

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039943**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.30

(51) Int. Cl. *C12N 5/07* (2010.01)

(21) Номер заявки
201370154

(22) Дата подачи заявки
2012.01.06

(54) **СПОСОБ СНИЖЕНИЯ УРОВНЕЙ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ У СУБЪЕКТА**

(31) **61/430,914**

(56) US-A1-20100184796
US-A1-20080038739
US-A1-20100267643
US-A1-20100254916

(32) **2011.01.07**

(33) **US**

(43) **2014.01.30**

(86) **PCT/US2012/020548**

(87) **WO 2012/094636 2012.07.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АНДЖИ ФАРМА (ЮС) ЭЛЭЛСИ (US)

(72) Изобретатель:
**Бэрон Элейн Д., Браун Мартин Р.,
Джонс Кристофер Р.Г., Били Найджел
Р.А., Файнман Марк С. (US)**

(74) Представитель:
**Дементьев В.Н., Клюкин В.А.,
Христофоров А.А., Угрюмов
В.М., Лыу Т.Н., Глухарёва А.О.,
Гизатуллина Е.М., Карпенко О.Ю.,
Строкова О.В. (RU)**

(57) В изобретении предложены способы снижения уровней глюкозы в крови и лечения нарушения метаболизма глюкозы у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвобождать метформин ниже относительно двенадцатиперстной кишки.

B1

039943

039943

B1

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 61/430914, поданной 7 января 2011 г., содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Несмотря на длительные серьезные усилия, направленные на разработку эффективных способов лечения диабета, метаболического синдрома, ожирения, избыточного веса и связанных с ними метаболических состояний, число страдающих от них людей по всему миру быстро растет. Эти состояния приводят к многочисленным медицинским осложнениям, снижению качества жизни, сокращению продолжительности жизни, потере трудоспособности, нагрузке на медицинские системы и на медицинские страховые компании, что приводит к увеличению расходов для всех. Кроме того, желательным является поддержание здоровья, в том числе здоровой массы тела и здорового уровня глюкозы в крови.

Применяемые или разрабатываемые способы лечения диабета II типа направлены на снижение уровней глюкозы в крови. Они включают миметики ГПП-1 (GLP-1, глюкагоноподобного пептида-1), гормона, играющего ключевую роль в регуляции инсулина, глюкозы и регуляции голода. Примерами миметиков являются агонист рецептора ГПП-1, эксенатид (Byetta®) и аналог ГПП-1 лираглутид. Другие лекарственные средства ингибируют дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV, DPP-IV), фермент, который быстро расщепляет эндогенный ГПП-1. Эксенатид представляет собой агонист рецептора ГПП-1, который расщепляется ДПП-IV медленнее. Лираглутид, аналог ГПП-1, присоединяется к молекуле жирной кислоты, которая связывается с альбумином и снижает скорость высвобождения ГПП-1 и его расщепление. (См., например, Nicolucci, et al., 2008, "Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes", *Acta Biomedica*, 79(3):184-91 и патент США № 5424286 "Exendin-3 and exendin-4 polypeptides, and pharmaceutical compositions comprising same"). Метформин представляет собой антигипогликемический агент, повышающий толерантность к глюкозе у пациентов с диабетом II типа за счет понижения как базальных, так и постпрандиальных уровней глюкозы в плазме. Механизмы его фармакологического действия отличаются от других классов антигипогликемических агентов для перорального приема. Метформин снижает выработку глюкозы в печени, снижает всасывание глюкозы в кишечнике и повышает чувствительность к инсулину, увеличивая периферическое поглощение и усвоение глюкозы. Тем не менее имеются сведения, что метформин в существенной степени экскретируется почками, и риск накопления метформина и лактацидоза увеличивается с увеличением степени нарушения функции почек. Например, у пациентов с установленным или предполагаемым нарушением функции почек, в частности у пожилых пациентов, при введении метформина необходим тщательный контроль дозировок и титрование для предотвращения лактацидоза, потенциально смертельного метаболического осложнения. У пациентов с сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием или заболеванием печени, сепсисом и гипоксией риск лактацидоза также повышен. Таким образом, метформин остается непригодным и/или рискованным для лечения определенных групп пациентов из-за его побочных эффектов. До последнего времени средства для лечения ожирения включали два лекарственных средства, одобренных Федеральным управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Орлистат (Xenical®, Ксеникал®) снижает абсорбцию жиров в кишечнике путем ингибирования панкреатической липазы. Сибутрамин (Meridia®, Меридиа®), снятый с продажи в Европе и США, снижает аппетит путем ингибирования деактивации нейромедиаторов норэпинефрина, серотонина и допамина. Было показано, что применение этих лекарственных средств сопровождается нежелательными побочными эффектами, включая влияние на кровяное давление. (См., например, "Prescription Medications for the Treatment of Obesity" ("Рецептурные препараты для лечения ожирения"), публикация NIH № 07-4191, декабрь 2007 г.). Хирургическое лечение, включая операцию шунтирования желудка и бандажирование желудка, возможно, но только в крайних случаях. Указанные процедуры могут быть опасны и, кроме того, могут быть неподходящим вариантом для пациентов, заинтересованных в более умеренном снижении веса.

Энтероэндокринные клетки и лиганды хемосенсорных рецепторов.

Было показано, что определенные клетки кишечника - L-клетки - продуцируют ГПП-1 в ответ на стимуляцию глюкозой, жирами и аминокислотами. Эти и другие подобные "энтероэндокринные клетки", по имеющимся сведениям, также продуцируют другие гормоны, вовлеченные в процессы, связанные с метаболизмом глюкозы и питательных веществ, включая оксинтомодулин, который, по имеющимся данным, облегчает нарушение толерантности к глюкозе и подавляет аппетит, PYY (пептид YY), который также согласно наблюдениям подавляет аппетит, ХЦК (ССК, холецистокинин), который, по имеющимся сведениям, стимулирует расщепление жиров и белков, а также снижает потребление пищи, ГПП-2, который, по имеющимся сведениям, индуцирует пролиферацию клеток ЖКТ и ГИП (желудочный ингибиторный полипептид, также называемый глюкозозависимым инсулинотропным пептидом), инкретин, секретируемый кишечными K-клетками, который согласно наблюдениям стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. (См., например, Jang, et al., 2007, "Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1", *PNAS*, 104(38):15069-74 и Parlevliet, et al., 2007, "Oxyntomodulin ameliorates glucose intolerance in mice fed a high-fat diet", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 294(1):E142-7).

Гуанилин и урогуанилин представляют собой пептиды длиной 15 и 16 аминокислот соответственно, которые, по имеющимся сведениям, секретируются клетками эпителия кишечника в виде прогормонов и нуждаются в ферментативном превращении в активные гормоны. Недавно появилась информация, что урогуанилин может обладать функцией индуцирования ощущения насыщения. (См. Seeley & Tschop, 2011, "Uroguanylin: how the gut got another satiety hormone", *J. Clin. Invest.* 121(9):3384-3386; Valentino et al., 2011, "A Uroguanylin-GUCY2C Endocrine Axis Regulates Feeding in Mice", *J. Clin. Invest.* doi: 10.1172/JCI57925). Также сообщалось, что на L-клетках и K-клетках в кишечнике присутствуют элементы, подобные вкусовым рецепторам (Hofer, et al., 1996, "Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alfa-gustducin", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:6631-6634). Например, рецепторы сладкого вкуса представляют собой гетеродимеры GPCR T1R2 и T1R3 и предположительно идентичны рецепторам сладкого вкуса, обнаруживаемым на вкусовых почках. Рецепторы умами (umami), по имеющимся данным, представляют собой гетеродимеры T1R1 и T1R3 (Xu, et al., 2004, "Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101:14258-14263 и Sternini, et al., 2008, "Enterendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing", *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 15:73-78). Стимуляция вкусовых или подобных вкусовым рецепторов люминальными нутриентами, по имеющимся сведениям, приводила к апикальной секреции продуктов L-клеток, таких как ГПП-1, PYY, оксинтомодулин и глицинтин, и продуктов K-клеток, таких как GIIP, в воротную вену (Jang, et al., 2007, *PNAS*, 104(38):15069-74). ГПП-1 и GIIP, по имеющимся сведениям, увеличивают высвобождение инсулина из бета-клеток глюкозозависимым образом (эффект, известный как "эффект инкретина"). Кроме того, ГПП-1, по имеющимся сведениям, подавляет высвобождение глюкагона и опорожнение желудка. Предполагается, что ГПП-1, оксинтомодулин и PYY 3-36 являются сигналами насыщения (Strader, et al., 2005, "Gastrointestinal hormones and food intake", *Gastroenterology*, 128:175-191). Рецепторы жирных кислот (например, GPR40 и/или GPR120) (Hirasawa, et al., 2005, Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120, *Nat. Med.* 11:90-94) и желчные кислоты (например, Gpbar1/M-Bar/TGR5) (Maruyama, et al., 2006, "Targeted disruption of G protein-coupled bileacid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice". *J. Endocrinol.* 191:197-205 и Kawamata, et al., 2003, "A G protein-coupled receptor responsive to bile acids", *J. Biol. Chem.* 278:9435-9440) также, по имеющимся данным, присутствуют в энтероэндокринных клеточных линиях. Существует также значительное число, более 50, T2R, наряду со значительным числом гаплотипов, которые предположительно содержат рецепторы горького вкуса. Предполагаемые рецепторы кислого и соленого вкуса у человека, которые могут включать и ионные каналы, охарактеризованы не полностью. См., например, Chandrashekar et al., 2010, "The cells and peripheral representation of sodium taste in mice", *Nature*, 464(7286):297-301. Хотя и высказывалось предположение, что удаление определенных вкусовых клеток приводит к потере поведенческого отклика только на стимулы кислого вкуса, тесты на поведение в отношении конкретных вкусов не проводились. Таким образом, ситуация с идентификацией рецептора кислого вкуса является неопределенной. См., например, Shin et al., "Ghrelin is produced in taste cells and ghrelin receptor null mice show reduced taste responsivity to salty (NaCl) and sour (citric acid) taste", 2010, *PLoS ONE*, 5(9):e12729. GP120-GPCR, соответствующий рецептору жирных кислот, был также идентифицирован во вкусовых почках мышей, и, кроме того, показано, что ω -3-жирные кислоты опосредуют противовоспалительные эффекты и устраняют инсулинорезистентность у мышей с ожирением за счет действия на GP120, присутствующий в макрофагах. См., например, Oh et al., "GPR120 is a Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects", 2010, *Cell* 142(5):687-698; Satiel, "Fishing Out a Sensor for Anti-inflammatory Oils", 2010, *Cell*, 142(5): 672-674; также см. Matsumura et al., "Colocalization of GPR120 with phospholipase Cbeta2 and alfa-gustducin in the taste bud cells in mice", 2009, *Neurosci. Lett.* 450:186-190.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложен способ снижения уровней глюкозы в крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвободить метформин ниже относительно двенадцатиперстной кишки. Также предложен способ лечения нарушения метаболизма глюкозы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвободить метформин ниже относительно двенадцатиперстной кишки. Также предложен способ лечения диабета у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвободить терапевтически эффективное количество метформина ниже относительно двенадцатиперстной кишки. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение является гипергликемией. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение выбрано из диабета, предиабета и ожирения. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение является диабетом или предиабетом. Согласно определенным вариантам реализации указанный диабет явля-

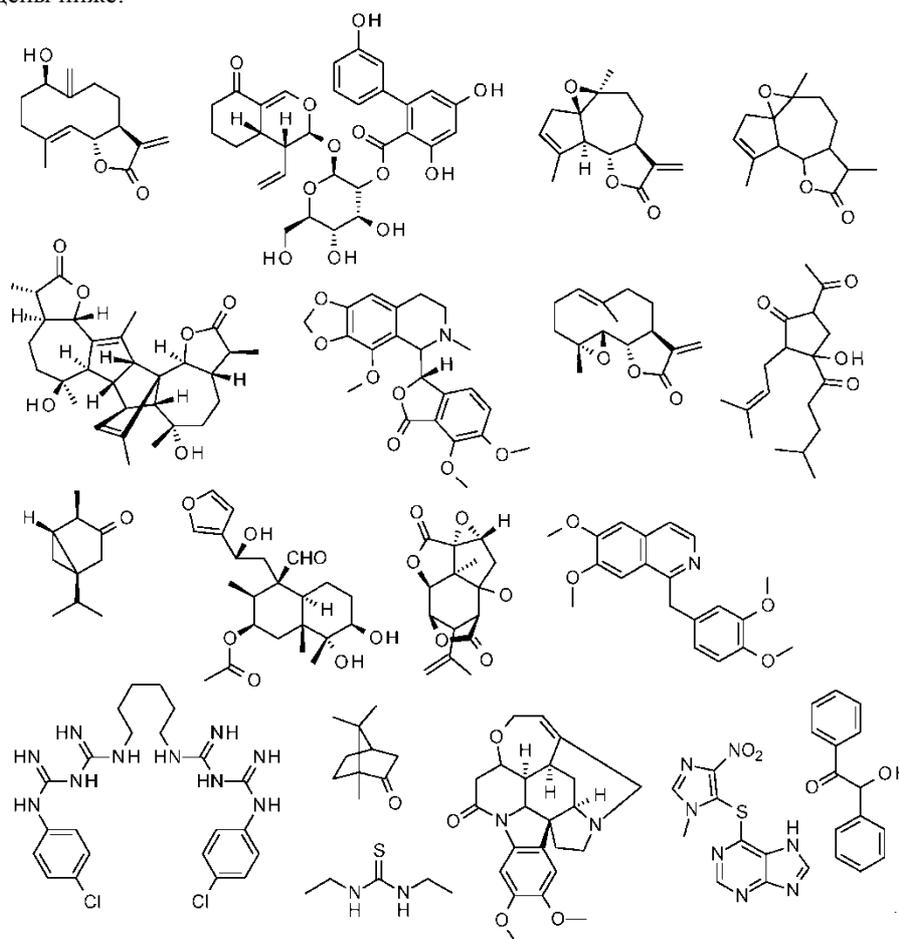
ется диабетом II типа. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение является ожирением. Согласно определенным вариантам реализации средняя биодоступность метформина или его соли в композиции меньше, чем средняя биодоступность состава с метформинном немедленного высвобождения, содержащего эквивалентное количество метформина. Согласно определенным вариантам реализации указанная соль метформина представляет собой гидрохлорид метформина. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция является пригодной для высвобождения терапевтически эффективного количества метформина ниже относительно тощей кишки, в один или более отделов кишечника. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция является пригодной для высвобождения терапевтически эффективного количества метформина ниже относительно тощей кишки, подвздошной кишки и/или нижних отделов кишечника. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция является пригодной для высвобождения терапевтически эффективного количества метформина ниже относительно подвздошной кишки и/или нижних отделов кишечника. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция высвобождает метформин или его соль при достижении значения pH приблизительно 6,0 после введения субъекту. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция высвобождает метформин или его соль при достижении значения pH приблизительно 6,5 после введения субъекту. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция высвобождает метформин или его соль при достижении значения pH приблизительно 7,0 после введения субъекту. Согласно определенным вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 1 до около 2000 мг. Согласно определенным вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 10 до около 1500 мг. Согласно определенным вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 50 до около 1000 мг. Согласно определенным вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет около 500, около 600, около 800, около 1000 или около 1500 мг. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция дополнительно содержит средство от диабета или ожирения. Согласно определенным вариантам реализации средство от диабета выбрано из группы, состоящей из тиазолидиндионов, сульфонилмочевин, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, ингибиторов ДПП-IV и миметиков инкретина. Согласно определенным вариантам реализации средство от ожирения выбрано из группы, состоящей из фентермина, фенфлурамина, сибутрамина, римонабанта, топирамата, зонизамида, бупропиона, налтрексона, лоркасерина и орлистата. Согласно определенным вариантам реализации композиция дополнительно содержит лиганд хемосенсорного рецептора, выбранный из группы, состоящей из лиганда рецептора сладкого вкуса, лиганда рецептора горького вкуса, лиганда рецептора умами, лиганда рецептора жиров, лиганда рецептора кислого вкуса и лиганда рецептора желчных кислот. Согласно определенным вариантам реализации базальный и/или постпрандиальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен по сравнению с плацебо. Согласно определенным вариантам реализации базальный и/или постпрандиальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен по крайней мере на около 20% по сравнению с плацебо. Согласно определенным вариантам реализации базальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен до значения менее чем около 126 мг/дл или менее чем около 100 мг/дл. Согласно определенным вариантам реализации постпрандиальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен до значения менее чем около 20, менее чем около 15, менее чем около 10 или менее чем около 140 мг/дл. Согласно определенным вариантам реализации циркулирующие концентрации гормонов GLP-1 и/или PYY повышены по сравнению с плацебо. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение представляет собой гестационный сахарный диабет. Согласно определенным вариантам реализации указанный диабет представляет собой гестационный сахарный диабет.

