрочастиц с покрытием.

Диазоксид или его производное инкапсулируют в микрочастицы в соответствии с хорошо известными способами (см., например, патент США № 6022562). Микрочастицы диаметром от 100 до 500 мкм, содержащие диазоксид или его производное, по отдельности или в комбинации с одним или более пригодными вспомогательными веществами, формируют с помощью гранулятора и затем просеивают для отделения микрочастиц соответствующего размера. Микрочастицы покрыты тонкой пленкой путем распылительной сушки с использованием промышленного оборудования (например, Uniglatt Spray Coating Machine). Тонкая пленка состоит из этилцеллюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилпирролидона или полиакриламида. Раствор для нанесения покрытия тонкой пленкой может включать пластификатор, который может представлять собой касторовое масло, диэтилфталат, цитрат, триэтил и салициловую кислоту. Раствор для нанесения покрытия может также включать смазывающий агент, который может представлять собой магния стеарат, натрия олеат или полиоксиэтиленированный сорбитоллаурат. Раствор для нанесения покрытия может также включать вспомогательное вещество, такое как тальк, коллоидный кремнезем или смесь из этих двух добавок в количестве 1,5-3 вес.% для предотвращения слеживания частиц, покрытых пленкой.

3. Состав таблетированной формы диазоксида или его производного для контролируемого высвобождения.

Перед смешиванием активный ингредиент и гидроксипропилметилцеллюлозу (Dow Methocel K4M P) пропускают через сито ASTM 80. Смесь формируют из 1 ч. диазоксида или его производного с 4 ч. гидроксипропилметилцеллюлозы. После тщательного перемешивания медленно добавляют достаточный объем спиртового раствора этилцеллюлозы в качестве гранулирующего агента. Количество этилцеллюлозы в таблетке в окончательном составе составляет около 1/10 ч. Массу, полученную в результате смешивания гранулирующего агента, просеивают через сито 22/44.

Полученные гранулы сушат при 40°C в течение 12 ч и затем выдерживают в сушильном шкафу в течение 12 ч при комнатной температуре. После сушки гранулы, удержанные на сите 44, смешивают с 15% просевом (гранулы, которые прошли через сито 44). Тальк и стеарат магния добавляют в качестве агента, обеспечивающего скольжение, и смазывающего агента в количестве 2 вес.% каждого. Также добавляют краситель. Таблетки прессуют с использованием однокомпонентной машины для прессования таблеток.

4. Состав прессованной таблетированной формы диазоксида или его производного, обеспечивающий контролируемое высвобождение.

Диазоксид или его производное в количестве 20-40 вес.% смешивают с 30 вес.% гидроксипропилметилцеллюлозы (Dow Methocel K100LV P) и 20-40 вес.% порошкообразной лактозы. Смесь гранулируют с добавлением воды. Гранулированную смесь размалывают с помощью мокрого размола и затем сушат 12 ч при температуре 110°C. Сухую смесь размалывают с помощью сухого размола. После измельчения добавляют 25 вес.% этилцеллюлозной смолы (Dow Ethocel 10FP или Ethocel 100FP) с последующим добавлением 0,5 вес.% стеарата магния. Также добавляют краситель. Таблетки прессуют с помощью однокомпонентной машины для прессования таблеток (Dasbach, et al., Poster at AAPS Annual Meeting Nov 10-14 (2002)).

5. Состав прессованной таблетированной формы диазоксида или его производного с покрытием, обеспечивающий контролируемое высвобождение.

Ядро таблетки готовят путем смешивания либо 100 мг диазоксида, либо его производного с 10 мг этилцеллюлозы (Dow Ethocel 10FP), или путем смешивания 75 мг диазоксида или его производного с 25 мг лактозы и 10 мг этилцеллюлозы (Dow Ethocel 10FP), или путем смешивания 50 мг диазоксида или его производного с 50 мг лактозы и 10 мг этилцеллюлозы (Dow Ethocel 10FP). Ядра таблеток формируют на автоматизированном прессе с вогнутой поверхностью. Компрессионное покрытие, состоящее из 400 мг этиленоксида (Union Carbide POLYOX WSR Coagulant), наносят и сжимают до 3000 фунтов на квадратный дюйм (Dasbach, et al., Poster at AAPS Annual Meeting Oct 26-30 (2003)).

6. Лекарственная форма диазоксида или его производного с контролируемым высвобождением с применением осмотически контролируемой системы высвобождения.

Диазоксид или его производное формируют в виде осмотически регулируемой системы высвобождения. Как правило, два компонента и расширяемый гидрогель, который обуславливает высвобождение активного лекарственного средства, с диазоксидом или его производным заключают в полупроницаемую двухслойную оболочку. При соединении в оболочке делают отверстие для облегчения высвобождения

активного ингредиента при гидратации гидрогеля.

Лекарственную форму, адаптированную, разработанную и сформированную в виде осмотической системы доставки, изготавливают следующим образом: сначала композицию диазоксида или производного получают путем смешивания в гомогенную смесь полиэтиленоксида, диазоксида или его производного и гидроксипропилметилцеллюлозы. Затем медленно, при непрерывном перемешивании в течение 5 мин, добавляют объем денатурированного безводного этанола, составляющий 70% сухой массы. Свежеприготовленный влажный гранулят просеивают через сито с размером ячеек 20, сушат при комнатной температуре в течение 16 ч и снова просеивают через сито с размером ячеек 20. Наконец, просеянный гранулят смешивают с 0,5 вес.% стеарата магния в течение 5 мин.

Гидрогелевую композицию готовят следующим образом: сначала 69 вес.% полиэтиленоксида, 25 вес.% хлорида натрия и 1 вес.% оксида железа по отдельности просеивают через сито с размером ячеек 40. Затем все просеянные ингредиенты смешивают с 5 вес.% гидроксипропилметилцеллюлозы для получения гомогенной смеси. Затем объем денатурированного безводного спирта, равного 50% сухой массы, медленно добавляют в смесь при непрерывном перемешивании в течение 5 мин. Свежеприготовленный влажный гранулят пропускают через сито с размером ячеек 20, высушивают при комнатной температуре в течение 16 ч и снова пропускают через сито с размером ячеек 20. Просеянный гранулят смешивают с 0,5 вес.% стеарата магния в течение 5 мин (см. патент США № 6361795, Kuczynski, et al.).

Композицию диазоксида или его производного и гидрогелевую композицию прессуют в двуслойные таблетки. Сначала добавляют и наполняют композицию диазоксида или его производного, затем добавляют гидрогелевую композицию и спрессовывают пластинки под давлением 2 т в контактирующую слоистую структуру.

Двухслойные конструкции покрывают полупроницаемой оболочкой (т.е. тонкой пленкой). Композиция, образующая оболочку, состоит из 93% ацетата целлюлозы, содержащего 39,8% ацетила и 7% полиэтиленгликоля. Композицию, образующую оболочку, распыляют на двухслойную структуру и вокруг нее.

Наконец, через полупроницаемую оболочку формируют выходной канал для соединения диазоксида или его производного с внешней частью дозирочной системы. Остаточный растворитель удаляют путем сушки при температуре 50°C и 50% влажности. После этого осмотическую систему сушат при 50°C, чтобы удалить излишки влаги (см. патент США № 6361795, Kuczynski, et al.).

#### 7. Приготовление соли диазоксида.

Гидрохлоридную соль диазоксида получают при растворении 1 моль диазоксида (230,7 г) в 500 мл Et<sub>2</sub>O. Сухую HCl вводят в раствор до тех пор, пока вес контейнера не увеличится до 36 г. Во время добавления HCl, соль HCl диазоксида выпадает в виде порошка. Соль отфильтровывают и промывают сухим Et<sub>2</sub>O.

#### Пример 2. Оценка ожирения in vivo.

##### 1. Модель ожирения у животного.

Эффективность составов диазоксида или его производных, полученных согласно настоящему описанию, можно проанализировать на модели ожирения у животного, как описано Surwit et al. (Endocrinology 141:3630-3637 (2000)). Вкратце, 4-недельных мышей-самцов линии B6 размещали по 5 животных на клетку в помещении с контролируемой температурой (22°C) с 12-часовым световым циклом и 12-часовым темным циклом. Экспериментальная диета с высоким содержанием жира (ВСЖ) и низким содержанием жира (НСЖ) содержала 58% и 11% калорий из жира соответственно. В течение первых 4 недель исследования группу мышей кормили пищей с ВСЖ; остальные 15 мышей получали диету с НСЖ. Мышей, получающих диету с НСЖ, содержали на этой диете в течение всего исследования в качестве эталонной группы контрольных мышей с безжировой массой тела. На неделе 4 всех мышей, получавших диету с ВСЖ, перераспределили на 2 группы. Первая группа получала диету с ВСЖ на протяжении исследования в качестве контрольной группы с ожирением. Остальные 3 группы мышей получали диету с ВСЖ и состав диазоксида или его производного с контролируемым высвобождением в дозе около 150 мг/кг в сутки однократно через желудочный зонд. Животных взвешивали каждую неделю, а потребление пищи измеряли в количестве на клетку два раза в неделю до изменений диет на неделе 4, после чего ежедневно определяли вес тела и количество потребления пищи. Эффективность питания (в граммах веса тела, прибавляемых за потребленную Кал.) рассчитывали в расчете на клетку. Образцы для анализа инсулина, глюкозы и лептина собирали на день 24 (за 4 дня до изменения диеты), на день 32 (4 дня после изменения диеты) и каждые две недели. Во всех случаях кормление осуществляли не менее чем за 8 ч до отбора проб. Уровень глюкозы анализировали с помощью способа, использующего глюкооксидазу. Концентрации инсулина и лептина определяли с помощью РИА с двойным антителом. Анализ уровня инсулина основывался на стандарте для крыс, а при анализе уровня лептина использовали стандарт для мыши. По окончании исследования после кормления собирали образцы плазмы и анализировали на содержание триглицеридов и неэстерифицированных жирных кислот. После 4 недель лечения лекарственным средством подмножество из 10 животных из каждой группы умерщвляли. Эпидидимальную белую жировую ткань (ЭБЖТ), забрюшинный (ЗБ) жир, жировые скопления межлопаточной коричневой жировой ткани (МКЖТ) и икроножную мышцу удаляли, иссекали и взвешивали. Процент жира в организме

оценивали по весу эпидидимального скопления жира. Подмножеству из пяти животных из каждой группы вводили внутривенно 0,5 г/кг глюкозы. Через 30 мин после инъекции отбирали образец плазмы и анализировали его на содержание глюкозы с помощью способа, использующего глюкооксидазу.

## 2. Лечение ожирения у людей.

Эффективность составов диазоксида или его производных, полученных согласно настоящему описанию, можно проанализировать у людей с ожирением. Исследование проводили, как описано в Alemzadeh (Alemzadeh, et al., J. Clin Endocr Metab 83:1911-1915 (1998)). Субъекты были взрослыми людьми с ожирением от умеренной до тяжелой степени и индексом массы тела (ИМТ) большим или равным 30 кг/м<sup>2</sup>. При первоначальной оценке каждому субъекту проводили полный физикальный осмотр, при этом вес тела оценивали по стандартной электронной шкале и композиционному анализу состава тела с помощью DEXA.

Перед началом исследования всем субъектам назначали низкокалорийную диету в течение 1 недели. Низкокалорийная диета была предусмотрена для исключения индивидов, которые с малой вероятностью будут соблюдать режим лечения и иметь стабильную массу тела перед лечением.

При каждом введении дозы лекарственного средства анализировали до 50 пациентов. Суточная доза составляла 100, 200 и 300 мг/сутки. Суточную дозу разделяли на 2 дозы для введения. Дозу вводили в виде одной, двух или трех капсул по 50 мг или таблеток в каждый момент введения. Отдельным пациентам дозу вводили ежедневно до 12 месяцев. Ежедневно пациентов осматривали, взвешивали и спрашивали о любых побочных эффектах или сопутствующих заболеваниях.

Каждый пациент оставлял отзыв каждые 24 ч о применении диеты. Отзывы о применении диеты анализировали с применением стандартной компьютерной программы. Всем пациентам назначали низкокалорийную диету и рекомендовали регулярные физические упражнения.

Перед началом и после завершения исследования проводили следующие лабораторные тесты: глюкоза крови натощак, инсулин, холестерин, триглицериды, свободные жирные кислоты (СЖК), гликогемоглобин, а также показатели скорости появления и окисления жирных кислот, полученных из плазмы. Кроме того, для выявления субъектов с признаками непереносимости глюкозы и/или изменениями уровней электролитов ежедневно оценивали стандартный биохимический анализ и уровень глюкозы в плазме натощак. Уровень глюкозы оценивали в плазме с помощью способа, использующего глюкооксидазу.

Концентрацию инсулина определяли с помощью РИА с использованием набора с двойным антителом. Концентрацию холестерина и триглицеридов измеряли ферментативным способом. Уровни СЖК в плазме определяли ферментативно-колориметрическим методом. SI оценивали с помощью в/в теста на переносимость глюкозы (в/вТПГ) с использованием модифицированной минимальной модели. После ночного голодания вводили внутривенно болюс глюкозы (300 мг/кг), а затем (через 20 мин) добавляли болюс инсулина. Кровь для определения уровня глюкозы и инсулина получали из противоположной латеральной вены на -30, -15, 0, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 19, 22, 25, 30, 40, 50, 70, 100, 140 и 180 мин. SI и эффективность глюкозы (SG) рассчитывали с применением модифицированной компьютерной программы минимальной модели Бергмана до и после завершения исследования. Первичную инсулиновую реакцию на глюкозу определяли в течение первых 19 мин в/вТПГ, а скорость утилизации глюкозы (Kg) определяли с 8-19 мин в/вТПГ. Композиционный состав тела оценивали с помощью биоэлектрического импеданса до и после завершения исследования. Затраты энергии в покое (ЗЭП) измеряли с помощью непрямой калориметрии после 12-часового ночного голодания у субъектов, лежащих на спине в течение 30 мин. Мочу собирали в течение соответствующих 24 ч для измерения общего содержания азота и определения использования субстрата до и после исследования.

## 3. Лечение ожирения у людей путем совместного введения диазоксида и фентермина.

Оценка длительного совместного введения твердой пероральной лекарственной формы диазоксида или его производного и фентермина у людей с ожирением от умеренной до тяжелой степени и индексом массы тела (ИМТ) большим или равным 30 кг/м<sup>2</sup>. При первоначальной оценке каждому субъекту проводили полный физикальный осмотр, при этом вес тела оценивали по стандартной электронной шкале и композиционному анализу состава тела с помощью DEXA.

Перед началом исследования всем субъектам назначали низкокалорийную диету в течение 1 недели. Низкокалорийная диета была предусмотрена для исключения индивидов, которые с малой вероятностью будут соблюдать режим лечения и иметь стабильную массу тела перед лечением. Проанализированы данные до 100 пациентов. Суточная доза диазоксида составляла 200 мг. Суточную дозу разделяли на 2 дозы для введения. Дозу вводили либо в форме капсулы по 100 мг, либо в форме таблетки по 100 мг в каждый момент введения. Отдельным пациентам дозу вводили ежедневно до 12 месяцев. Фентермин вводили в форме разовой суточной дозы 15 мг. Пациентов осматривали, взвешивали и спрашивали о любых побочных эффектах или сопутствующих заболеваниях каждые две недели.