Дополнительно композиции и способы согласно описанным вариантам реализации могут применяться для диетотерапии перечисленных выше состояний, связанных с хемосенсорным рецептором. Например, такие расстройства, как истощение, анорексия, кахексия, потеря нежировой массы тела, связанные с пищей или индуцируемые пищей тошнота и рвота, пищевая аллергия, связанные с пищей авersive реакции, могут подвергаться лечению антагонистами хемосенсорных рецепторов.

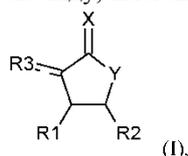
Описанные в настоящем изобретении композиции могут быть приготовлены таким образом, чтобы высвобождаться в верхних отделах кишечника, или тонком кишечнике, в нижних отделах кишечника, или толстом кишечнике, либо и там, и там. При определенных показаниях описанные в настоящем изобретении композиции могут быть приготовлены таким образом, чтобы высвобождаться в желудке. Введение указанных композиций в кишечник может производиться любым известным способом, в том числе перорально.

Согласно одному из аспектов описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из абсинтина, артеморина, аморогентина, арглабина, азатиоприна, азепинона, бензоина, бруцина, камфоры, каскариллина, хлоргексидина, N,N'-диэтилтиомочевины, герболида А, изогумулона, носкапина, папаверина, партенолида, пикротоксинина, арборесцина или (-)- α -туйона, включая, но не ограничиваясь перечисленными, подходящие производные, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указан-

ного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта. Структурные формулы указанных соединений приведены ниже:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединений, структурно родственных абсинтину, арглабину, арборесцину, артеморину, носкапину или партенолиду, имеющие структурную формулу (I)



где X представляет собой O или S;

Y выбран из O-, S-, NH- и N-алкила;

R₁ и R₂ объединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкильного кольца, замещенного или незамещенного гетероциклоалкильного кольца, при этом указанный гетероцикл содержит один или более гетероатомов, выбранных из O, S и N, замещенной или незамещенной алициклической системы, замещенного или незамещенного арильного кольца или замещенного или незамещенного гетероарильного кольца, при этом указанный гетероцикл содержит один или более гетероатомов, выбранных из O, S и N; и

R₃ выбран из H, OH, O-алкила, O-циклоалкила, O-алкилциклоалкила, O-ацила, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила;

где связь, примыкающая к R₃, представляет собой простую или двойную связь;

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения с формулой (I)

Y выбран из O-, S-, NH- и N-(C₁-C₈)алкила с линейной или разветвленной цепью, O-, S-,

NH-N-(C₃-C₇)циклоалкила и O-, S-, NH-N-(C₄-C₈)алкилциклоалкила; и

R₃ выбран из:

O-алкила, выбранного из O-(C₁-C₈)алкила с линейной или разветвленной цепью, O-циклоалкила, выбранного из O-(C₃-C₇)циклоалкила, O-алкилциклоалкила, выбранного из O-(C₄-C₈)алкилциклоалкила, O-ацила, выбранного из сложного O-эфира и сложного O-тиоэфира,

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

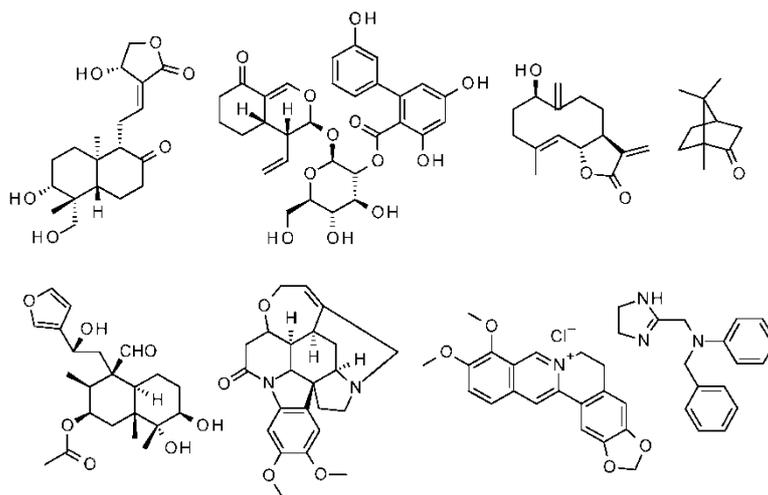
замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

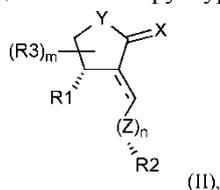
замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкил оксазолила, замещенного или незамещенного алкил изоксазолила, замещенного или незамещенного алкил диазолила, замещенного или незамещенного алкил пиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из андрографолида, антазолина, аморогентина, артеморина, берберины хлорида, бруцина, камфоры и каскариллина, включая, но не ограничиваясь перечисленными, подходящие производные, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Структурные формулы указанных соединений приведены ниже:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (II)



где X представляет собой O или S;

Y выбран из O-, S-, NH- и N- алкила;

Z представляет собой CR_4R_5 в любом случае, когда связь, примыкающая к $(Z)_n$, представляет собой простую или двойную связь;

R_1 выбран из H, OH, O-алкила, O-циклоалкила, O-алкилциклоалкила, O-ацила, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины;

R_2 выбран из C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_8 -циклоалкила, алициклической системы, C_2 - C_7 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила;

R_3 в каждом случае независимо выбран из галогена, NO_2 , CN, OR_6 , NR_6R_7 , $COOR_6$, $CONR_6R_7$, NR_4COR_5 , $NR_4CONR_6R_7$, NR_5SO_2A , COR_6 , $SO_2NR_6R_7$, $OOCR_4$, CR_4R_5OH , R_4OH и A;

каждый из R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо выбран из H, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_8 -циклоалкила, алициклической системы, C_2 - C_7 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила; или

R_6 и R_7 объединены с образованием замещенного или незамещенного гетероарила или гетероциклоалкильной системы;

A выбран из O-алкила, O-циклоалкила, O-алкилциклоалкила, O-ацила, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_2 - C_7 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины, замещенного или незамещенного арила, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила;

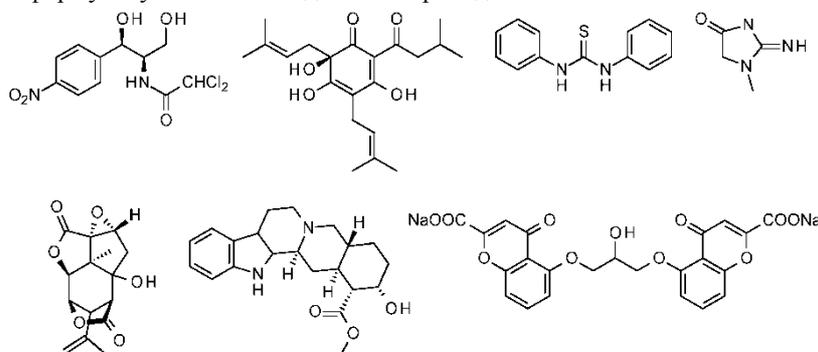
замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафта, алкилзамещенного нафта, и

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного триазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила.

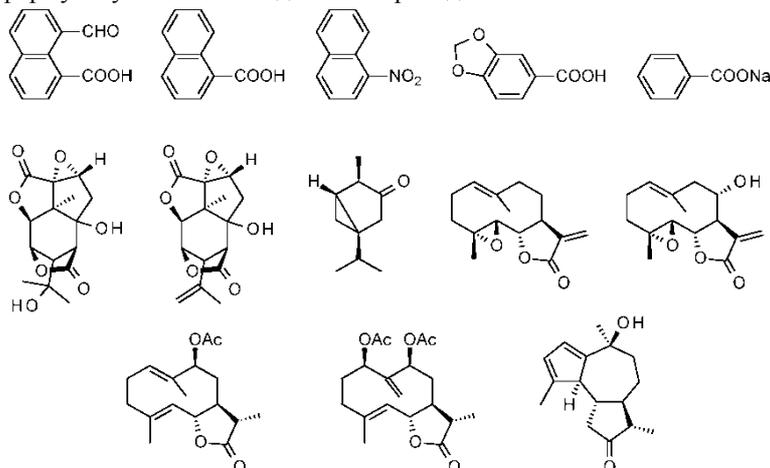
Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из андрографолида, антазолина, аморогентина, артеморина, берберина хлорида, бруцина, камфоры и каскариллина, включая, но не ограничиваясь перечисленными, подходящие производные, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Структурные формулы указанных соединений приведены ниже:

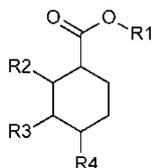


Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из 1,8-нафталдегидной кислоты, 1-нафтойной кислоты, 1-нитронафта, пикротина, пикротоксинина, пиперониловой кислоты, бензоата натрия, (-)- α -туйона, партенолида, герболида А, герболида D ацетата, гидроксил-8 α -партенолида, псевдо-артабсина, включая, но не ограничиваясь перечисленными, подходящие производные, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Структурные формулы указанных соединений приведены ниже:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (III)



(III).

R_1 выбран из H, C_1 - C_8 -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_4 - C_8 -алкилциклоалкила и M, где M представляет собой катион, выбранный из Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} и Al^{3+} ; и

каждый из R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из H, OH, O-алкила, O-циклоалкила, O-алкилциклоалкила, O-ацила, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила; или

R_2 и R_3 и/или R_3 и R_4 объединены с образованием замещенного или незамещенного 3-10-членного циклического кольца, замещенного или незамещенного 5-6-членного арильного кольца, замещенного или незамещенного 3-10-членного гетероциклического кольца, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероарильного кольца, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (III) каждый из R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из:

O-алкила, выбранного из O- $(C_1$ - $C_8)$ -алкила с линейной или разветвленной цепью, O-циклоалкила, выбранного из O- $(C_3$ - $C_7)$ -циклоалкила, O-алкилциклоалкила, выбранного из O- $(C_4$ - $C_8)$ -алкилциклоалкила, O-ацила, выбранного из сложного O-эфира и сложного O-тиоэфира, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенные кислородом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

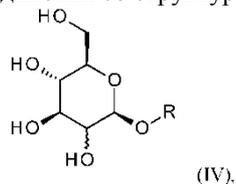
замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного

ного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (IV)



где R выбран из сложного ацильного эфира, сложного ацильного тиоэфира, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, алициклической системы, C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (IV) R выбран из:

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенный SH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

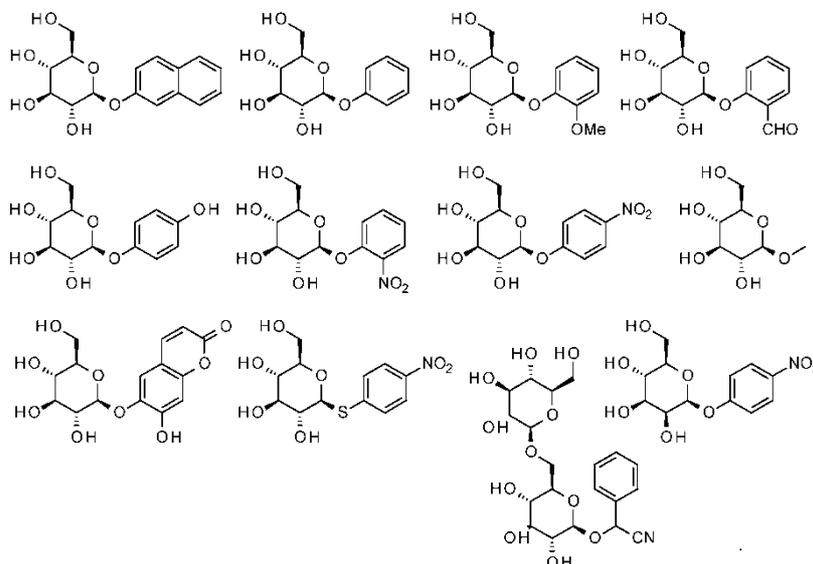
замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

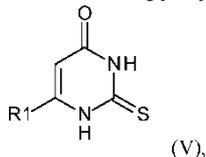
замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуридила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (IV) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (V)



R_1 выбран из H, OH, O-алкила, O-циклоалкила, O-алкилциклоалкила, O-ацила, S-алкила, S-циклоалкила, S-алкилциклоалкила, S-ацила, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (V) R_1 выбран из:

O-алкила, выбранного из O-(C_1 - C_8)алкилов с линейной или разветвленной цепью, O-циклоалкила, выбранного из O-(C_3 - C_7)циклоалкилов, O-алкилциклоалкила, выбранного из O-(C_4 - C_8)алкилциклоалкилов, O-ацила, выбранного из сложного O-эфира и сложного O-тиоэфира, S-алкила, выбранного из S-(C_1 - C_8)алкила с линейной или разветвленной цепью, S-циклоалкила, выбранного из S-(C_3 - C_7)циклоалкилов, S-алкилциклоалкила, выбранного из S-(C_4 - C_8)алкилциклоалкилов, S-ацила, выбранного из сложного S-эфира и сложного S-тиоэфира, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гете-

розамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного ОН, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного О-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного ОН, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного О-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

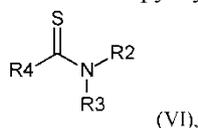
замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного триазолила,

замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (VI)



каждый из R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из:

H, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (VI) каждый из R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из:

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного ОН, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного О-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного ОН, C₁-C₁₀-алкенила с линей-

ной или разветвленной цепью, замещенного О-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного О-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

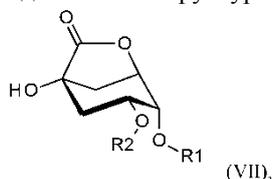
замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (VII)



где каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из:

H, СО-алкила, СО-циклоалкила, СО-алкилциклоалкила,

замещенного или незамещенного СО-арила, выбранного из СО-фенила, СО-замещенного фенила, СО-нафтила, замещенного СО-нафтила,

замещенного или незамещенного СО-алкиларила, выбранного из СО-алкилфенила, СО-алкилзамещенного фенила, СО-алкилнафтила, СО-алкилзамещенного нафтила, замещенного или незамещенного СО-алкениларила, выбранного из СО-алкенилфенила, СО-алкенил-замещенного фенила, СО-алкенилнафтила, СО-алкенил-замещенного нафтила, СО-циннамоила, СО-кумароила, СО-каффеоила и СО-ферулоила; и

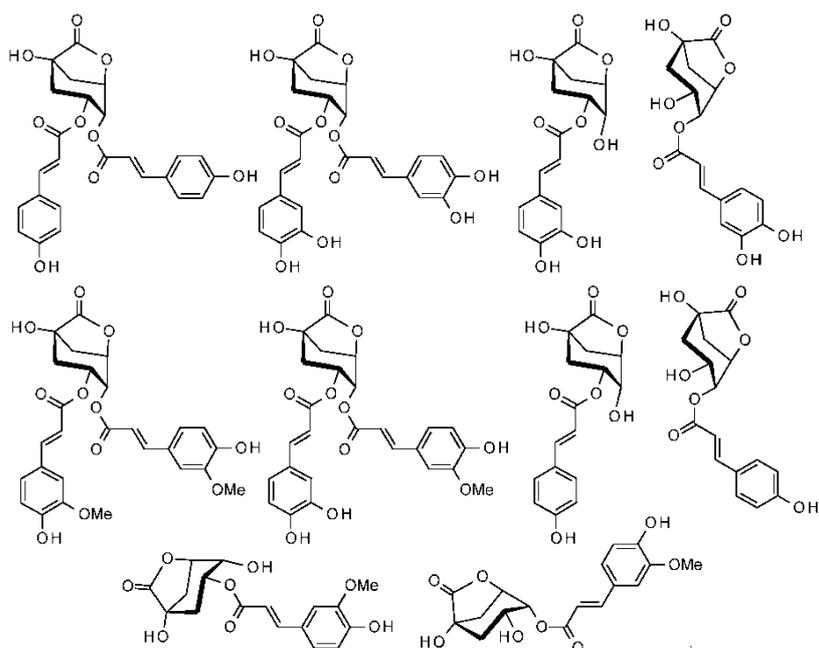
при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (VII) R₁ и R₂ независимо выбраны из:

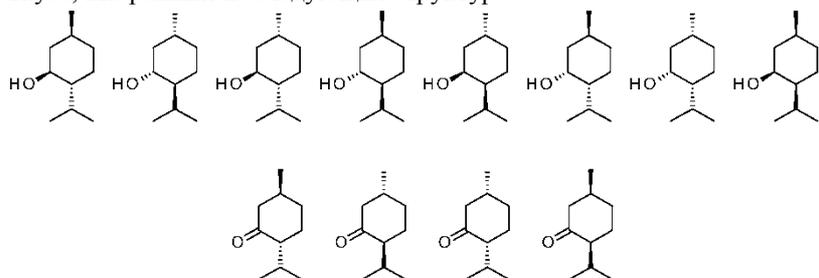
СО-алкила, выбранного из СО-(C₁-C₈)алкила с линейной или разветвленной цепью, СО-циклоалкила, выбранного из СО-(C₃-C₇)циклоалкила, и