Все пациенты продолжали получать низкокалорийную диету, при этом им рекомендовали регулярные физические упражнения. До начала и после завершения исследования выполняли лабораторные анализы, как описано в приведенном выше примере.

## 4. Профилактика диабета у людей с преддиабетом.

В этом примере описано применение диазооксида у индивида с предиабетом с целью профилактики возникновения диабета. Все индивиды, включенные в исследование, имели повышенный риск развития диабета, оцененный с помощью одного из двух способов. При анализе уровня глюкозы натощак у таких пациентов отмечались значения глюкозы в плазме от 100 до 125 мг/дл, указывающие на патологические изменения уровня глюкозы натощак, или при пероральном тесте на толерантность к глюкозе у таких пациентов через 2 ч после глюкозной нагрузки значения глюкозы в плазме определялись между 140 и 199 мг/дл, что указывает на нарушенную толерантность к глюкозе. Лечение начинали у любого индивида, соответствующего любому из критериев. Индивиды, получающие лечение, принимали либо 200 мг диазооксида в день в форме капсулы или таблетки по 100 мг два раза в сутки, либо две капсулы или таблетки по 100 мг один раз в сутки. Индивиды, получающие плацебо, принимали либо одну капсулу или таблетку плацебо два раза в сутки, либо две капсулы или таблетки плацебо один раз в сутки.

Лечение продолжали в течение одного года с ежемесячным выполнением ОГТТ или анализа уровня глюкозы натощак.

5. Применение комбинированного состава замедленного высвобождения диазооксида HCl и метформина HCl для лечения пациентов с сахарным диабетом.

Комбинированные составы с замедленным высвобождением диазооксида HCl и метформина HCl получали путем формирования прессованной матрицы таблеток, которая включает 750 мг метформина HCl и 100 мг диазооксида HCl. Указанные активные ингредиенты смешивали с карбоксиметилцеллюлозой натрия (около 5% (вес./вес.)), гипромеллозой (около 25% (вес./вес.) и стеаратом магния (<2% (вес./вес.)). Спрессованную таблетку дополнительно покрывали комбинацией этилцеллюлозы (80% вес./вес.) и метилцеллюлозы (20% вес./вес.) в виде тонкой пленки для контроля скорости гидратации и высвобождения лекарственного средства.

Пациентам с диабетом II типа назначали пероральную лекарственную форму путем введения двух таблеток один раз в сутки или одной таблетки каждые 12 ч. Лечение пациента лекарственным средством продолжали до достижения одного из двух терапевтических критериев оценки или до получения пациентом терапевтического эффекта от введения. Два терапевтических критерия оценки, которые служили основой для принятия решения о прекращении лечения, включали достижение пациентом индекса массы тела (ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)) от 18 до 25 или восстановление нормальных уровней глюкозы в отсутствие лечения. Пациента периодически контролировали на предмет (а) толерантности к глюкозе с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе; (б) контроля гликемии с применением стандартного анализа глюкозы в крови; (с) увеличения или снижения массы тела; (д) прогрессирования диабетических осложнений и (е) нежелательных эффектов, связанных с использованием указанных активных ингредиентов.

6. Предотвращение или лечение увеличения веса у пациентов, получавших оланзапин.

Пациенту, отвечающему критериям шизофрении DSM III-R, начинали фармакотерапию шизофрении. Пациенту вводили 10 мг оланзапина (Зипрекса, Lilly) один раз в сутки. Вспомогательная терапия для пациента с шизофренией включала 250 мг эквивалента вальпроевой кислоты в виде дивальпроекса натрия (Депакот, Abbott Labs). Увеличение веса, дислипидемия и нарушение толерантности к глюкозе, а также метаболический синдром являлись нежелательными эффектами, возникающими с высокой частотой у пациентов, получавших указанную комбинацию антипсихотических агентов. При увеличении веса, дислипидемии, нарушении толерантности к глюкозе или метаболическом синдроме назначали совместное введение терапевтически эффективной дозы вещества, открывающего K<sub>ATP</sub> каналы. Пациент получал диазооксид 200 мг/сутки в форме таблетки однократно. Введение диазооксида продолжали до тех пор, пока не было устранено увеличение веса, скорректированы дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или метаболический синдром или пока лечение пациента с оланзапином не прекратилось. Дислипидемию выявляли путем измерения циркулирующих концентраций общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов и неэтерифицированных жирных кислот. Нарушение толерантности к глюкозе выявляли с помощью тестов на толерантность к пероральному или внутривенному введению глюкозы. Метаболический синдром выявляли путем анализа его ключевых факторов риска, включая центральное ожирение, дислипидемию, нарушенную толерантность к глюкозе и циркулирующие концентрации основных провоспалительных цитокинов.

Пример 3. Клинические исследования с участием детей и взрослых с ожирением и СПВ.

Проведено одноцентровое открытое клиническое исследование одной группы (PC025) с двойным слепым плацебо-контролируемым рандомизированным прекращением применения изучаемого препарата. Для пациентов первичная доза DCCR составляла около 1,5 мг/кг (максимальная начальная доза 145 мг) и титровалась каждые 14 дней до около 2,4 мг/кг, 3,3 мг/кг и 4,2 мг/кг (максимальная доза 507,5 мг). Указанные дозы DCCR были эквивалентны дозам диазооксида 1,03; 1,66; 2,28 и 2,9 мг/кг соответственно. Дозу пациентам титровали при каждом визите по усмотрению исследователя. Любой пациент, у которого отмечалось увеличение затрат энергии в покое и/или уменьшение гиперфагии от исходного уровня до дня 27 или до дня 55, определялся как отвечающий на лечение и мог быть рандомизирован в двойную слепую фазу. Все пациенты, которые завершили открытую фазу, характеризовались как отвечающие на лечение, и были рандомизированы и завершили двойную слепую фазу. Во время двойной слепой плацебо-контролируемой фазы с рандомизированным прекращением применения препарата отвечающие были

рандомизированы в соотношении 1:1 либо для продолжения активного лечения в дозе, которую они получали на день 55, либо для получения эквивалентной дозы плацебо в течение дополнительных 4 недель (29 дней). Не ответившие на лечение продолжали открытую фазу лечения DCCR в дозе, которую они получали на день 55, в течение дополнительных 29 дней. В общей сложности в исследовании участвовали 12 пациентов.

Схематический

Скрининг (28 дней)*	Открытый период лечения (69 дней)						Двойное слепое, плацебо контролируемое исследование с рандомизированным прекращением применения препарата (29 дней)
От дня -28 до дня -1	Исходный уровень День 0	День 13	Д е н ь 2 7	День 41	День 55	День 69	День 97
	1,5 мг/кг	2,4 мг /кг	3, 3 м г/ кг	4,2 мг/кг	5,1 мг/кг	Доза дня 55 или эквивалентная доза плацебо для отвечающих и доза дня 55 для не отвечающих	

\* Все процедуры скрининга должны быть осуществлены до дня -14

Критерии включения: основные требования.

Умение следовать устным и письменным инструкциям с помощью или без помощи со стороны лица, осуществляющего уход.

Информированное согласие с подписью субъекта или его законного опекуна.

Завершенный процесс скрининга от 2 до 4 недель до визита, оценивающего исходный уровень.

Общие демографические характеристики.

Пациенты мужского и женского пола от 10 до 22 лет включительно на момент введения дозы.

Генетически подтвержденный синдром Прадера-Вилли.

ИМТ превышает 95-й перцентиль возрастного специфического значения ИМТ в CDC-картах ИМТ или процент жира в организме  $\geq 35\%$  (критерии количества жира в организме будут использоваться только в том случае, если измерения сделаны в пределах 12 месяцев от скринингового визита, и у пациента не снизился вес с момента измерения. При любых других обстоятельствах будут применяться критерии ИМТ).

В целом здоровые, что зафиксировано в медицинской документации, при физическом осмотре, оценке жизненных показателей, электрокардиограмме с 12 отведениями (ЭКГ) и клинических лабораторных анализах.

Результаты специфических лабораторных анализов.

глюкоза натощак  $\leq 126$  мг/дл,

HbA1c  $\leq 6,5\%$ .

Критерии оценки и статистический анализ.

Каждый критерий оценки измеряют в двух периодах времени: (1) во время открытой фазы лечения как изменение (или изменение процента) от исходного уровня до дня 69; и (2) во время двойной слепой плацебо-контролируемой рандомизированной фазы отмены препарата как изменение (или процентное изменение) со дня 69 до дня 97.

Критерии, оцениваемые во время открытой фазы лечения, анализировали с помощью парного t-

теста, а критерии, оцениваемые во время двойной слепой плацебо-контролируемой фазы лечения, подвергались дисперсионному анализу и парным t-тестам.

Критерии оценки эффективности включают гиперфагию (оцениваемую по ответах родителей/лиц, осуществляющих уход, на вопросы модифицированного опросника гиперфагии Dukens, преобразованные в числовую шкалу от 0 до 34); вес; жировые отложения в организме (оцениваемые с помощью DEXA); безжировая масса тела (измеряемая с помощью DEXA); затраты энергии в покое (измеряемые с помощью непрямой калориметрии); дыхательный коэффициент (измеряемый с помощью непрямой калориметрии); окружность талии; ИМТ; грелин; лептин; триглицериды; общий холестерин; холестерин ЛПВП; холестерин не-ЛПВП и холестерин ЛПНП. Дополнительную информацию получали из опросника поведения.

В табл. 2 и 3 приведены визиты, на которых оценивали каждый параметр эффективности.

Таблица 2

Периоды времени для оценки эффективности параметров во время открытой фазы

Параметр	Скрининг	Исходный уровень	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Конец фазы открытого лечения
Гиперфагия	+	+	+	+	+	+	+
Жир в организме	Либо на скрининге, либо на исходном уровне						+
Безжировая масса тела							+
Вес	+	+	+	+	+	+	+
REE и RQ		+		+		+	+
Окружность талии	+	+	+	+	+	+	+
Грелин, лептин		+					+
Липиды		+					+
Опросник поведения		+					+

Периоды времени для оценки показателей эффективности в фазе двойного слепого лечения

Параметр	Скрининг	Исходный уровень	День 69 Окончание фазы открытого лечения	День 97 Окончание фазы двойного слепого лечения
Гиперфагия	+	+	+	+
Жир в организме	Либо на скрининге, либо на исходном уровне		+	
Безжировая масса тела			+	
Вес	+	+	+	+
REE и RQ		+	+	+
Окружность тали	+	+	+	+
Грелин, лептин		+	+	
Липиды		+	+	+
Опросник поведения		+	+	

Пациенты в исследовании.

Демографическая информация и соответствующая история болезни для каждого пациента приведены в табл. 4. Одиннадцать из тринадцати субъектов, включенных в клиническое исследование PC025, завершили открытую фазу. Все пациенты были определены как отвечающие на лечение и, следовательно, рандомизированы в двойную слепую фазу исследования. Все субъекты, рандомизированные в фазу двойного слепого исследования, завершили указанную фазу.

Исходные характеристики пациентов, участвующих в исследовании, приведены в табл. 5.

## Демографическая информация и значимый анамнез пациентов, участвующих в исследовании PC025

Пациент	Пол	Возраст	СПВ подтип	Возраст на момент установления диагноза	ГР леч *	Значимый анамнез
BN-01	М	11,6	Деления	4 нед	Нет	Чернеющий акантоз, ожирение с 3 лет, астма, неопущение яичек, жировой гепатоз, апноэ во сне
CP-02	М	16,5	Деления	3 нед	Да	Церебральный паралич, ожирение с 2 лет, диабет 2 типа, гинекомастия, неопущение яичка, апноэ во сне, астма с 1 года
TJ-03	М	18,6	Деления	6 нед	Нет	Ожирение с 3 лет с гиперфагией, психиатрическая патология с 2 лет, неопущение яичка, остеопения
AC-04	Ж	17,0	Деления	15 лет	Нет	Сколиоз, низкий рост, остеопения
MP-05	Ж	17,8	Деления	5,7 года	Нет	Сколиоз, косоглазие, аменорея
SD-06	М	16,7	Деления	3 года	Да	Тяжелая степень ожирения с 6 лет, апноэ во сне, сколиоз, легочная гипертензия, неопущение яичек, косоглазие
AS-08	М	11,9	Деления	10 нед	Да	Гиперфагия с 3 лет, дислипидемия, офтальмоплегия, остеопения, сколиоз
SP-09	Ж	21,6	Деления	6 нед	Нет	Сколиоз, апноэ во сне, остеопения, аменорея
DD-10	М	12,5	UPD	16 нед	Да	Остеопения
SM-11	Ж	15,4	Деления	1 нед	Да	Психическое заболевание, остеопения, сколиоз
AD-13	Ж	14,7	Деления	4 нед	Нет	Ожирение с 5 лет, остеопения
JG-15	М	14,4	Деления	2 нед	Да	Ожирение с 5 лет
NT-16	М	19,3	Деления	2 нед	Нет	Сколиоз, косоглазие, апноэ во сне

Исходные характеристики субъектов, рандомизированных в двойную слепую фазу клинического исследования PC025

Субъект	Вес (кг)	Рост (см)	Процент		ИМТ	Гиперфагия	REE %RDA	RQ
			жира в организме					
CP-02	97,2	166	52,0		35,3	18,5	83%	0,86
AC-04	56,9	151	46,8		25,0	7	84%	0,78
MP-05	113,1	145	59,1		53,8	20,5	83%	0,87
SD-06	133,6	145	53,5		51,5	3	102%	0,84
AS-08	60,9	140	53,4		31,0	25,5	86%	1,03
SP-09	106,8	148	60,7		48,8	10,5	84%	0,72
DD-10	70,8	155	49,3		29,5	32	101%	0,97
SM-11	62,2	140	48,8		31,7	8	97%	0,81
AD-13	103,5	149	56,6		46,6	10	94%	0,85
JG-15	106,3	161	53,7		41,0	16	71%	0,79
NT-16	80,8	177	36,4		25,7	14	100%	0,78
Среднее	90,4	152,5	51,8		38,2	14,95	89,6%	0,85

**Введение дозы.**

Один субъект, получающий лечение по поводу диабета 2 типа, завершил период открытого лечения с применением дозы 1,5 мг/кг. Из оставшихся 10 субъектов 1 завершил период открытого лечения с применением дозы 2,4 мг/кг и 3 субъекта с применением дозы 3,3 мг/кг. Последние 6 субъектов, включенных в исследование, завершили фазу открытого лечения с применением дозы 4,2 мг/кг.

Изменения в композиционном составе тела, окружности талии и весе.

Количество жира тела и безжировую массу тела измеряли с помощью DEXA на исходном уровне и повторно в конце фазы открытого лечения. Поскольку DEXA не проводили в день 97, у субъектов, рандомизированных в двойную слепую фазу, осуществляли только измерения композиционного состава тела в период от исходного уровня до дня 69. Изменения композиционного состава тела приведены в табл. 6. Изменения композиционного состава тела оценивали с помощью DEXA отдельно для субъектов, которые получали гормон роста и не получали гормона роста. Результаты приведены в табл. 6.

Вес рассчитывали с помощью DEXA как сумму жира в организме и безжировой массы тела. Также рассчитывали соотношение между безжировой массой тела и жировой массой.