СО-алкилциклоалкила, выбранного из СО-(C₄-C₈)алкилциклоалкила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (VII) выбрано из следующих структур:

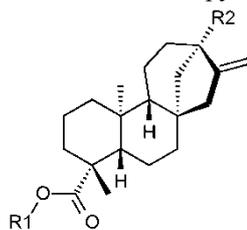


Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (VIII)

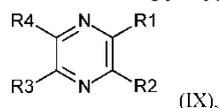


(VIII),

где R_1 и R_2 независимо выбраны из H, бета-Glc, бета-Glc-бета-Glc(2->1), бета-Glc[бета-Glc(3->1)]-бета-Glc(2->1), бета-Glc-альфа-Rha(2->1), бета-Glc[бета-Glc(3->1)]-альфа-Rha(2->1), бета-Glc[бета-Glc(3->1)]-альфа-Xyl(2->1), где Glc представляет собой глюкозу, Rha представляет собой рамнозу и Xyl представляет собой ксилозу; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (IX)



(IX),

каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из:

H, OH, O-алкила, O-циклоалкила, O-алкилциклоалкила, O-ацила, ацила, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила,

C₃-C₉-алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины,

замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила; или

R₂ и R₃ или R₃ и R₄ объединены с образованием:

замещенного или незамещенного 3-10-членного циклического кольца, замещенного или незамещенного 5-6-членного арильного кольца, замещенного или незамещенного 3-10-членного гетероциклического кольца, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероарильного кольца, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (IX) R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбраны из:

O-алкила, выбранного из O-(C₁-C₈)алкила с линейной или разветвленной цепью,

O-циклоалкила, выбранного из O-(C₃-C₇)циклоалкила,

O-алкилциклоалкила, выбранного из O-(C₄-C₈)алкилциклоалкила,

O-ацила, выбранного из сложного O-эфира и сложного O-тиоэфира,

ацила, выбранного из карбоновой кислоты, альдегида, кетона, сложного эфира и сложного тиоэфира,

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

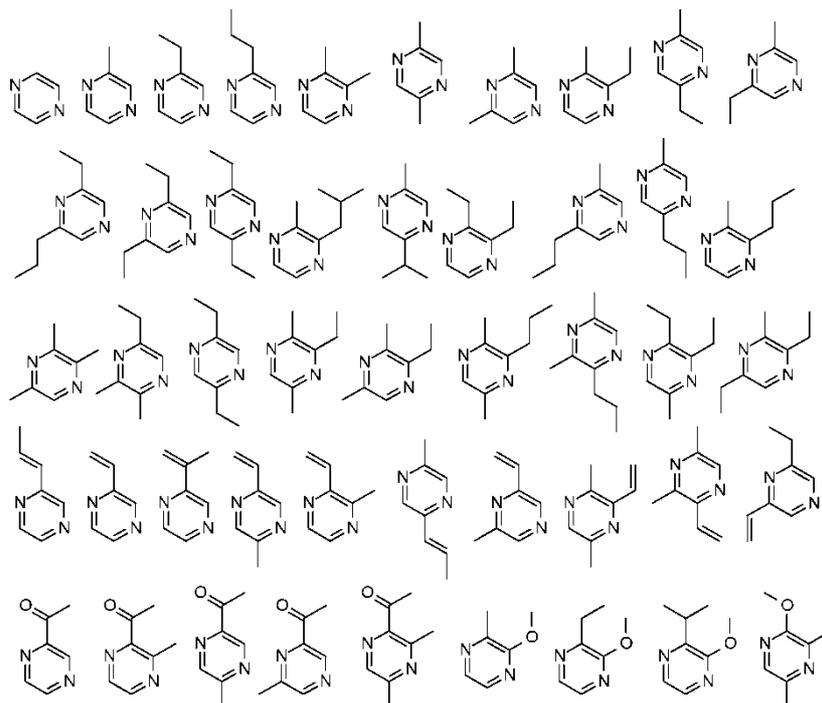
замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

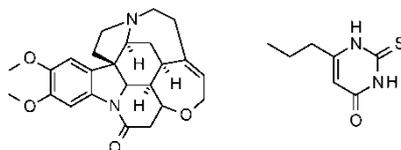
замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (IX) выбрано из следующих

структур:

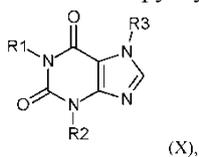


Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

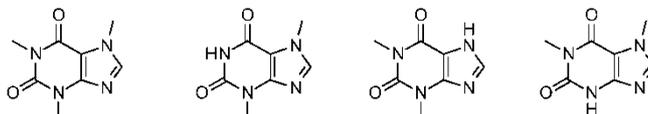
Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (X)



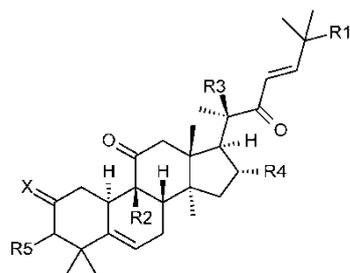
где R₁, R₂ и R₃ независимо выбраны из H, C₁-C₈-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкила и C₄-C₈-алкилциклоалкила; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (X) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XI)



(XI).

где каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбран из H, OH, O-алкила, O-циклоалкила, O-алкилциклоалкила, O-ацила, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила;

X выбран из O, S, NH и NR, где R представляет собой C_1 - C_{10} -алкил с линейной или разветвленной цепью; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XI) каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбран из:

O-алкила, выбранного из O-(C_1 - C_8)алкила с линейной или разветвленной цепью, O-циклоалкила, выбранного из O-(C_3 - C_7)циклоалкила, O-алкилциклоалкила, выбранного из O-(C_4 - C_8)алкилциклоалкила, O-ацила, выбранного из сложного O-эфира и сложного O-тиоэфира, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

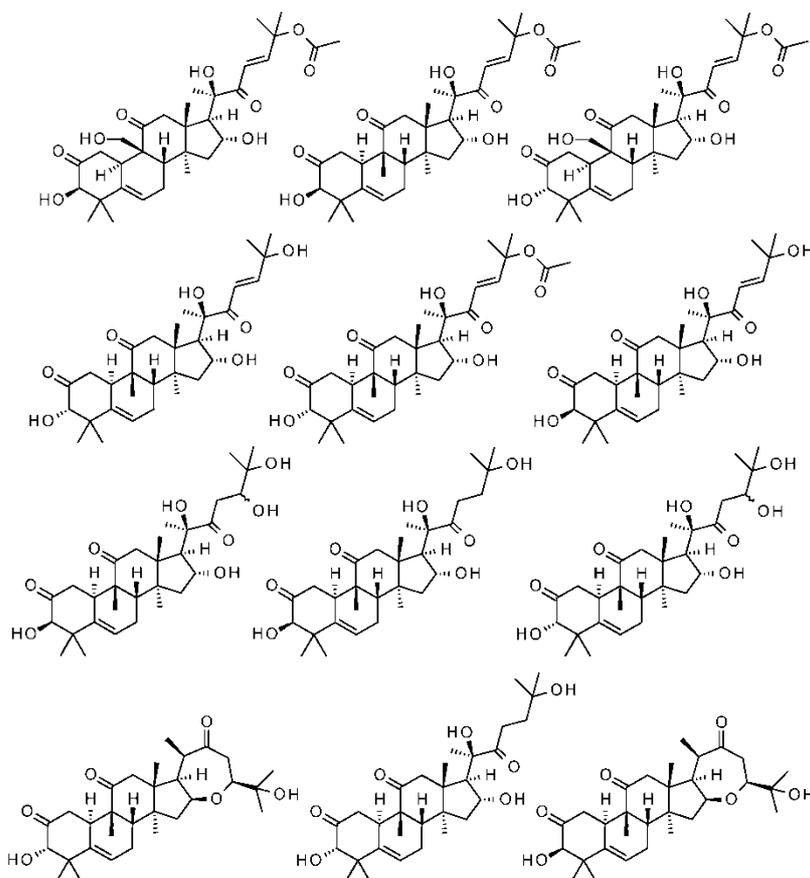
замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пиррола, замещенного или незамещенного оксазола, замещенного или незамещенного изоксазола, замещенного или незамещенного тиазола, замещенного или незамещенного диазола, замещенного или незамещенного пиразола, замещенного или незамещенного триазола, и

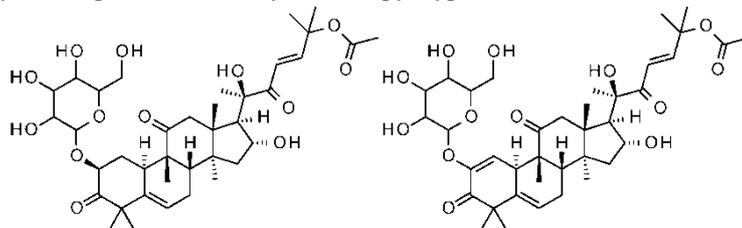
замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуридила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила; и

R выбран из C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения с формулой (XI) выбрано из следующих структур:

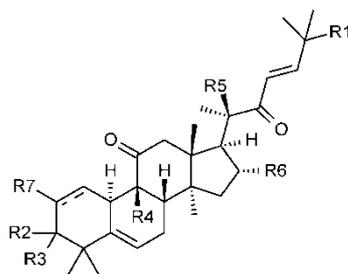


Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XII)



(XII).

где каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо выбран из:

H, OH, O-алкила, O-циклоалкила, O-алкилциклоалкила, O-ацила, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота находится в форме амида, карбамата или мочевины,

замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила;

при условии что, если один из R_1 или R_2 замещен, другой должен представлять собой водород, или R_1 и R_2 объединены с образованием карбонильной (C=O) группы, тиокарбонильной (C=S) группы, имино (C=NH) группы или замещенной имино (C=NR) группы; и

где связь, примыкающая к R_7 , может представлять собой простую C-C-связь или двойную C=C-связь;

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XII) каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо выбран из:

O-алкила, выбранного из O-(C_1 - C_8)алкила с линейной или разветвленной цепью, O-циклоалкила, выбранного из O-(C_3 - C_7)циклоалкила, O-алкилциклоалкила, выбранного из O-(C_4 - C_8)алкилциклоалкила, O-ацила, выбранного из сложного O-эфира и сложного O-тиоэфира, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

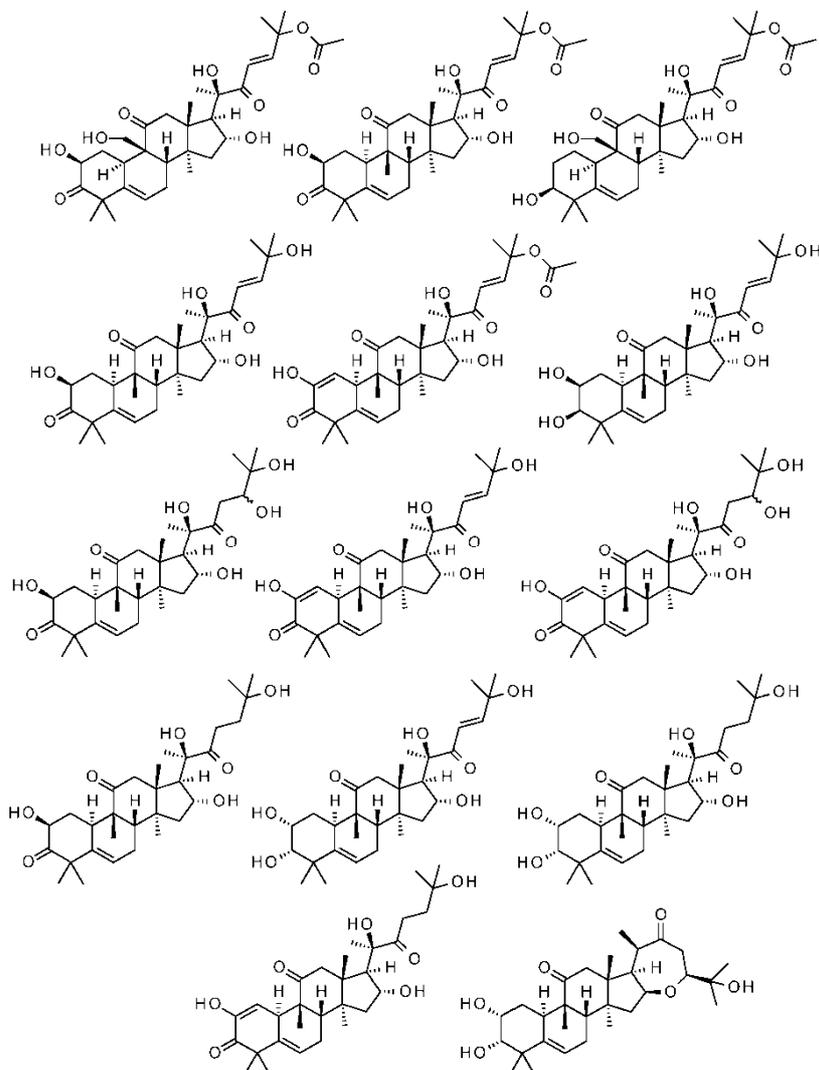
замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного

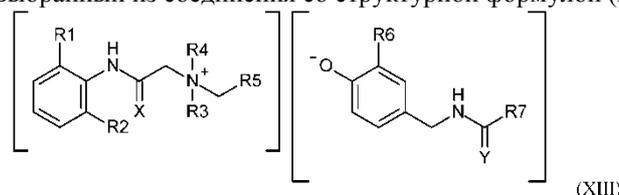
ного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуридила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XII) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XIII)



где каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из H, C₁-C₈-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкила и C₄-C₈-алкилциклоалкила;

X и Y независимо выбраны из O и S;

каждый из R₃, R₄ и R₅ независимо выбран из C₁-C₈-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкила, C₄-C₈-алкилциклоалкила и замещенного или незамещенного арила;

R₆ выбран из H, OH, O-циклоалкила и O-алкилциклоалкила;

R₇ выбран из C₇-C₁₂-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₇-C₁₂-алкенила с линейной или разветвленной цепью и C₇-C₁₂-алкинила с линейной или разветвленной цепью; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XIII)

каждый из R_3 , R_4 и R_5 независимо выбран из замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила;

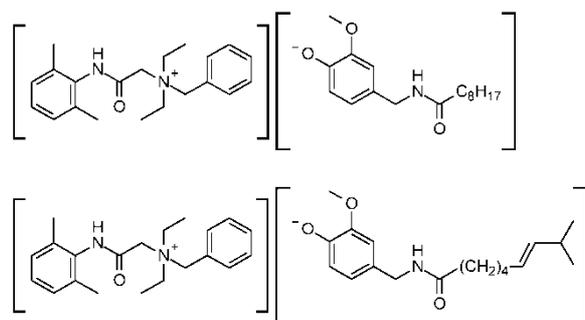
R_6 выбран из:

О-алкила, выбранного из О-(C_1 - C_8)алкила с линейной или разветвленной цепью,

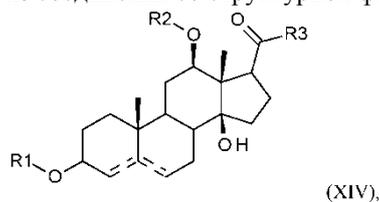
О-циклоалкила, выбранного из О-(C_3 - C_7)циклоалкила, и

О-алкилциклоалкила, выбранного из О-(C_4 - C_8)алкилциклоалкила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XIII) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XIV)



где R_1 выбран из H, 6-дезоксигликоидного остатка, полимера 2-20 6-дезоксигликоидных остатков, 2,6-дидезоксигликоидного остатка, полимера 2-20 2,6-дидезоксигликоидных остатков, остатка глюкозы, полимера 2-20 остатков глюкозы и полимера из 2-20 субъединиц, состоящего из комбинации 6-дезоксигликоидных остатков, 2,6-дидезоксигликоидных остатков и остатков глюкозы;

R_2 выбран из H, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила, тиглоила, замещенного или незамещенного ароила и алкоила; и

R_3 выбран из C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N; и

где пунктирными линиями обозначено необязательное присутствие либо двойной связи C_4 - C_5 , либо двойной связи C_5 - C_6 ; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XIV)

R_2 выбран из:

C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

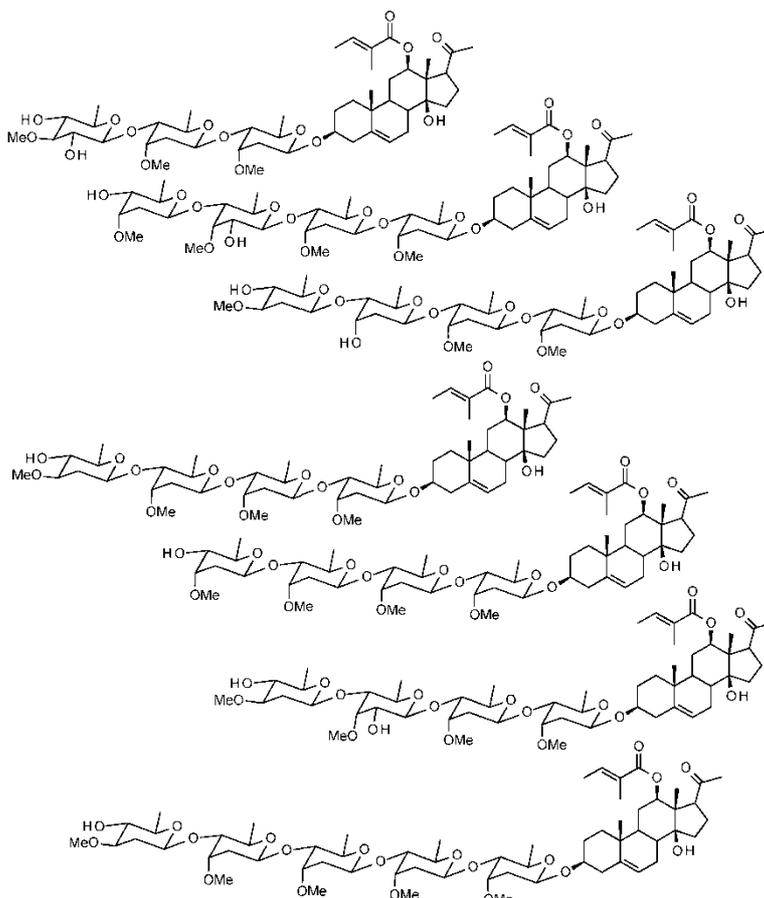
замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

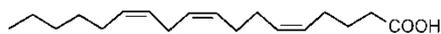
замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила, замещенного или незамещенного ароила, выбранного из замещенного или незамещенного бензоила; и

R_3 выбран из C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом.