Изменения композиционного состава тела, оцененные с помощью DEXA, от исходного уровня до дня 69

Все пациенты, рандомизированные в двойную слепую фазу			
Параметр	n	Процентное изменение	p-значение
Жир в организме	11	-3,8%	0,011
Безжировая масса тела	11	5,41%	0,001
Соотношение безжировой массы тела и жировой массы	11	9,82%	0,002
Вес	11	0,67%	0,150
Субъекты, получавшие гормон роста			
Параметр	n	Процентное изменение	p-значение
Жир в организме	6	-3,31%	0,056
Безжировая масса тела	6	5,50%	0,005
Соотношение безжировой массы тела и жировой массы	6	9,37%	0,014
Вес	6	0,90%	0,189
Субъекты, не получавшие гормон роста			
Параметр	n	Процентное изменение	p-значение
Жир в организме	5	-4,34%	0,083
Безжировая масса тела	5	5,30%	0,055
Соотношение безжировой массы тела и жировой массы	5	10,36%	0,043
Вес	5	0,39%	0,301

Лечение с применением DCCR в течение 10 недель оказало очень существенное и клинически значимое воздействие на композиционный состав тела, включая сокращение количества жира в организме, увеличение безжировой массы тела и очень выраженное повышение соотношения безжировой массы тела к количеству жира в организме. Поскольку у этих пациентов на исходном уровне отмечалась практически одинаковая безжировая масса тела и жировая масса, параллельное увеличение безжировой мас-

сы тела и уменьшение количества жира в организме практически не приводило к изменению веса. В общем, степень изменений в композиционном составе тела была одинаковой у субъектов, получавших гормон роста и у субъектов, не получавших гормон роста.

Изменения в композиционном составе тела зависели от дозы. У субъектов, которые завершили фазу открытого лечения в дозе 4,2 мг/кг, отмечалось уменьшение жировой массы на 6,3%, увеличение безжировой массы на 9,2% и повышение соотношения безжировой массы тела к массе жира в организме на 16,6%.

У трех субъектов в исследовании регистрировалось увеличение безжировой массы тела более чем на 10%. У всех субъектов отмечалось повышение соотношения безжировой массы тела к массе жира в организме. У более половины субъектов, участвовавших в исследовании, регистрировалось повышение соотношения безжировой массы тела к массе жира в организме на >10%, а у одного - повышение более чем на 20%.

На фиг. 1-4 приведено процентное изменение количества жира в организме, безжировой массы тела и соотношения безжировой массы тела к массе жира в организме от исходного уровня до дня 69.

Вес и окружность талии измеряли во время физикального осмотра при каждом визите. Полученные данные можно было использовать для оценки изменения от исходного уровня до дня 69 для всех субъектов, рандомизированных в двойную слепую фазу, в группу, получавшую лечение в течение периода со дня 69 по день 97, и для субъектов, которые продолжали лечение DCCR в двойной слепой фазе от исходного уровня до дня 97. Результаты периода от исходного уровня до дня 69 представлены в табл. 7. Результаты периода от дня 69 до дня 97 представлены в табл. 8. Результаты для субъектов, которые продолжали лечение DCCR в двойной слепой фазе от исходного уровня до дня 97, приведены в табл. 9.

Таблица 7

Изменения в весе и окружности талии от исходного уровня до дня 69

Параметр	n	Изменение/процентное изменение	p-значение
Вес	11	0,53%	0,317
Окружность талии	11	-3,5 см	0,003

Таблица 8

Изменения в весе и окружности талии от дня 69 до дня 97

Параметр	Группа	n	Изменение/процентное изменение	p-значение, сравнение между группами
Вес	DCCR	5	-1,7%	0,723
Вес	Плацебо	6	-1,1%	
Окружность талии	DCCR	5	2,9	0,047
Окружность талии	Плацебо	5	0,25 см	

Таблица 9

Изменения в весе и окружности талии от исходного уровня до дня 97 у субъектов, получавших DCCR в двойной слепой фазе

Параметр	n	Изменение до дня 97	p-значение
Вес	5	0,4%	0,828
Окружность талии	5	-3,7 см	0,039

Представляет интерес тот факт, что изменение веса от исходного уровня до дня 69, проанализированное с помощью DEXA и стандартного измерения веса, характеризуется практически одинаковыми результатами (увеличение на 0,67% согласно DEXA и 0,53% согласно стандартному измерению). В отличие от отсутствия изменения веса отмечалось статистически значимое сокращение окружности талии до дня 69 у всех субъектов, рандомизированных в двойную слепую фазу; и до дня 97 - у субъектов, которые продолжали лечение DCCR. Сравнение изменений в окружности талии в группах между днем 69 и днем 97 продемонстрировало, что в течение указанного периода у пациентов, получавших плацебо, наблюдалось увеличение окружности талии, в то время как у тех пациентов, которые продолжали лечение DCCR, наблюдалось заметное уменьшение окружности талии. Уменьшение окружности талии согласуется с объяснением того, что у субъектов, получавших DCCR, уменьшается количество висцерального жира.

#### Изменения гиперфагии.

Опросник по гиперфагии использовали на всех визитах. Полученные данные можно было использовать для оценки изменения от исходного уровня до дня 69 для всех субъектов, рандомизированных в двойную слепую фазу, в группу, получавшую лечение в течение периода со дня 69 по день 97, и для субъектов, которые продолжали лечение DCCR в двойной слепой фазе от исходного уровня до дня 97. Результаты периода от исходного уровня до дня 69 представлены в табл. 10. Результаты периода от дня 69 по день 97 представлены в табл. 11. Результаты субъектов, которые продолжали лечение DCCR в двойной слепой фазе от исходного уровня до дня 97 представлены в табл. 12.

Таблица 10

Параметр	n	Процентное изменение	p-значение
Гиперфагия	11	-31,6%	0,003

Таблица 11

Параметр	Группа	n	Изменение	p-значение, сравнение между группами
Гиперфагия	DCCR	5	2,0	0.389
Гиперфагия	Плацебо	6	0,33	

Таблица 12

Изменения гиперфагии от исходного уровня до дня 97 у пациентов, получавших DCCR в двойной слепой фазе

Параметр	n	Процентное изменение до дня 97	p-значение
Гиперфагия	5	-29,2%	0,006

Отмечалось статистически значимое снижение гиперфагии у всех субъектов, рандомизированных в двойную слепую фазу, от исходного уровня до дня 69, и у субъектов, которые продолжали принимать DCCR в двойной слепой фазе, от исходного уровня до дня 97.

У пациентов, получавших DCCR, в конце 97 дней лечения отмечали снижение гиперфагии на 29,2%, в то время как у пациентов, которые получали DCCR в течение 69 дней, а затем плацебо в течение 28 дней, на день 97 снижение гиперфагии зарегистрировано только на 13,9%. Таким образом, в конце двойной слепой фазы у пациентов, получавших DCCR, наблюдалось ослабление гиперфагии более чем в два раза по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу плацебо в двойной слепой фазе. Как только пациенты прекращали лечение DCCR, учитывая длительный период полувыведения DCCR (28-32 ч), для полного удаления препарата и его метаболитов из кровообращения требовалось около 7-10 дней. Родители субъектов, участвующих в исследовании, при беседе отмечали, что ухудшение пищевого поведения наблю-

далось у их детей только в последние две недели исследования, из чего можно заключить, что более продолжительная двойная слепая фаза могла привести к дальнейшему отделению групп. В общем, сила воздействия на эмоциональное состояние субъектов, когда им отказывали в пище, возможность заставить их думать о чем-то еще, когда им отказывали в пище, и сила воздействия на частоту кражи пищи, рытье в мусоре в поисках пищи и ожидание приема пищи были эквивалентными или более значительными, чем общее воздействие на балльную оценку гиперфагии. По-видимому, DCCR характеризовался меньшим влиянием на поведение хитрых или быстрых субъектов в отношении пищи и на частоту ночных пробуждений в целях поиска пищи.

Ослабление гиперфагии наблюдали у пациентов с исходной гиперфагией от 29 (-45%) до менее 5 (-33%) по шкале от 0 до 34 баллов.