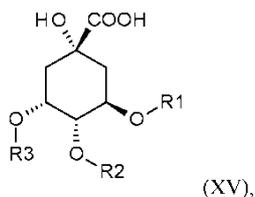
Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XIV) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит пиноленовая кислота, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации пиноленовая кислота представляет собой



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XV)



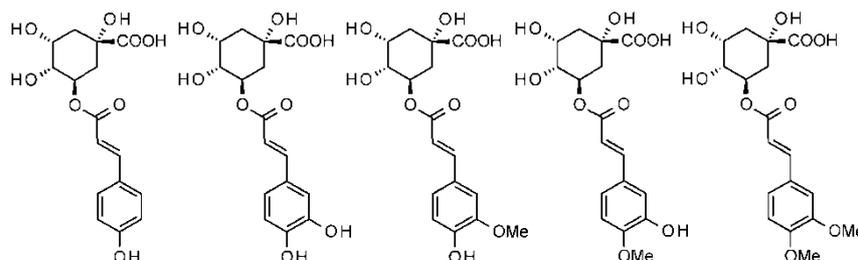
где R_1 , R_2 и R_3 независимо выбраны из:

H, СО-алкила, СО-циклоалкила, СО-алкилциклоалкила, замещенного или незамещенного СО-арила, выбранного из СО-фенила, СО-замещенного фенила, СО-нафтила, замещенного СО-нафтила, замещенного или незамещенного СО-алкиларила, выбранного из СО-алкилфенила, СО-алкилзамещенного фенила, СО-алкилнафтила, СО-алкилзамещенного нафтила, и замещенного или незамещенного СО-алкениларила, выбранного из СО-алкенилфенила, СО-алкенил-замещенного фенила, СО-алкенилнафтила, СО-алкенил-замещенного нафтила, СО-циннамоила, СО-кумароила, СО-каффеоила и СО-ферулоила; и

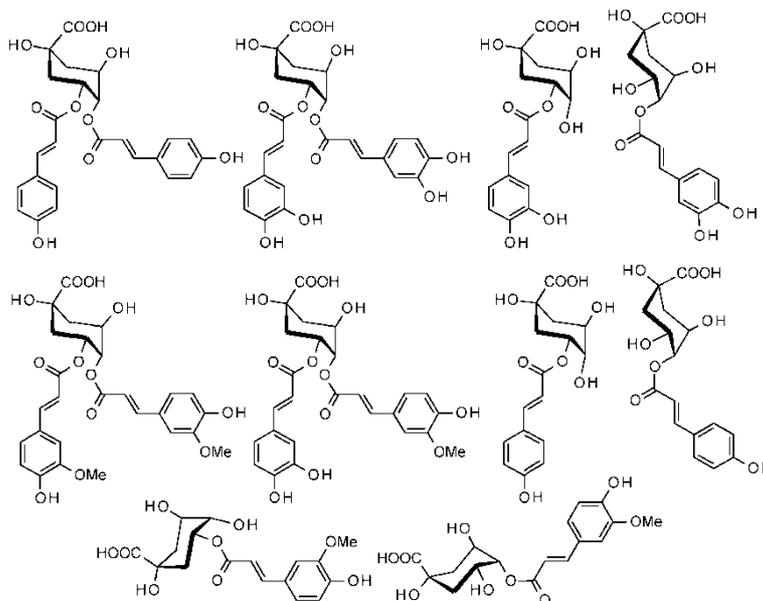
при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XV) R_1 , R_2 и R_3 независимо выбраны из СО-алкила, выбранного из СО-(C_1 - C_8)алкила с линейной или разветвленной цепью, СО-циклоалкила, выбранного из СО-(C_3 - C_7)циклоалкила, и СО-алкилциклоалкила, выбранного из СО-(C_4 - C_8)алкилциклоалкила.

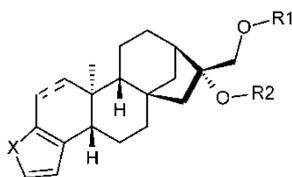
Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XV) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации соединение с формулой (XV) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XVI)



(XVI),

где X выбран из O, S, NH и NR, где R представляет собой C_1 - C_{10} -алкил с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкил или СО-алкил; каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из:

H, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила;

СО-алкила, СО-циклоалкила, СО-алкилциклоалкила, замещенного или незамещенного СО-арила, выбранного из СО-фенила, СО-замещенного фенила, СО-нафтила, замещенного СО-нафтила, замещенного или незамещенного СО-алкиларила, выбранного из СО-алкилфенила, СО-алкилзамещенного фенила, СО-алкилнафтила, СО-алкилзамещенного нафтила, и

замещенного или незамещенного СО-алкениларила, выбранного из СО-алкенилфенила, СО-алкенил-замещенного фенила, СО-алкенилнафтила, СО-алкенил-замещенного нафтила, СО-циннамоила, СО-кумароила, СО-каффеоила и СО-ферулоила; и

где связь, примыкающая к гетероциклическому кольцу, представляет собой простую или двойную связь; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XVI)

R выбран из СО-алкила, выбранного из СО- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью; каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из:

C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пирозолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпирозолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила,

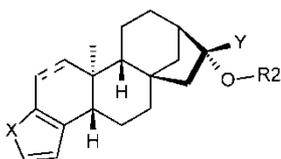
СО-алкила, выбранного из СО- (C_1-C_{22}) алкила с линейной или разветвленной цепью,

СО-алкенила, выбранного из СО- (C_1-C_{22}) алкенила с линейной или разветвленной цепью,

СО-циклоалкила, выбранного из СО- (C_3-C_7) циклоалкила, и

СО-алкилциклоалкила, выбранного из СО- (C_4-C_8) алкилциклоалкила.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XVII)



(XVII),

где X выбран из O, S, NH и NR, где R представляет собой C₁-C₁₀-алкил с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₁₀-алкилциклоалкил или СО-алкил; и

Y выбран из СНО, СООН и СООZ, где Z представляет собой C₁-C₁₀-алкил с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₁₀-алкилциклоалкил или СО-алкил;

R₂ выбран из:

H, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила;

СО-алкила, СО-циклоалкила, СО-алкилциклоалкила, замещенного или незамещенного СО-арила, выбранного из СО-фенила, СО-замещенного фенила, СО-нафтила, замещенного СО-нафтила, замещенного или незамещенного СО-алкиларила, выбранного из СО-алкилфенила, СО-алкилзамещенного фенила, СО-алкилнафтила, СО-алкилзамещенного нафтила, и замещенного или незамещенного СО-алкениларила, выбранного из СО-алкенилфенила, СО-алкенил-замещенного фенила, СО-алкенилнафтила, СО-алкенил-замещенного нафтила, СО-циннамоила, СО-кумароила, СО-каффеоила и СО-ферулоила; и

где связь, примыкающая к гетероциклическому кольцу, представляет собой простую или двойную связь; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XVII)

R выбран из СО-алкила, выбранного из СО-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью;

Z выбран из СО-алкила, выбранного из СО-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью;

R₂ выбран из:

C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного ОН, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного О-алкилом, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

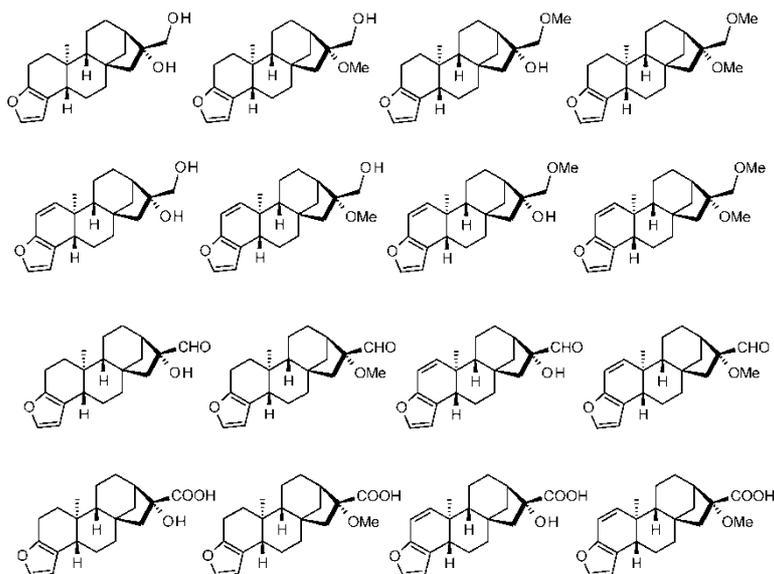
замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

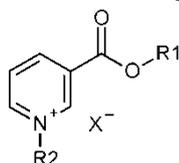
замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила, СО-алкила, выбранного из СО-(C₁-C₂₂)алкила с линейной или разветвленной цепью, СО-алкенила, выбранного из СО-(C₁-C₂₂)алкенила с линейной или разветвленной цепью, СО-циклоалкила, выбранного из СО-(C₃-C₇)циклоалкила, и СО-алкилциклоалкила, выбранного из СО-(C₄-C₈)алкилциклоалкила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения с формулой (XVI) или формулой (XVII) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XVII)



(XVIII),

где X представляет собой органический или неорганический анион или

X представляет собой внутренний цвиттерин, если R₁ представляет собой H;

R₁ выбран из H, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила; CO-алкила, CO-циклоалкила, CO-алкилциклоалкила, замещенного или незамещенного CO-арил, замещенного или незамещенного CO-алкиларил и замещенного или незамещенного CO-алкениларила; и

R₂ выбран из C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XVIII)

X выбран из:

F, Cl, Br ацетата или сульфата;

R₁ выбран из:

C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

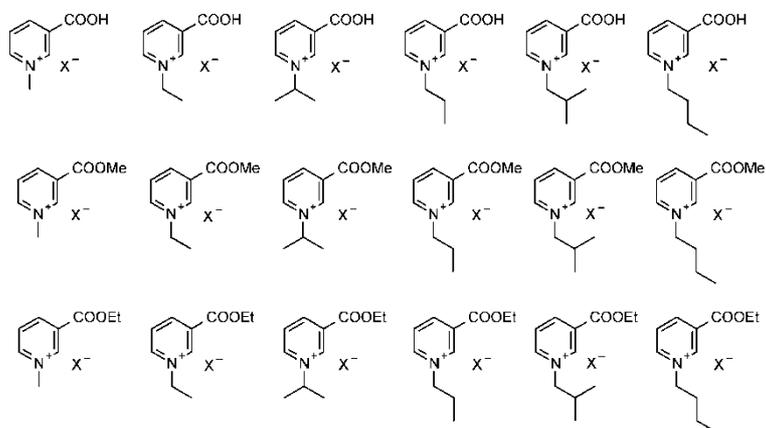
замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиафенила, заме-

щенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного тиазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

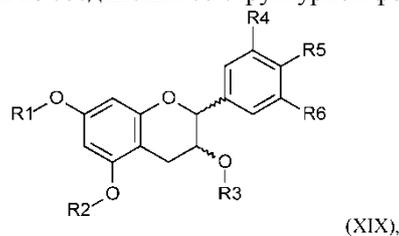
замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила; и

R_2 выбран из C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{20} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения с формулой (XVIII) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XIX):



где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из:

H, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила, CO-алкила, CO-алкенила, CO-циклоалкила, CO-алкилциклоалкила,

замещенного или незамещенного CO-арила, выбранного из CO-фенила, CO-замещенного фенила, CO-нафтила, замещенного CO-нафтила,

замещенного или незамещенного CO-алкиларила, выбранного из CO-алкилфенила, CO-алкилзамещенного фенила, CO-алкилнафтила, CO-алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного CO-алкениларила, выбранного из CO-алкенилфенила, CO-алкенил-замещенного фенила, CO-алкенилнафтила, CO-алкенил-замещенного нафтила, CO-циннамоила, CO-кумароила, CO-каффеоила и CO-ферулоила; и

каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из:

H, OH, O- $(C_1$ - $C_{10})$ алкила с линейной или разветвленной цепью, O- $(C_3$ - $C_7)$ циклоалкила, O- $(C_2$ - $C_6)$ гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

O-(C₄-C₁₀)алкилциклоалкила, O-(C₃-C₉)алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, O-CO-алкила, O-CO-алкенила, O-CO-циклоалкила, O-CO-алкилциклоалкила, O-CO-алкилциклоалкила,

замещенного или незамещенного O-CO-арила, выбранного из O-CO-фенила, O-CO-замещенного фенила, O-CO-нафтила, замещенного O-CO-нафтила,

замещенного или незамещенного O-CO-алкиларила, выбранного из O-CO-алкилфенила, O-CO-алкилзамещенного фенила, O-CO-алкилнафтила, O-CO-алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного O-CO-алкениларила, выбранного из O-CO-алкенилфенила, O-CO-алкенил-замещенного фенила, O-CO-алкенилнафтила, O-CO-алкенил-замещенного нафтила, O-CO-циннамоила, O-CO-кумароила, O-CO-каффеоила и O-CO-ферулоила; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XIX) каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из:

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пиррола, замещенного или незамещенного оксазола, замещенного или незамещенного изоксазола, замещенного или незамещенного тиазола, замещенного или незамещенного диазола, замещенного или незамещенного пирозола, замещенного или незамещенного триазола и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпиррола, замещенного или незамещенного алкилоксазола, замещенного или незамещенного алкилизоксазола, замещенного или незамещенного алкилдиазола, замещенного или незамещенного алкилпирозола и замещенного или незамещенного алкилтриазола,

CO-алкила, выбранного из CO-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью,

CO-алкенила, выбранного из CO-(C₁-C₁₀)алкенила с линейной или разветвленной цепью,

CO-циклоалкила, выбранного из CO-(C₃-C₇)циклоалкила, и

CO-алкилциклоалкила, выбранного из CO-(C₄-C₈)алкилциклоалкила; и

каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из:

O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH₂, O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