Около 25% субъектов завершили открытую фазу с очень низким уровнем гиперфагии (2 или 3 балла по шкале от 0 до 34). Эти субъекты имели тенденцию терять больше жира в организме по сравнению с усредненными показателями. Из двух таких субъектов женского пола один получал гормон роста, а второй не получал гормон роста, при этом оба потеряли более 10% массы своего исходного жира в организме в течение 10 недель.

На фиг. 1 показано изменение степени гиперфагии от исходного уровня до дня 69.

Изменения уровня липидов.

Липидную панель оценивали на исходном уровне и повторно на день 69 и день 97. Полученные данные можно использовать для оценки изменения от исходного уровня до дня 69 для всех субъектов, рандомизированных в двойную слепую фазу, в группу, получавшую лечение в течение периода со дня 69 по день 97, и для субъектов, которые продолжали лечение DCCR в двойной слепой фазе от исходного уровня до дня 97. Результаты от исходного уровня до дня 69 обобщены в табл. 13. Результаты данных субъектов, которые продолжали лечение DCCR в двойной слепой фазе, от исходного уровня до дня 97 приведены в табл. 14.

Таблица 13

Изменения уровня липидов от исходного уровня до дня 69

Параметр	n	Процентное изменение	p-значение
Общий холестерин	8	-4,0%	0,044
Триглицериды	7	-21,0%	0,084
X-ЛПВП	8	10,8%	0,244
X-ЛПНП	8	-7,0%	0,030
Не-X-ЛПВП	8	-6,5%	0,019

Таблица 14

Средний процент изменения уровня липидов от исходного уровня до дня 97 у субъектов, получавших лечение DCCR в двойной слепой фазе

Параметр	Средний процент изменения от исходного уровня до дня 97
Общий холестерин	-11,0%
Триглицериды	-41,8%
X-ЛПВП	25,2%
X-ЛПНП	-7,9%
Не-X-ЛПВП	-13,4%

Согласно предыдущим исследованиям, в которых изучали DCCR, лечение субъектов, рандомизированных в двойную слепую фазу с применением DCCR, от исходного уровня до дня 69 обуславливало статистически значимые изменения уровня липидов, включая снижение общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП. Несмотря на то, что воздействие на уровень триглицеридов отмечалось в

большей степени, статистически значимого снижения уровня не отмечалось из-за меньшего количества субъектов и большей вариативности в популяции. Как правило, более интенсивное снижение уровня триглицеридов наблюдалось у пациентов с существенным повышением уровня триглицеридов на исходном уровне. Аналогичные особенности наблюдались у субъектов, которые принимали DCCR до завершения двойной слепой фазы. Снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, X-ЛПНП и не-X-ЛПВП отмечалось в большей степени у тех субъектов, которые получали DCCR более длительно.

Изменения уровней лептина и грелина.

Уровни лептина и грелина оценивали на исходном уровне и повторно на день 69. В табл. 15 приведены результаты измерений уровней лептина и грелина от исходного уровня до дня 69.

Таблица 15

Изменение уровней лептина и грелина от исходного уровня до дня 69

Параметр	n	Процентное изменение	p-значение
Лептин	6	-22,0%	0,061
Грелин	6	-15,0%	0,052

Дополнительным диагностическим критерием снижения количества жира в организме является анализ уровня лептина, результаты которого согласуются с данными ДЕХА и данными окружности талии. Несмотря на то, что уровень лептина не вполне достигает статистической значимости, он снижается более чем на 20% от исходного уровня.

При том, что грелин не обязательно играет существенную роль в развитии гиперфагии при СПВ, снижение его уровня у пациентов с СПВ является целесообразным.

Изменения поведения.

Опросник, адаптированный с учетом исследования естественного течения СПВ, применяли для документирования наличия или отсутствия 23 характеристик поведения, связанных с СПВ, на исходном уровне и повторно на день 69. Эти формы поведения обычно подразделяются на 4 категории: (1) агрессивное, угрожающее и деструктивное поведение; (2) самоповреждающее поведение; (3) компульсивное поведение и (4) другие формы поведения.

Опросник применяли на исходном уровне и повторно на день 69. Частота прекращения лечения при агрессивном, угрожающем и деструктивном поведении и всех других формах поведения приведены в табл. 16.

Таблица 16

Частота прекращения лечения для различных форм поведения в клиническом исследовании PC025

Формы поведения	Частота прекращения	p-значение
Агрессивное, угрожающее, деструктивное	-62,5 %	0,01
Все другие формы поведения, связанные с СПВ	-29,8%	

Влияние на агрессивное, угрожающее и деструктивное поведение не зависело от влияния на гиперфагию.

Изменения расхода энергии в покое и дыхательного коэффициента.

Результаты измерений расхода энергии в покое и дыхательного коэффициента существенно различались от визита к визиту. Несмотря на изменчивость, показатели расхода энергии в покое и дыхательного коэффициента, по-видимому, не изменились от исходного уровня до дня 69.

Изменения чувствительности к инсулину.

Лечение с применением DCCR в других клинических исследованиях приводило к оптимизации резистентности к инсулину, оцениваемой посредством изменений характеристик гомеостатической модели резистентности к инсулину (НОМА-IR). Оптимизация чувствительности к инсулину достаточно описана в литературе по диазоксиду. Субъекты, включенные в двойную слепую фазу этого исследования, характеризовались достаточной чувствительностью к инсулину на исходном уровне, что типично для пациентов с СПВ в этом возрастном диапазоне. Согласно предыдущим клиническим исследованиям, изучающим DCCR, и существующей литературе по диазоксиду лечение с применением DCCR в течение 10 недель приводило к улучшению показателя НОМА-IR от  $2,61 \pm 1,85$  на исходном уровне до  $1,46 \pm 1,36$  на день 69. Отличия не достигали статистической значимости ( $p=0,095$ ).

Пример 4. Клинические исследования синдрома Смита-Магениса.

В первом примере пациент с синдромом Смита-Магениса получал пероральную суспензию диазоксиды. Начальная доза составляла около 1 мг/кг и вводилась разделенная на части. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 1 мг/кг, дозу титровали до 1,5 мг/кг. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 1,5 мг/кг, дозу титровали до 2,0 мг/кг. Указанный процесс повышения дозы на около 0,5 мг/кг на каждом этапе титрования и при продолжительности лечения на каждом этапе от 1 до 2 недель продолжался до проявления у пациента адекватного ответа на лечение или достижения максимальной дозы 5 мг/кг. Потенциальные ответы на лечение могут включать уменьшение количества жира в организме, снижение гипотонии, повышение соотношения безжировой массы тела к жировой массе тела, ослабление гиперфагии, уменьшение окружности талии, снижение веса, снижение частоты вспышек гнева и агрессивного поведения, а также снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение препаратом длительное и может продолжаться всю жизнь.

Во втором примере пациент с синдромом Смита-Магениса получал таблетированный состав диазоксиды холина с контролируемым высвобождением. Начальная доза составляла около 1,5 мг/кг и вводилась один раз в сутки. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 1,5 мг/кг, дозу титровали до 2,1 мг/кг. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 2,1 мг/кг, дозу титровали до 2,7 мг/кг. Указанный процесс повышения дозы на около 0,6 мг/кг на каждом этапе титрования и при продолжительности лечения на каждом этапе от 1 до 2 недель продолжался до проявления у пациента адекватного ответа на лечение или достижения максимальной дозы 5 мг/кг. Потенциальные ответы на лечение могут включать уменьшение количества жира в организме, снижение гипотонии, повышение соотношения безжировой массы тела к жировой массе тела, ослабление гиперфагии, уменьшение окружности талии, снижение веса, снижение частоты вспышек гнева и агрессивного поведения, а также снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение препаратом длительное и может продолжаться всю жизнь.