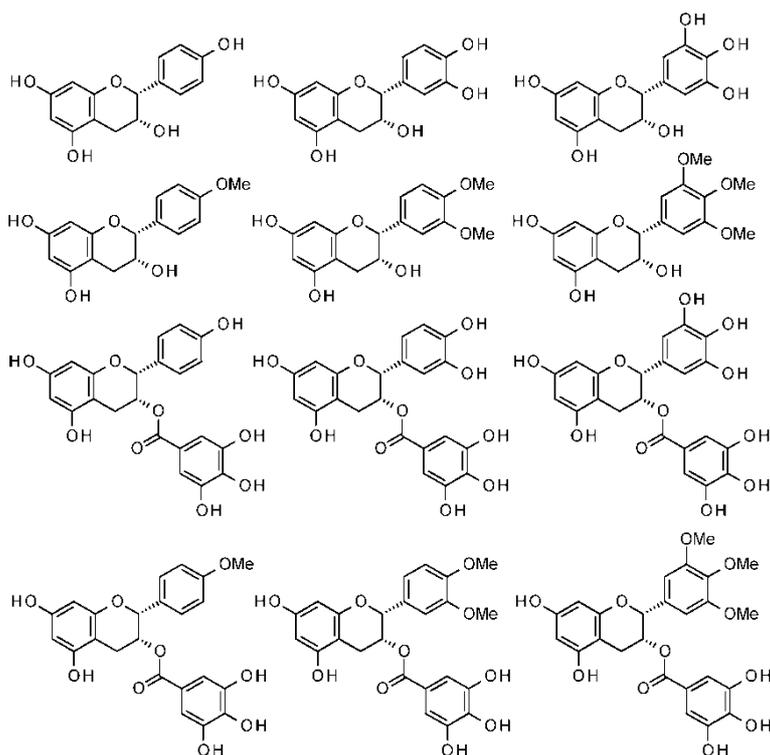
O-CO-алкила, выбранного из O-CO-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью,

O-CO-алкенила, выбранного из O-CO-(C₁-C₁₀)алкенила с линейной или разветвленной цепью,

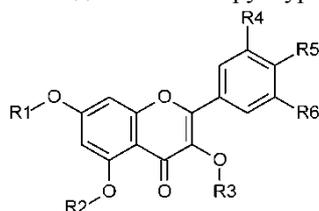
O-CO-циклоалкила, выбранного из O-CO-(C₃-C₇)циклоалкила, и

O-CO-алкилциклоалкила, выбранного из O-CO-(C₄-C₈)алкилциклоалкила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XIX) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XX)



(XX),

где R_1 , R_2 и R_3 независимо выбраны из:

H, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила,

CO-алкила, CO-алкенила, CO-циклоалкила, CO-алкилциклоалкила,

замещенного или незамещенного CO-арила, выбранного из CO-фенила, CO-замещенного фенила, CO-нафтила, замещенного CO-нафтила,

замещенного или незамещенного CO-алкиларила, выбранного из CO-алкилфенила, CO-алкилзамещенного фенила, CO-алкилнафтила, CO-алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного CO-алкениларила, выбранного из CO-алкенилфенила, CO-алкенил-замещенного фенила, CO-алкенилнафтила, CO-алкенил-замещенного нафтила, CO-циннамоила, CO-кумароила, CO-каффеоила и CO-ферулоила; и

R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из:

H, OH, O- $(C_1$ - $C_{10})$ алкила с линейной или разветвленной цепью, O- $(C_3$ - $C_7)$ циклоалкила, O- $(C_2$ - $C_6)$ гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, O- $(C_4$ - $C_{10})$ алкилциклоалкила, O- $(C_3$ - $C_9)$ алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, O-CO-алкила, O-CO-алкенила, O-CO-циклоалкила, O-CO-алкилциклоалкила, O-CO-алкилциклоалкила,

замещенного или незамещенного O-CO-арила, выбранного из O-CO-фенила, O-CO-замещенного фенила, O-CO-нафтила, замещенного O-CO-нафтила,

замещенного или незамещенного O-CO-алкиларила, выбранного из O-CO-алкилфенила, O-CO-алкилзамещенного фенила, O-CO-алкилнафтила, O-CO-алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного O-CO-алкениларила, выбранного из O-CO-алкенилфенил, O-CO-алкенил-замещенного фенила, O-CO-алкенилнафтила, O-CO-алкенил-замещенного нафтила,

О-СО-циннамоила, О-СО-кумароила, О-СО-каффеоила и О-СО-ферулоила; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XX) каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из:

C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного ОН, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного О-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила,

замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пиррола, замещенного или незамещенного оксазола, замещенного или незамещенного изоксазола, замещенного или незамещенного тиазола, замещенного или незамещенного диазола, замещенного или незамещенного пиразола, замещенного или незамещенного триазола, и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпиррола, замещенного или незамещенного алкилоксазола, замещенного или незамещенного алкилизоксазола, замещенного или незамещенного алкилдиазола, замещенного или незамещенного алкилпиразола и замещенного или незамещенного алкилтриазола,

СО-алкила, выбранного из СО-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью,

СО-алкенила, выбранного из СО-(C_1 - C_{10})алкенила с линейной или разветвленной цепью,

СО-циклоалкила, выбранного из СО-(C_3 - C_7)циклоалкила, и

СО-алкилциклоалкила, выбранного из СО-(C_4 - C_8)алкилциклоалкила; и

каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из:

О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного ОН, О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного О-алкилом, О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , О-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

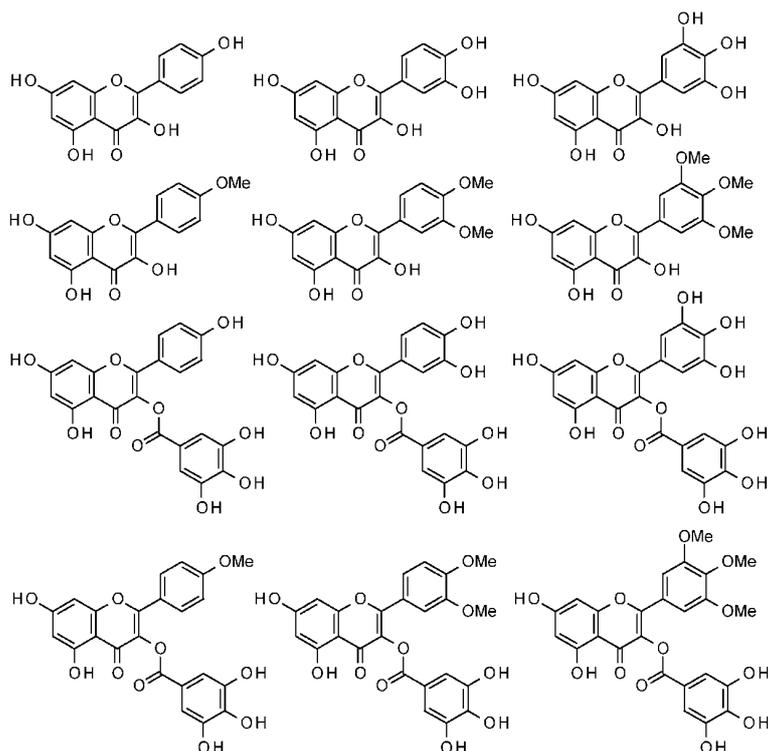
О-СО-алкила, выбранного из О-СО-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью,

О-СО-алкенила, выбранного из О-СО-(C_1 - C_{10})алкенила с линейной или разветвленной цепью,

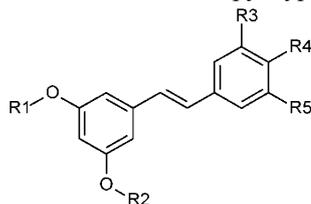
О-СО-циклоалкила, выбранного из О-СО-(C_3 - C_7)циклоалкила, и

О-СО-алкилциклоалкила, выбранного из О-СО-(C_4 - C_8)алкилциклоалкила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XX) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XXI)



(XXI).

где R_1 и R_2 независимо выбраны из:

H, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного алкиларила, замещенного или незамещенного гетероарила и замещенного или незамещенного алкилгетероарила, СО-алкила, СО-алкенила, СО-циклоалкила, СО-алкилциклоалкила,

замещенного или незамещенного СО-арила, выбранного из СО-фенила, СО-замещенного фенила, СО-нафтила, замещенного СО-нафтила,

замещенного или незамещенного СО-алкиларила, выбранного из СО-алкилфенила, СО-алкилзамещенного фенила, СО-алкилнафтила, СО-алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного СО-алкениларила, выбранного из СО-алкенилфенила, СО-алкенил-замещенного фенила, СО-алкенилнафтила, СО-алкенил-замещенного нафтила, СО-циннамоила, СО-кумароила, СО-каффеоила и СО-ферулоила; и

R_3 , R_4 и R_5 независимо выбраны из:

H, OH, O-(C_1 - C_{10})алкила с линейной или разветвленной цепью, O-(C_3 - C_7)циклоалкила, O-(C_2 - C_6)гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, O-(C_4 - C_{10})алкилциклоалкила, O-(C_3 - C_9)алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, O-СО-алкила, O-СО-алкенила, O-СО-циклоалкила, O-СО-алкилциклоалкила,

замещенного или незамещенного O-СО-арила, выбранного из O-СО-фенила, O-СО-замещенного фенила, O-СО-нафтила, замещенного O-СО-нафтила,

замещенного или незамещенного O-СО-алкиларила, выбранного из O-СО-алкилфенила, O-СО-алкилзамещенного фенила, O-СО-алкилнафтила, O-СО-алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного O-СО-алкениларила, выбранного из O-СО-алкенилфенил, O-СО-алкенил-замещенного фенила, O-СО-алкенилнафтила, O-СО-алкенил-замещенного нафтила, O-СО-циннамоила, O-СО-кумароила, O-СО-каффеоила и O-СО-ферулоила; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации для соединения с формулой (XXI) каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из:

C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

замещенного или незамещенного арила, выбранного из фенила, замещенного фенила, нафтила, замещенного нафтила, замещенного или незамещенного алкиларила, выбранного из алкилфенила, алкилзамещенного фенила, алкилнафтила, алкилзамещенного нафтила,

замещенного или незамещенного гетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного фуранила, замещенного или незамещенного тиофенила, замещенного или незамещенного пирролила, замещенного или незамещенного оксазолила, замещенного или незамещенного изоксазолила, замещенного или незамещенного триазолила, замещенного или незамещенного диазолила, замещенного или незамещенного пиразолила, замещенного или незамещенного триазолила, и

замещенного или незамещенного алкилгетероарила, выбранного из замещенного или незамещенного алкилпиридила, замещенного или незамещенного алкилфуранила, замещенного или незамещенного алкилтиофенила, замещенного или незамещенного алкилпирролила, замещенного или незамещенного алкилоксазолила, замещенного или незамещенного алкилизоксазолила, замещенного или незамещенного алкилдиазолила, замещенного или незамещенного алкилпиразолила и замещенного или незамещенного алкилтриазолила,

CO-алкила, выбранного из CO- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью,

CO-алкенила, выбранного из CO- (C_1-C_{10}) алкенила с линейной или разветвленной цепью,

CO-циклоалкила, выбранного из CO- (C_3-C_7) циклоалкила, и

CO-алкилциклоалкила, выбранного из CO- (C_4-C_8) алкилциклоалкила; и

каждый из R_3 , R_4 и R_5 независимо выбран из:

O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кислородом, O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного кремнием, O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, гетерозамещенного серой, O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного OH, O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного O-алкилом, O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного SH, O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного S-алкилом, O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH_2 , O- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного NH-алкилом,

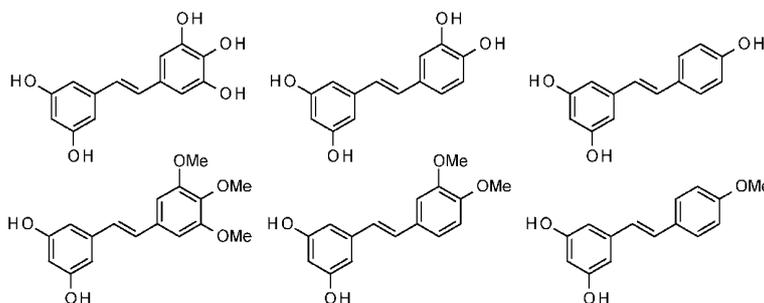
O-CO-алкила, выбранного из O-CO- (C_1-C_{10}) алкила с линейной или разветвленной цепью,

O-CO-алкенила, выбранного из O-CO- (C_1-C_{10}) алкенила с линейной или разветвленной цепью,

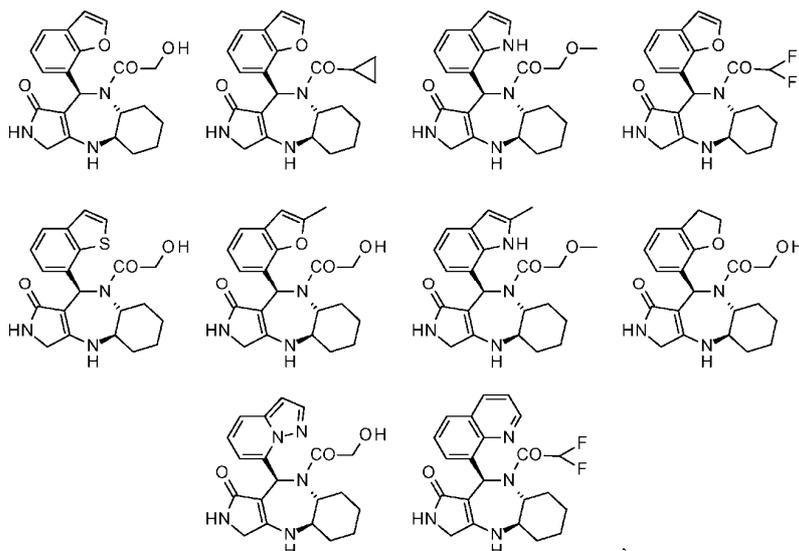
O-CO-циклоалкила, выбранного из O-CO- (C_3-C_7) циклоалкила, и

O-CO-алкилциклоалкила, выбранного из O-CO- (C_4-C_8) алкилциклоалкила.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XXI) выбран из следующих структур:

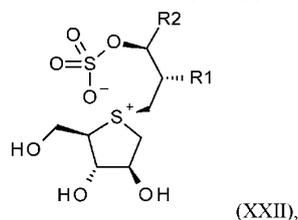


Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

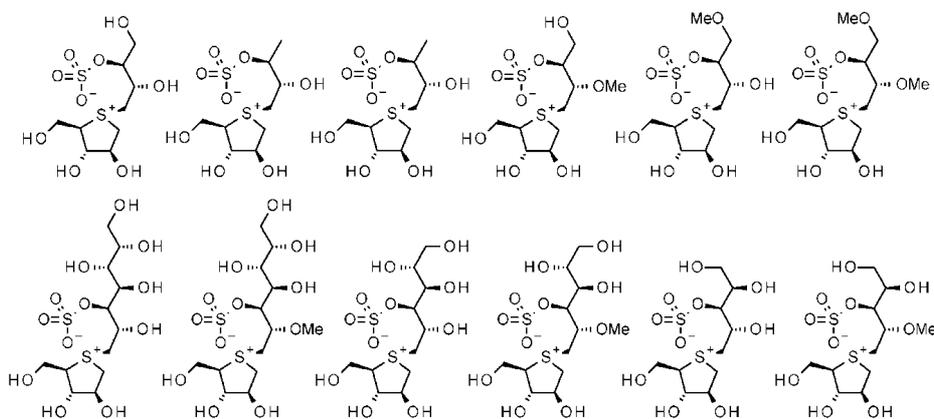
Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XXII)



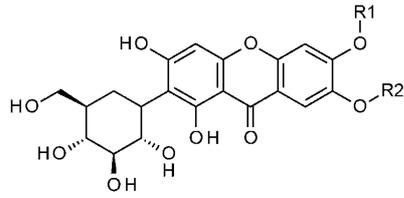
где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного O-[C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью], замещенного или незамещенного O-[C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью], замещенного или незамещенного O-[C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью]; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XXII) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XXIII)

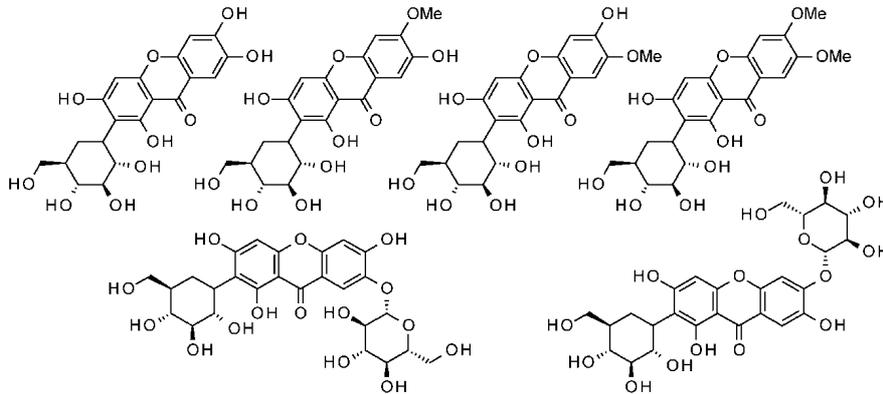


(XXIII),

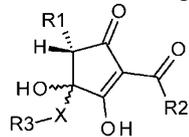
где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, альфа- или бета-глюкозила, альфа- или бета-фруктозила, альфа- или бета-маннозила, альфа- или бета-галактозила, альфа- или бета-фукозила; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения с формулой (XXIII) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XXIV)