В третьем примере пациент с синдромом Смита-Магениса получал таблетированный состав диазоксиды холина с контролируемым высвобождением. Начальная доза составляла около 1,5 мг/кг и вводилась один раз в сутки. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 1,5 мг/кг, дозу титровали до 2,2 мг/кг. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 2,2 мг/кг, дозу титровали до 2,9 мг/кг. Указанный процесс повышения дозы на около 0,7 мг/кг на каждом этапе титрования и при продолжительности лечения на каждом этапе от 1 до 2 недель продолжался до проявления у пациента адекватного ответа на лечение или достижения максимальной дозы 5 мг/кг. Параллельно пациент может также получать белораниб. Потенциальные ответы на лечение могут включать уменьшение количества жира в организме, снижение гипотонии, повышение соотношения безжировой массы тела к жировой массе тела, ослабление гиперфагии, уменьшение окружности талии, снижение веса, снижение частоты вспышек гнева и агрессивного поведения, а также снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение препаратом длительное и может продолжаться всю жизнь.

В четвертом примере пациент с синдромом Смита-Магениса получал таблетированный состав диазоксиды холина с контролируемым высвобождением. Начальная доза составляла около 1,5 мг/кг и вводилась один раз в сутки. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 1,5 мг/кг, дозу титровали до 2,3 мг/кг. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 2,3 мг/кг, дозу титровали до 3,0 мг/кг. Указанный процесс повышения дозы на около 0,8 мг/кг на каждом этапе титрования и при продолжительности лечения на каждом этапе от 1 до 2 недель продолжался до проявления у пациента адекватного ответа на лечение или достижения максимальной дозы 5 мг/кг. Параллельно пациент может также получать неацелированный аналог грелина. Потенциальные ответы на лечение могут включать уменьшение количества жира в организме, снижение гипотонии, повышение соотношения безжировой массы тела к жировой массе тела, ослабление гиперфагии, уменьшение окружности талии, снижение веса, снижение частоты вспышек гнева и агрессивного поведения, а также снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение препаратом длительное и может продолжаться всю жизнь.

В пятом примере пациент с синдромом Смита-Магениса получал таблетированный состав диазоксиды холина с контролируемым высвобождением. Начальная доза составляла около 1,5 мг/кг и вводилась один раз в сутки. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 1,5 мг/кг, дозу титровали до 2,4 мг/кг. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 2,4 мг/кг, дозу титровали до 3,3 мг/кг. Указанный процесс повышения дозы на около 0,9 мг/кг на каждом этапе титрования и при продолжительности лечения на каждом этапе от 1 до 2 недель продолжался до проявления у пациента адекватного ответа на лечение или достижения максимальной дозы 5 мг/кг. Параллельно пациент может также получать агонист МС4. Потенциальные ответы на лечение могут включать уменьшение количества жира в организме, снижение гипотонии, повышение соотношения безжировой массы тела к жировой массе тела, ослабление гиперфагии, уменьшение окружности талии, снижение веса, снижение частоты вспышек гнева и агрессивного поведения, а также снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение препаратом длительное и может продолжаться всю жизнь.

В шестом примере пациент с синдромом Смита-Магениса получал таблетированный состав диазоксиды холина с контролируемым высвобождением. Начальная доза составляла около 1,5 мг/кг и вводилась

один раз в сутки. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 1,5 мг/кг, дозу титровали до 2,5 мг/кг. После того как пациент в течение 1-2 недель постоянно получал 2,5 мг/кг, дозу титровали до 3,5 мг/кг. Указанный процесс повышения дозы на около 1,0 мг/кг на каждом этапе титрования и при продолжительности лечения на каждом этапе от 1 до 2 недель продолжался до проявления у пациента адекватного ответа на лечение или достижения максимальной дозы 5 мг/кг. Параллельно пациент может также получать агонист МС4. Потенциальные ответы на лечение могут включать уменьшение количества жира в организме, снижение гипотонии, повышение соотношения безжировой массы тела к жировой массе тела, ослабление гиперфагии, уменьшение окружности талии, снижение веса, снижение частоты вспышек гнева и агрессивного поведения, а также снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение препаратом длительное и может продолжаться всю жизнь.

Все патенты и другие ссылки, приведенные в настоящем описании, соответствуют уровню квалификации специалистов в данной области техники, к которой относится изобретение, и включены посредством ссылки во всей их полноте, включая любые таблицы и фигуры, в той же степени, как если бы каждая ссылка была включена посредством ссылки в полном объеме в отдельности.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение в полной мере адаптировано для получения указанных, а также присущих ему результатов и преимуществ. Способы, изменения и композиции, описанные в настоящем документе и представленные в предпочтительных вариантах реализации, являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения. Для специалистов в данной области техники будут очевидными изменения и другие применения, которые охватываются сущностью изобретения и определяются объемом формулы изобретения.

Определения, приведенные в настоящем описании, не предназначены для ограничения значения, обычно понимаемого специалистом в данной области техники, если не указано иное.

Изобретения, описанные в настоящем изобретении, могут быть надлежащим образом применены на практике в отсутствие какого-либо элемента или элементов, ограничений или ограничений, не описанных в документе конкретно. Таким образом, например, термины "содержащий", "включающий", "состоящий" и т.д. следует понимать как можно шире и без ограничений. Кроме того, термины и выражения в настоящем документе использованы в качестве терминов описания, но не ограничения, при этом не было намерения использовать такие термины и выражения для исключения любых продемонстрированных и описанных эквивалентов характеристик или их частей; также следует признать, что возможны различные модификации в пределах объема заявленного изобретения. Таким образом, следует понимать, что, хотя настоящее изобретение конкретно описано посредством предпочтительных вариантов его реализации и необязательных характеристик, специалисты в данной области техники могут модифицировать и изменять варианты реализации изобретения, причем такие модификации и изменения считаются включенными в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение описано в широком и общем виде. Каждый элемент из более узких видов и подгрупповых групп, подпадающих под общее описание, также составляет часть настоящего изобретения. Это включает общее описание настоящего изобретения с оговоркой или отрицательным ограничением, устраняющим любого субъекта из рода, независимо от того, конкретно ли указан в данном описании исключенный субъект.

Другие варианты реализации изобретения находятся в пределах следующей формулы изобретения. Кроме того, когда характеристики или аспекты изобретения описаны в терминах групп Markush, специалистам в данной области техники будет понятно, что изобретение также описано при этом в отношении любого отдельного представителя или подгруппы представителей группы Markush.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ увеличения по меньшей мере на 2% безжировой массы тела или отношения безжировой массы тела к жировой массе у субъекта с синдромом Прадера-Вилли (СПВ) или синдромом Смита-Магениса (ССМ), причем способ включает введение указанному субъекту фармацевтического состава, содержащего эффективное количество диазоксида или его фармацевтически приемлемой соли в течение по меньшей мере 10 недель.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что безжировая масса тела или отношение безжировой массы тела к жировой массе у указанного субъекта увеличивается по меньшей мере на 3% после введения указанного фармацевтического состава в течение по меньшей мере 10 недель.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что безжировая масса тела или отношение безжировой массы тела к жировой массе у указанного субъекта увеличивается по меньшей мере на 4% после введения указанного фармацевтического состава в течение по меньшей мере 10 недель.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что безжировая масса тела или отношение безжировой массы тела к жировой массе у указанного субъекта увеличивается по меньшей мере на 5% после введения указанного фармацевтического состава в течение по меньшей мере 10 недель.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что гиперфагия у указанного субъекта снижается по меньшей мере на 10% после введения указанного фармацевтического состава в течение по мень-

шей мере 10 недель.

6. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что гиперфагия у указанного субъекта снижается по меньшей мере на 20% после введения указанного фармацевтического состава в течение по меньшей мере 10 недель.

7. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что гиперфагия у указанного субъекта снижается по меньшей мере на 30% после введения указанного фармацевтического состава в течение по меньшей мере 10 недель.