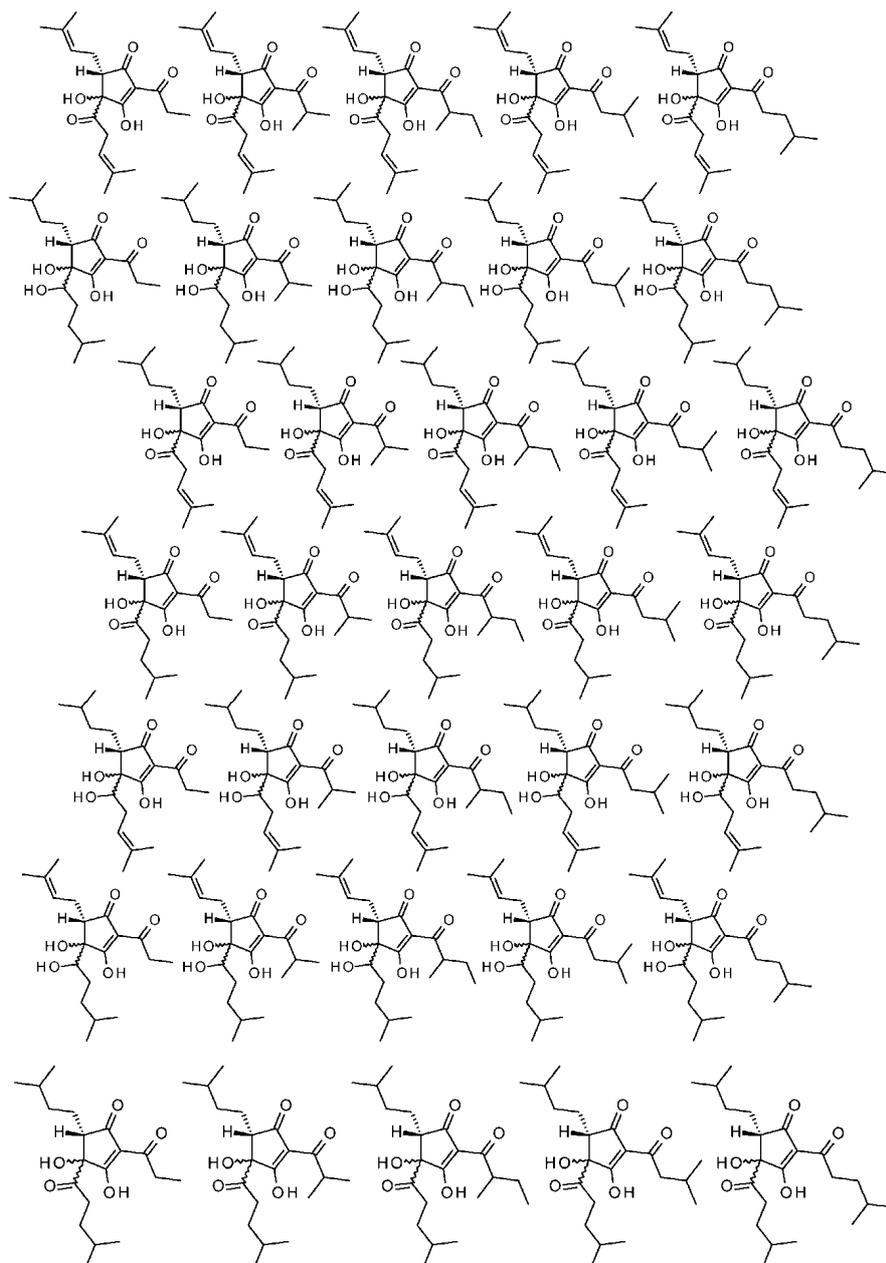
(XXIV),

где X представляет собой $C=O$ или $CHOH$;

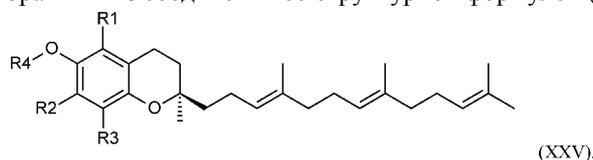
R_1 , R_2 и R_3 , каждый из независимо, выбраны из замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения с формулой (XXIV) выбрано из следующих структур:



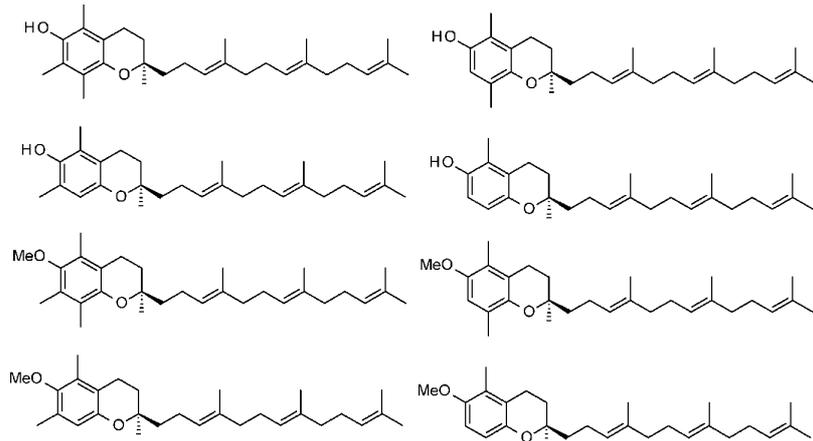
Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XXV)



где каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью; и

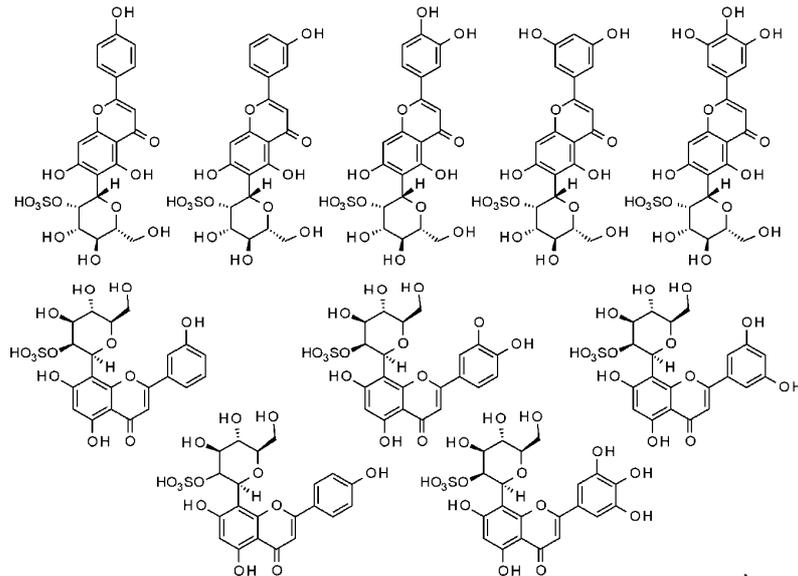
при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XXV) выбрано из следующих структур:



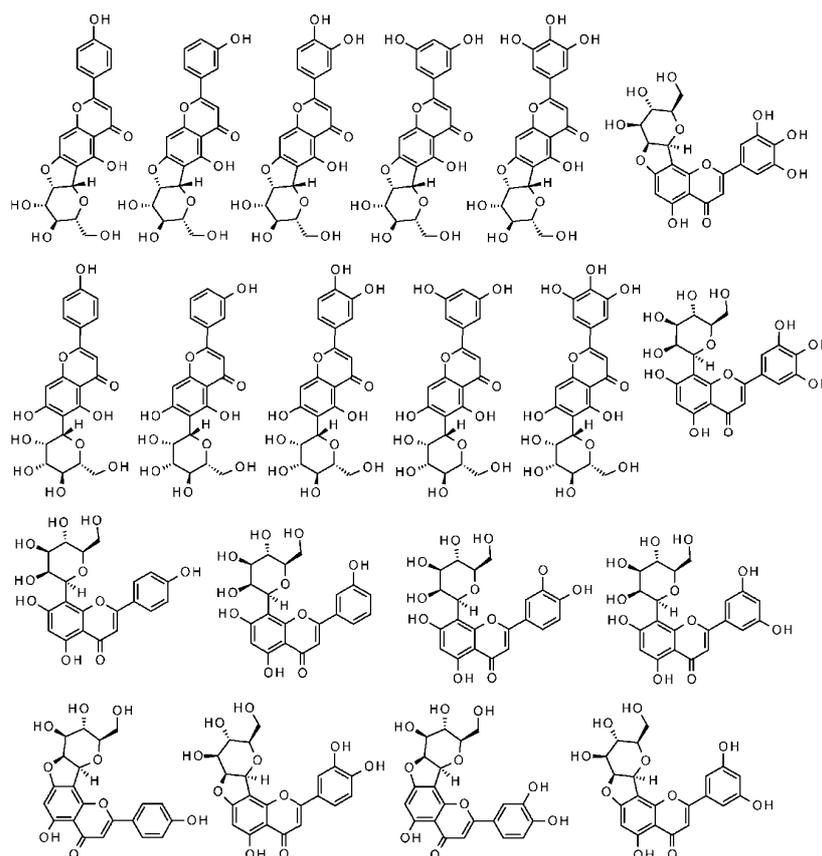
Согласно некоторым вариантам реализации композиция, содержащая соединение с формулой (XXIV), дополнительно содержит компоненты экстракта куркумы, бета-каротин, компоненты экстракта пальмы сереноа, компоненты ферментированного сока нони., L-аскорбиновую кислоту, компоненты алоэ вера, компоненты экстракта *Solatum Dulcamara*, целастрол, компоненты экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L (Guttiferae), рутин, кверцетин, компоненты экстракта гинкго билоба, базилика тонкоцветного компонента экстракта, компоненты экстракта розмарина, компоненты экстракта черники, компоненты экстракта *Withania somnifera* Dunal, компоненты экстракта родиолы, компоненты экстракта плодов лимонника, корень астрагала, кофермент Q10, коричное масло (аромат), глицерин растительного происхождения (солубилизатор) или их комбинацию.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



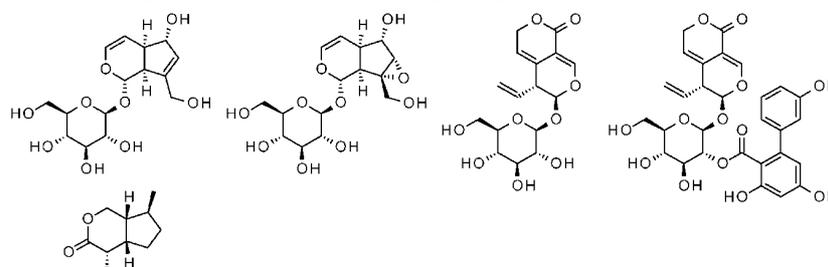
при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



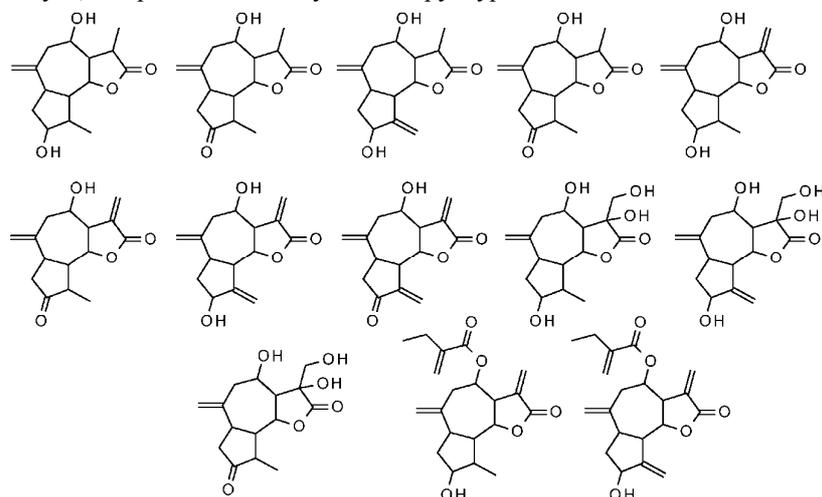
при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



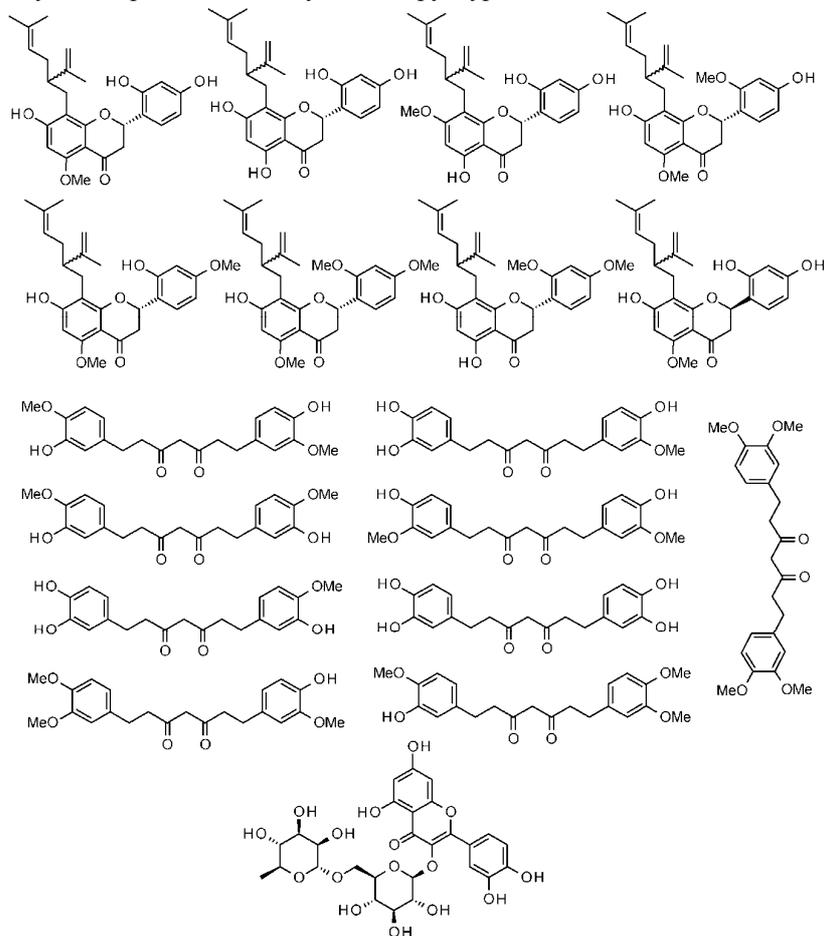
при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



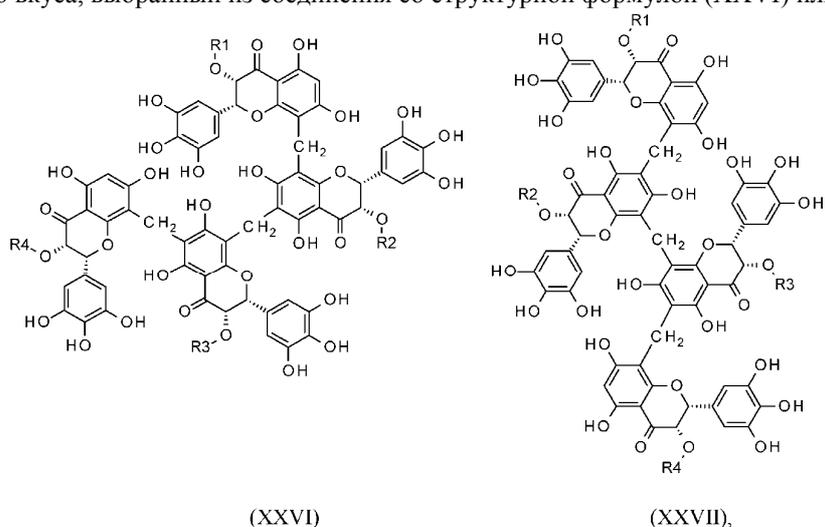
при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

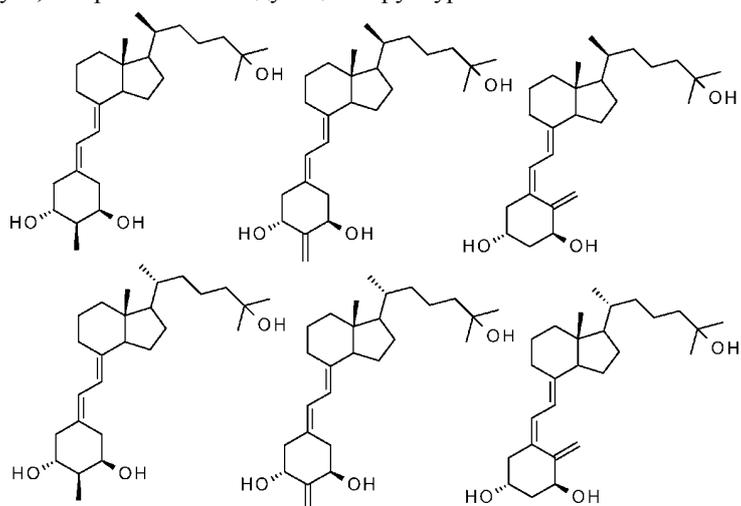
Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XXVI) или (XXVII):



где каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, $-C(O)-(C_1-C_{10}$ замещенного или незамещенного алкила с линейной или разветвленной цепью), $-C(O)$ - (замещенного или незамещенного арила), причем особенно предпочтительны сложные эфиры галловой кислоты; и

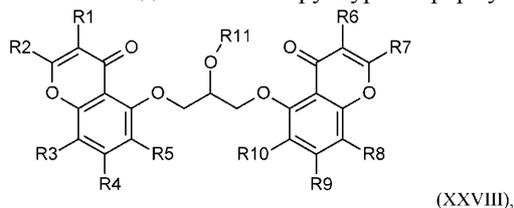
при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из следующих структур:



при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XXVIII)



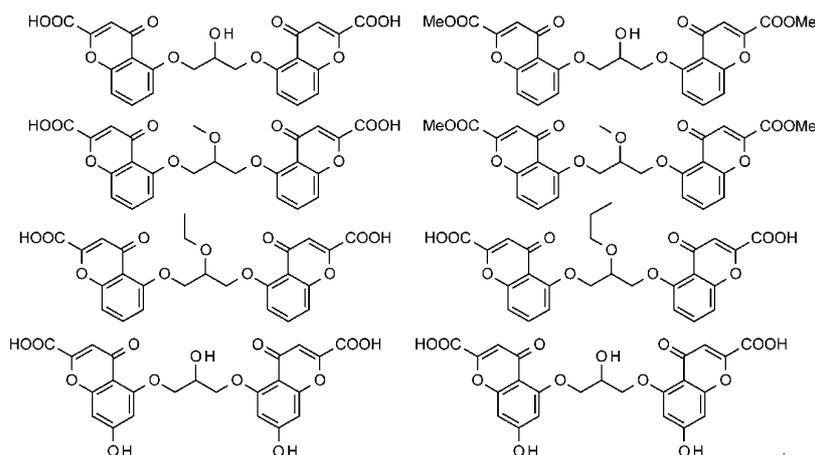
где каждый из R_1 , R_2 , R_6 и R_7 независимо выбран из H, CN, F, Cl, Br, I, OH, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, $COOH$, COO -алкила, COO -(замещенного или незамещенного арила);

каждый из R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 и R_{10} независимо выбран из H, CN, F, Cl, Br, I, OH, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, $-O$ -(замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, $COOH$, COO -алкила, COO -(замещенного или незамещенного арила)); и

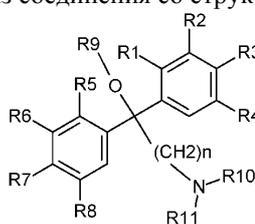
R_{11} выбран из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, $-C(O)-(C_1-C_{10})$ -замещенного или незамещенного алкила с линейной или разветвленной цепью, $-C(O)$ -(замещенного или незамещенного арила); и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XXVIII) выбрано из следующих структур:



Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из соединения со структурной формулой (XXIX)



(XXIX).

где каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из H, CN, F, Cl, Br, I, OH, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, -O-(замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, COOH, COO-алкила, COO-(замещенного или незамещенного арила);

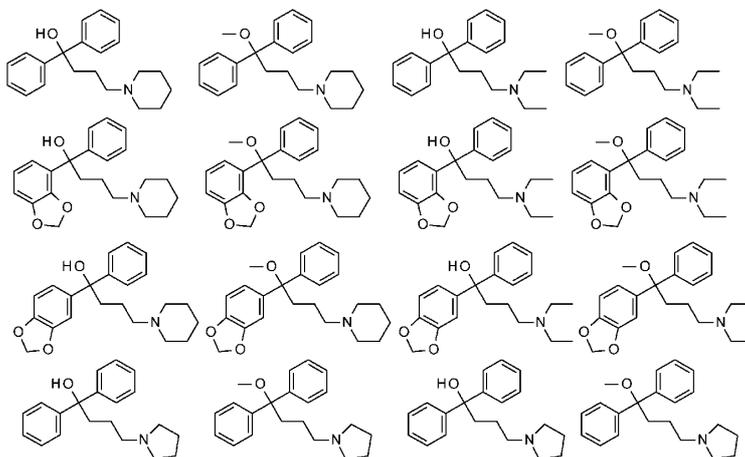
R_9 выбран из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, -C-(O)-(замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, -C-(O)-(замещенного или незамещенного арила); и

каждый из R_{10} и R_{11} независимо выбран из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью; или

R_{10} и R_{11} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный насыщенный гетероцикл, необязательно содержащий еще 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S; и

при этом указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение с формулой (XXIX) выбрано из следующих структур:



Согласно любым вариантам реализации в определенных случаях, когда лиганд рецептора горького вкуса содержит соединение с центром или центрами асимметрии, указанное соединение представляет собой рацемическую смесь, смесь диастереоизомеров, одиночный энантиомер, энантиомерный диастереомер, мезосоединение, чистый эпимер или смесь эпимеров.

Согласно любым вариантам реализации в определенных случаях, когда лиганд рецептора горького вкуса содержит соединение с одной или более двойной связью, указанное соединение представляет собой цис/транс, E/Z или геометрический изомер. Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит растительный экстракт, выбранный из группы, состоящей из горечавки (*Gentiana lutea*), левизии (*Lewisia rediviva*), цветов шафрана (*Crocus sativus*), листьев сенны (*Cassia Senna*), манны (*Fraxinus ornus*), коммифоры (*Commiphora molmol*), корня ангелики (*Angelica archangelica*), корня бузины травянистой (*Sambucus ebulus*), камфоры (*Cinnamomum camphora*), горечавки японской (*Gentiana scabra*), корня ревеня пальчатого (*Rheum palmatum*), корня бедренца камнеломкового (*Theracacis venetiana*), цитварного корня (*Cirsium zedoaria*), корня колючника бесстебельного (*Carlina acaulis*) и их комбинаций, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации растительный экстракт представляет собой экстракт корня.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входят плоды фенхеля, ревеня, солодка, бархат, цедоария, пикрасма высокая, ромашка, герань, морковь, высушенная цедра апельсина, корень шлемника, кора магнолии, *Boegei*, корневище сыти, платикодон, кору мелии и книдиум, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит корица (*Cinnamomum verum*) и китайская горькая тыква (*Momordica charantia*), при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция дополнительно содержит мальтит, какао-масло, какао-порошок, молочный жир, тёртое какао, соевый лецитин, ванильный экстракт, карбонат кальция и/или жирную кислоту омега-3. Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из группы, состоящей из тиамин, хрома, ванадия, альфа-липоевой кислоты, L-карнозина, экстракта коры корицы, экстракта листьев банана, босвелловой кислоты, экстракта листьев джимнемы Сильвестра (*Gymnema sylvestre*), экстракта китайской горькой тыквы (*Momordica charantia*) и их комбинаций, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из группы, состоящей из экстракта цзяогулянь (*Gynostemma pentaphyllum*), экстракта зеленого чая (*Camellia sinensis*), экстракта боярышника перисто-надрезанного (*Crataegus pinnatifida*), экстракта китайской горькой тыквы (*Momordica charantia*), экстракта шелковицы (род *Morus*) и их комбинаций, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из группы, состоящей из декстроморфана, хлоргексидина, гуафенезина, псевдоэфедрина, кофеина, пероксида, аторвастатина, аспирина, ацетаминофена, дифенгидрамина, доксиламина, силденафила цитрата, лоперамида и их комбинаций, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из группы, состоящей из актеозида, адгумуллона, адлупуллона, эскулетина, эскулина, L-аланина, L-аланил-L-аланил-L-аланина, L-аланил-L-изолейцил-аланина L-, L-валил-L-валил-амарогентина, амаропанина амаросверина, амигдалина, ангустифолина, антиацетилгумуллона, антиизогумуллона, аргинина, L-аргинил-лейцина, аргинил-лейцил-лейцина, аргинил-пролина, азарональдегида, аспартил-аспарагиновой кислоты, аспарасапонина I, атропина, бензил-бета-D-арабинозида, бензил-бета-L-арабинозида, бензил-бета-D-фруктозида, бензил-бета-D-галактозида, бензил-альфа-D-глюкозида, бензил-бета-D-глюкозида, бензил-альфа-D-маннозида, горьких пептидов, горьких пептидов соевых белков, бутил-альфа-D-глюкозида, бутил-бета-D-глюкозида, кофеина, карнозифлозида II, карнозифлозида III, карнозифлозида IV, катехина, эпикатехина, эпикатехингаллата, чаконина, альфа-чаконина, бета-2-хлорамфеникола, холевой кислоты, цикориина, когумуллона, колупуллона, криптохлорогеновой кислоты, гамма-лактона, кукурбитацита B, кукурбитацита D, циклоаланин-глицина, циклоаланин-фенилаланина, циклоаланин-валина, цикло(L-аргинилглицил-L-пролил-L-пролил-L-фенилаланил-L-

изолейцил-L-вали-ла), циклоаспарагин-фенилаланина, циклоглицин-фенилаланина, циклогексимида циклолюцин-триптофана, циклопент(б)азепин-8(1H)-она, 7-метил-2,3,6,7-тетрагидроциклопент(б)азепин-8(1H)-она, 2,3,6,7-тетрагидро-7-гидрокси-7-метил-циклопент-2-ен-1-она, 2,5-дигидрокси-5-метил-3-(1-пиперидинил)циклопент-2-ен-1-она, 2,5-дигидрокси-5-метил-3-(1-пирролидинил)циклопент-2-ен-1-она, 2,3-ди-1-пирролидинил-циклопент-2-ен-1-она, 5-гидрокси-5-метил-2,3-ди-1-пиперидинил-циклопент-2-ен-1-она, 5-гидрокси-5-метил-2,3-ди-1-пирролидинил-циклопент-2-ен-1-она, 5-метил-2,3-ди-1-пирролидинил-циклопент-2-ен-1-она, 5-метилен-2,3-ди-1-пирролидинил-циклопент-2-ен-1-она, 3-метил-2-(1-пирролидинил)циклофенилаланин-аспарагиновой кислоты, циклопролин-аланина, циклопролин-аспарагина, циклопролин-глицина, циклопролин-изолюцина, циклопролин-лейцина, циклопролин-метионина, циклопролин-фенилаланина, циклопролин-пролина, циклопролин-валина, цикловалин-фенилаланина, кинаратриола, цинаропикрина, цинаропикрина, даидзеина, дайдцина, дхуррина, дигидроксibenзойной кислоты, 2,3-дигидроксibenзойной кислоты, 2,4-этил[b]-L-арабинозида, этил альфа-D-глюкозида, этил бета-D-глюкозида, эустоморозида, эустомозида, галловой кислоты, гаудихаудиозида F, гелидозиды, генистеина, генистины, гентиопикрозида, гентизиновой кислоты, гентомозида, гешоидина, 6'-O-бета-D-глюкозилгентиопикрозида, глюкозалузанина C, глутамил-аспарагиновой кислоты, глутамил-глутаминовой кислоты, глицил-лейцина, гоитрина, грамина, гроссгемина, тетраметилового эфира гематоксилина, гелицина, гептадека-16-ена, 1-ацетокси-2,4-дигидрокси-гептадека-16-ена, 1,2,4-тригидрокси-гистидина, L-гулупона, гумулинона, гумулона, гидроксibenзойной кислоты, 4-гименозида A, гименозида B, гименозида C, гименозида D, гименозида E, гименозида F, изогумулона, цис-изогумулона, транс-изолейцина, L-изолупанина, изоспартеина, бета-изоспартеина, 10,17-диоксо-бета-изоспартеина, 10-оксо-бета-лактучина, L-лейцина, L-аланил-L-аланил-L-лейцин, N-[(2R)-6-амино-2-[(4S)-2,5-диоксо-4-(фенилметил)-1-имидазолидинил]-1-оксогексил]-L-лейцил-L-метионил-N-метил-L-фенил-аланил-, (4-1)-лактама, L-лейцина, глицил-L-аланил-лейцина, L-L-лейцина, N-(N-2-L-лейцил-L-глутаминил)-L-лейцина, N-(N-L-лейцил-L-а-глутамил)-L-лейцина, N-[N2-[N2-[N-(1-L-лейцил-L-пролил)-L-фенилаланил]-L-аспарагинил]-L-глута-минил]-L-лейцина, N-[N2-[N-[N-(1-L-лейцил-L-пролил)-L-фенилаланил]-L-серил]-L-глутаминил]-L-лейцина, L-лейцил-L-валил-лейцил-лейцил-лейцина, лейцил-фенилаланина, лимонина, лимонинмонолактона, лунамарина, лотавстралина, лупина, лупанина, 13-гидрокси-лупанина, 7-гидрокси-лупинина, эпилупинина, Luroxex B, Luroxex C, луполона, лупутриона, меллеина, 6-метокси-метионина, L-метил-альфа-L-арабинозида, метил-бета-L-арабинозида, метил-бета-D-глюкозида, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-диизолейцина, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-дилейцина, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-ди-L-фенилаланина, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-дитреонина, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-дитириозина, метил-альфа-D-маннозида, метил-бета-L-ксиллопиранозида, метил-альфа-D-ксиллозида, нарингина, неохлорогеновой кислоты, гамма-лактона, неогесперицина, нойчженида, олеоннойженида, олеуропеина, оливьерозида A, оливьерозида B, оливьерозида C, перроттетина H, фенилаланина, L-фенил-альфа-D-галактозида, фенил-альфа-D-глюкозида, фенил-бета-D-глюкозида, фенилтиомочевины, фломисозида II, пиперидин-2-карбоновой кислоты, 4-[(2-карбоксии-2-гидроксиэтил)тио]пиперидинкарбоновой кислоты-2, 4[(2-карбоксии-2-гидроксиэтил)тио]прегумулона, прелуполона, пропилен-бета-D-фруктозида, пропилен-альфа-D-глюкозида, пропилен-бета-D-глюкозида, протокатеховой кислоты, пруназина, пульхерримина, хинидина, хинина, хинолизиниум-7-олата, ранитидина, ребаудиозида C, салицина, салидрозида, скабразида, сканденозида R5, склареолида, скополина, септемфидозида, серил-лизил-глицил-лейцина, синапина, соланина, альфа-спартеина, спартеина, 17-оксо-стевизолиозида A, стрихнина, суавиозида C1, суавиозида D2, суавиозида F, октаацетата сахарозы, сверозида, свертиамарина, свертиапунамарина, таксифиллина, TFI (фуростан, бета-D-галактопиранозид), теафлавина, теафлавина галлата A, теафлавина галлата B, томатидина, томатина, альфа-трициклодегидроизогумулона, трифлорозида, тригидроксibenзойной кислоты, 2,4,6-триптофана, L-урацила, 6-пропил-2-тио-L-валина, L-аргинилглицил-L-пролил-L-пролил-L-фенилаланил-L-изолейцил-(BPIa)-валина-, L-йохимбина и их комбинаций, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из группы, состоящей из ацесульфама K, ацетаминофена, 2'-ацетилпиразина, алоина, амино-2-норборнан-карбоновой кислоты, амигдалина, андрографолида, р-арбутина, аристолохиевой кислоты, атропина, бруцина, 4-бензилпиперидина, кофеина, хлорамфеникола, хлорохина, ципрофлоксацина, кларитромицина, клиндамицина, циклогексимида, циклооктанона, дексаметазона, дилтиазема гидрохлорида, диизобутиламина, диметилбигуанида, 2,6-диметилпиперидина, доксефина, эналаприла малеата, эдрофония, эноксацина, (-)-эпикатехина, (-)-эритромицина, этилпиразина, фамотидина, габапентина, гингколида A, гоитрина, гваяколглицерилэфира, лабеталола HCl, линамарина, ломефлоксацина, (-)-лупинина, N-метилтиомочевины, 1-метил-2-хинолинона, метилпреднизона, нитрофалена, нитросахарина, офлоксацина, олеуропеина, омепразола, оксибутинина хлорида, оксифенофия HBr, пептида-LPFSQL, пептида-YQEPVVGPRGVRGPFPIIV, пептида-PVLGPRGPFPIIV, пептида-PVRGPFPHV, пептида-RGPFPIIV, N'-этил-N'-3-фенилмочевины, 2-пиколина, пикриновой кислоты, пирензепина дигидрохлорида, преднизона, прокаинамида-HCl, квассина, хинакринина, хинина, ранитиди-

на, сахарина, салицина, спартеина сульфата пентагидрата, сахарозы октаацетата, стрихнина, сульфаме-токсазола, теобромина, тиоацетанилида, тиокарбанилида, толазолина, толилмочевины, трапидила, три-метоприма, L-триптофана и их комбинаций, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входят горечи (биттеры), выбранные из группы, состоящей из