8. Способ ослабления проявлений одной или более агрессивных форм поведения у субъекта с синдромом Прадера-Вилли (СПВ) или синдромом Смита-Магениса (ССМ), причем способ включает введение указанному субъекту в течение по меньшей мере 10 недель фармацевтического состава, содержащего эффективное количество диазоксиды или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ снижения гипергрелинемии у субъекта с синдромом Прадера-Вилли (СПВ) или синдромом Смита-Магениса (ССМ), при этом способ включает введение указанному субъекту в течение по меньшей мере 10 недель фармацевтического состава, содержащего эффективное количество диазоксиды или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ увеличения мышечной массы нижних конечностей субъекта с синдромом Смита-Магениса (ССМ), причем способ включает введение указанному субъекту фармацевтического состава, содержащего эффективное количество диазоксиды или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что фармацевтический состав содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, влияющее на скорость высвобождения диазоксиды или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по любому из пп.1-10, отличающийся тем, что фармацевтический состав содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, задерживающее высвобождение диазоксиды или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что фармацевтический состав вводят два раза в сутки.

14. Способ по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что фармацевтический состав вводят один раз в сутки.

15. Способ по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что указанное введение осуществляют в течение 1 или более лет.

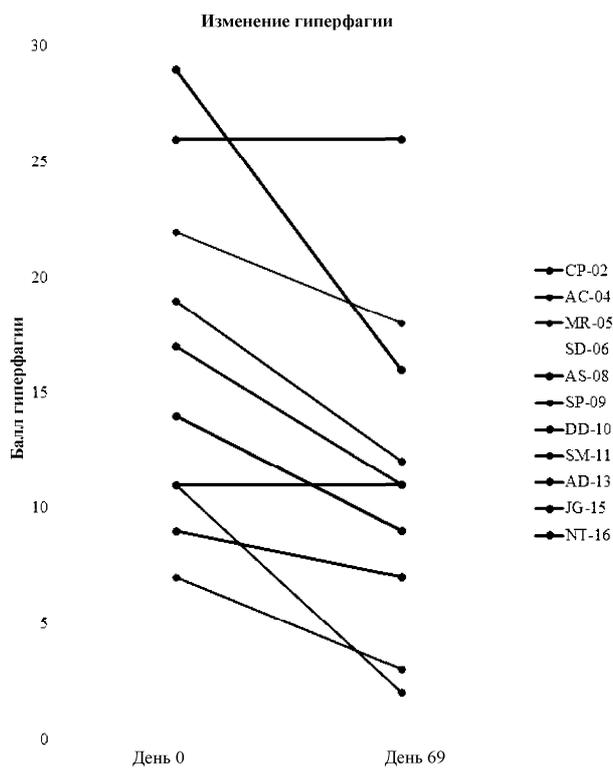
16. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемой солью является диазоксид холин.

17. Способ по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав вводят перорально.

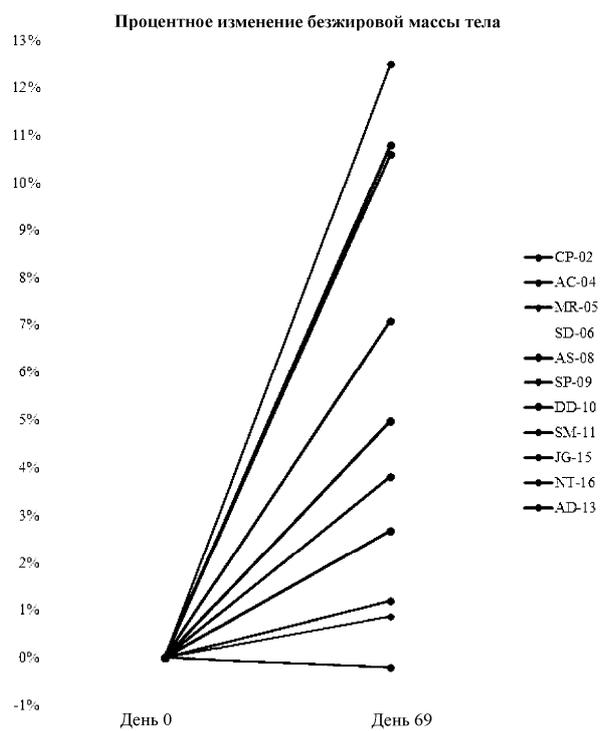
18. Способ по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что указанный субъект является взрослым.

19. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что указанному субъекту более 16 лет.

20. Способ по любому из пп.1-19, отличающийся тем, что способ не включает введение указанному субъекту гормона роста человека.

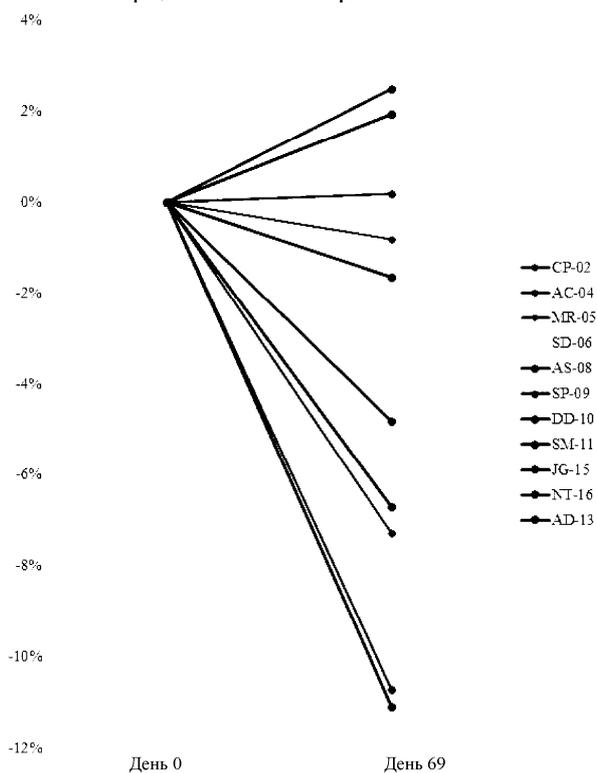


Фиг. 1

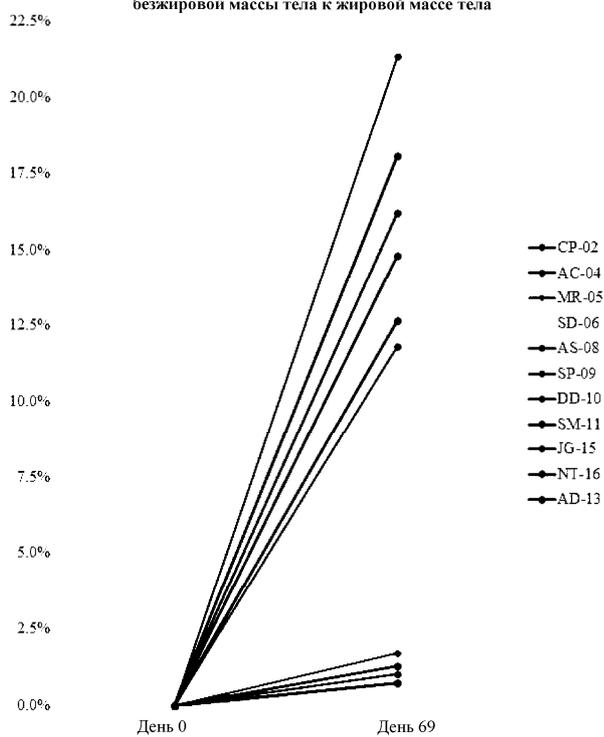


Фиг. 2

Процентное изменение жировой массы тела



Фиг. 3

Процентное изменение соотношения  
безжировой массы тела к жировой массе тела

Фиг. 4