Alomo Bitters, Appenzeller Alpenbitter, Amargo Vallet, Amaro Cora, Amaro Erbes, Amaro Jannamico, Amaro Lucano, Amaro Montenegro, Amer Picon, Amaro Quintessentia, Aperol, Araucano, Ambitter, Averna, Becherovka, Beerenburg, Old Men Bitters, Boonekamp, Borsci San Marzano, Cappellano Chinato, Campari, Carpano Antica, Cio Ciara, Cocchi Chinato, Cock Drops, Collins Orange, Cynar, Demänovka, Dimitri, China Martini, Echt Stonsdorfer, Fernet Branca, Fernet Stock, Fernet 1882, Gammel Dansk, Gran Classico Bitter, Hoppe Orange, Killepitsch, Kuemmerling, Lauterbacher Tropfen, Licor Beirão, Luxardo Amaro, Luxardo Горечи, Luxardo Fernet, Marcarini Chinato, Meletti, Nardini Amaro, Nijmeegs Neutje, Par-D-Schatz, Pelinkovac, Pimm's № 1, Quinquina (Кинкины), Ramazzotti, Ratzeputz, Riemerschmid Angostura, Рижского черного бальзама, Santa Maria al Monte Amaro, Schrobbele, Schwartzhog, St. Vitus, Sirop de Picon, Sommer, Suze (Сюз), Swedish bitters, Tilus, Torani, Underberg, Unicum, Versinthe La Blanche, Wurzelpeter, Wurzelpeter Bitter Orange, Weisflog Bitter, Zucca, Amargo Chunchu, Angostura Bitters, Angostura Orange Bitters, Bittermens (включая Xocolatl Mole Bitters, Grapefruit Bitters, 'Elemakule Tiki Bitters, Boston «Bittahs»), The Bitter Truth Bitters (включая Aromatic Bitters, Orange Bitters, Lemon Bitters, Celery Bitters, Creole Bitters, Grapefruit Bitters, Chocolate Bitters, Jerry Thomas Bitters), Fee Brothers Bitters (ароматические, апельсиновые, мятные, лимонные и персиковые), ароматические биттеры, содержащие кору Angostura и/или глицерин; Dr. Adam Elmegirab's Boker's Bitters, Dandelion & Burdock Bitters, Limited Edition Spanish Bitters, Hermes Orange, Hermes Regular, Peychaud's Bitters, Regans' Orange Bitters №6, Urban Moonshine (цитрусовые и кленовые биттеры), Appenzeller, Boker's, Calisaya Bitters, Gordon & Co. Pale Orange Bitters, Hartwig-Kantorowicz, Hostetter's, Malört, Kabänes, Kina Lillet, Maraschino Bitters, Meinhard's Bitters, Dr. Teodoro Meinhard's Angostura Bitters, Meyer's Bitters, Flimm's, Reichs-Post Bitter, West Indies Bitters, New York Bitters, Boston Bitters, St Louis Bitters, Frisco Bitters, Lupulins Bitters, Dr Grants Bitters, Philadelphia Bitters, Kent Bitters, Dixons Bitters, Milwaukee Bitters, Gippsland Bitters, Utica Bitters, Steanes Bitters, Ralays, Bairnsdale, McDonalds, Weisflog Bitter, Bradley's Bitters, Bitter Kas, Chinò, Crodino, Fanta Chinotto, Gioia, Sanbittè и Stirrings Blood Orange,

при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит полифенол, выбранный из антоцианинов, антрохинонов, халконов, лигнанов, нафтохинонов, неолигнанов, пироантоцианинов, пигментированных танинов, танинов, ксантонов или их комбинаций, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт трав, растений, цветов, плодов, растительности, корней или водорослей или их комбинаций, обеспечивающий(е) горький вкус, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации количество указанного лиганда по меньшей мере в 100 раз меньше количества ВНТД. Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора

горького вкуса, причем в состав композиции входит фенилтиокарбамид, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит флаванон, флавонол, флаван, фенольный флавоноид, изофлавоноид, лимонин, аглицон, глюкозинолат или продукт их гидролиза и органический изотиоцианат.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит смесь экстракта корня горечавки (*Gentiana scabra*) и экстракта китайской горькой тыквы (*Momordica charantia*), при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт *Salacia oblonga*, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входят хмелевые кислоты, выбранные из группы, состоящей из (+)-тетрагидро- α -кислот, (+)-транс-тетрагидро-изо- α -кислот, (-)-цис-тетрагидро-изо- α -кислот, (+)-трансгексагидро-изо- α -кислот, (-)-цис-гексагидроизо- α -кислот и их смесей, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из 3-эпи-11,13-дигидродеацилцинаропикрина, субекспиннатина, 11,13-дигидродеацилцинаропикрина, 11-бета,13-дигидроцинаропикрина, изоамбербоина, 3,11,13-тригидрокси-10(14)-гвайен-12,6-олида, дегидроцинаропикрина, сибторпина, 8-дезоксидигидрокси-11,13-дигидрокси-10(14)-гвайен-12,6-олида, изолипидиола, 8-гидрокси-3-оксо-4(15),10(14)-гвайендиен-12,6-олида, 3,8-дигидрокси-10(14),11(13)-гвайендиен-12,6-олида, гроссгемина, интегрифолина, 8-бета-гидрокси-дегидрозуланина С, мурикатина, цинаропикрина, 13-хлор-3,11-дигидрокси-4(15),10(14)-гвайендиен-12,6-олида, 3-ацетил-13-хлор-13-деоксисолиталина, цинарозида 8-дезоксидигидрокси-13-хлоргроссгемина, цинарасколозида А, цинарасколозида В, цинарасколозида С, цинаренина и цинаренина 8, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из денатониума бензоата, денатониума сахара, аммониевой соли глицирризиновой кислоты, эпигаллокатехина, эпигаллокатехина галлата, гиперфорина, коптисина хлорида, аллилметилсульфида, ротлерина, куркумина, эллаговой кислоты и эмбелина, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит богатый кверцетином экстракт яблочной кожуры (QAE) или богатый тритерпеном экстракт яблочной кожуры (TAE), при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт, выбранный из *Artemisia absinthium*, *Acer tegmentosum Maxim*, *Crinum asiaticum* и *Ganoderma Lucidum*, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт, выбранный из плодов *Vitis vinifera*, плодов *Emblica officinalis*, плодов *Phoenix dactylifera*, любых частей *Cichorium intybus*, стеблей и листьев *Andrographis paniculata* и стеблей и листьев *Phyllanthus amarus*, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт, выбранный из *Andrographis paniculata*, *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra* и *Terminalia chebula*, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд ре-

цептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт листьев оливы, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт, выбранный из *Andrographis paniculata*, *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra* и *Terminalia chebula*, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт, выбранный из *Garcinia mangostana* L. *Myristica fragrans*, *Zizyphus Jazeiro* и их комбинаций, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция дополнительно содержит экстракт орегано, магнолии, клюквы, розмарина, камелии, морин, *Zingiber officinale*, *Myristica fragrans*, *Punica granatum*, *Zizyphus Joazeiro*, *Jabara*, *Azadirachta indica*, акации, чая улун, *Juglans regia*, *Zanthoxylum alantum*, *Mimusops elengi*, *Hibiscus abelmoschus*, аюрведических средств, *Carapa procera*, *Khaya senegalensis*, *Salvadora persica*, *Cucurbitaceae (Citrullus olocynthis)*, *Acacia catechu*, *Acacia nilotica*, *Achyrrathes aspera*, *Azadirachta indica*, *ristolochia bracteolate*, *Cinnamomum camphora*, *Cinnamomum verum*, *Curcuma Zanga*, *Eucalyptus globulus*, *Ficus bengalensis*, *Juglans regia*, *Madhuca longifolia*, *Mimusops elengi*, *Ocimum sanctum*, чая улун, листьев перца бетель, *Piper longum*, *Piper nigrum*, *Potentilla ulgens*, *Syzygium aromaticum*, *Spilanthes calva*, *Vaccinium macrocarpon*, *Zanthoxylum rmatum* и их смеси.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит травянистое растение, выбранное из *Asparagus*, *Gossypium*, *Foeniculum*, *Lepidium*, *Chlorophytum*, *Ipomoea*, *Withania* и *Leptadenia*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой травянистое растение, выбранное из *Asparagus racemosus*, *Gossypium arboretum (herbaceum)*, *Foeniculum vulgare*, *Lepidium sativum*, *Chlorophytum borivilianum*, *Ipomoea digitata*, *Withania somnifera* и *Leptadenia reticulata*, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит смесь экстрактов, выбранных из *Embllica officinalis*, *Tinospora cordifolia*, *Embelia basaal*, *Cyperus rotunduns*, *Asparagus racemosus* и *Lepidium sativum*, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит смесь экстрактов, выбранных из *Acanthopanax sessiliflorum*, *Cervi cornu*, чеснока, *Cassia tora* L., *Rehmannia glutinosa*, *Cornus officinalis*, *Ganoderma lucidum*, *Schizandra chinensis* Baill, *Zizyphus jujuba* var и ямса китайского, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит сок, масло, пюре или экстракт *Morinda citrifolia*, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из группы, состоящей из изоксантогумола, ксантогумола, хлорфенирамина, дапсона, дифенидола, фалкариндиола, геликона, сахарина, кромолина, кницина, криполида, гидрокортизона и орфенадрина, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта. Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт ризомы *Coptidis*, семени *Pharbitidis* или их смеси, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт *Muscari comosum*, *Aloe Vera barbadensis* или их смеси, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт высушенных листьев эвкоммии (*Du-Zhong*) (*Eucommia ulmoides*), при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт семян пажитника, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт семян пажитника, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит гумулон, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит экстракт растения, применяемого в аюрведической медицине, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит агматин, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат лиганд рецептора горького вкуса, причем в состав композиции входит метформин или его соль, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества указанного лиганда в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно еще одному аспекту описанные в настоящем изобретении композиции содержат метформин или его соль, при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или более областях кишечника субъекта.

Согласно некоторым вариантам реализации соль метформина представляет собой гидрохлорид метформина. Согласно другим вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от приблизительно 1 до приблизительно 2000 мг. Согласно другим вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от приблизительно 10 до приблизительно 1500 мг. Согласно дальнейшим вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от приблизительно 50 до приблизительно 1000 мг. Согласно дальнейшим вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг. Согласно другим вариантам реализации указанная композиция дополнительно содержит ингибитор ДПП-4. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем изобретении композиции приготовлены с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника. Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем изобретении композиции также высвобождают по меньшей мере некоторое количество указанного лиганда рецептора горького вкуса в желудке. В определенных случаях указанные композиции высвобождают приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80% или приблизительно 90% лиганда рецептора горького вкуса в желудке.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные композиции приготовлены с возможностью высвобождения в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, подвздошной кишке, слепой кишке, толстой кишке и/или прямой кишке. Согласно другим вариантам реализации указанные композиции приготовлены с возможностью высвобождения в тощей кишке, подвздошной кишке, слепой кишке, толстой кишке и/или прямой кишке. Согласно некоторым вариантам реализации композиция приготовлена так, чтобы высвобождаться в нижних отделах кишечника. Согласно дальнейшим вариантам реализации композиция приготовлена так, чтобы высвобождаться в верхних отделах кишечника. Согласно дальнейшим вариантам реализации композиция приготовлена так, чтобы высвобождаться в верхних отделах кишечника и нижних отделах кишечника. Согласно одному из вариантов реализации композиция после перорального введения субъекту высвобождает лиганд рецептора горького вкуса приблизительно через 5-45 мин, приблизительно через 105-135 мин, приблизительно через 165-195 мин или приблизительно через 225-255 мин или в соответствующие комбинации указанных периодов времени моменты.

Согласно другим вариантам реализации композиция после перорального введения субъекту высвобождает лиганд рецептора горького вкуса при достижении значения pH приблизительно 5,0, значения pH приблизительно 5,5, значения pH приблизительно 6,0, значения pH приблизительно 6,5, значения pH приблизительно 7,0 или в соответствии с комбинацией указанных pH.

Также в настоящем изобретении предложены композиции, содержащие лиганды рецепторов горького вкуса, которые дополнительно содержат усилитель хемосенсорного рецептора, выбранный из группы, состоящей из усилителя рецепторов сладкого вкуса, усилителя рецепторов горького вкуса, усилителя рецепторов умами, усилителя рецепторов жиров, усилителя рецепторов кислого вкуса и усилителя рецепторов желчных кислот. Согласно определенным вариантам реализации указанный усилитель хемосенсорного рецептора представляет собой усилитель рецепторов умами, усиливающий эффект пищи на рецепторы умами в кишечнике.

Также в настоящем изобретении предложены композиции, содержащие лиганды рецепторов горького вкуса, которые дополнительно содержат один или более лигандов хемосенсорных рецепторов, выбранный из лиганда рецептора сладкого вкуса, лиганда рецептора умами, лиганда рецептора жиров, лиганда рецептора желчных кислот, или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция дополнительно содержит лиганд рецептора сладкого вкуса. Согласно другим вариантам реализации указанная композиция дополнительно содержит лиганд рецептора умами.

Согласно другим вариантам реализации указанная композиция дополнительно содержит лиганд рецептора сладкого вкуса и лиганд рецептора умами.

Лиганды рецепторов сладкого вкуса включают глюкозу, сукралозу, аспартам, стевиозид, ребаудиозид, неотам, ацесульфам-К и сахарин. Лиганды рецепторов умами включают соли глутамата, глутамины, ацетилглицин или аспартам. Лиганды рецепторов жиров включают линолевые кислоты, олеиновые кислоты, пальмитаты, олеоилэтаноламиды, эмульсию смешанных жирных кислот, омега-3 жирные кислоты и N-ацилфосфатидилэтаноламин (NAPE). Лиганды рецепторов кислого вкуса включают лимонную кислоту и гидроксипимонную кислоту. Желчные кислоты включают деоксихолевые кислоты, таурохолевые кислоты и хенодеоксихолевые кислоты. Согласно определенным вариантам реализации лиганд хемосенсорного рецептора неметаболизирован. Согласно определенным вариантам реализации лиганд хемосенсорного рецептора представляет собой агонист. Согласно определенным вариантам реализации лиганд хемосенсорного рецептора представляет собой усилитель. Описанные в настоящем изобретении композиции могут входить в состав с кишечнорастворимым покрытием. Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция покрыта кишечнорастворимым покрытием. Согласно другому аспекту описанные в настоящем изобретении композиции могут входить в состав системы для модифицированного высвобождения. Согласно еще одному аспекту описанные в настоящем изобретении композиции могут входить в состав системы для отсроченного высвобождения. Согласно еще одному аспекту описанные в настоящем изобретении композиции могут входить в состав системы для модифицированного высвобождения и быть покрыты кишечнорастворимым покрытием. Согласно дальнейшему аспекту описанные в настоящем изобретении композиции могут входить в состав системы для отсроченного высвобождения и быть покрыты кишечнорастворимым покрытием.

В настоящем изобретении предложен способ лечения состояния, связанного с хемосенсорным рецептором, у субъекта, включающий введение описанной в настоящем изобретении композиции указанному субъекту. Согласно одному из аспектов указанная композиция содержит лиганд рецептора горького вкуса, выбранный из любого ранее описанного в настоящем изобретении соединения указанному субъекту, и при этом композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях желудочно-кишечного тракта.

В настоящем изобретении предложен способ лечения связанного с хемосенсорным рецептором состояния у субъекта введением композиции, содержащей по меньшей мере два лиганда рецепторов горького вкуса, указанному субъекту.

В настоящем изобретении предложен способ лечения состояния у субъекта, связанного с хемосенсорным рецептором, введением композиции, содержащей по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса и когнатный метаболит. Согласно некоторым вариантам реализации указанный метаболит вводят после введения лиганда рецептора горького вкуса. Согласно другому варианту реализации указанный метаболит вводят совместно с лигандом рецептора горького вкуса. Согласно дальнейшим вариантам реализации указанный лиганд рецептора горького вкуса вводят при потреблении пищи субъектом, либо указанный лиганд горького вкуса вводят до потребления пищи субъектом. В определенных случаях собственно пища может содержать один или более лигандов рецепторов горького вкуса. В определенных случаях собственно пища может служить метаболитом.

В настоящем изобретении предложен способ лечения состояния, связанного с хемосенсорным рецептором, введением композиции, содержащей по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, в нижние отделы кишечника субъекта. Согласно другому варианту реализации композицию, содержащую по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, вводят в верхние отделы кишечника субъекта. Согласно еще одному варианту реализации композицию, содержащую по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, вводят в верхние отделы кишечника и нижние отделы кишечника субъекта. В определенных случаях лиганд рецептора горького вкуса в верхних отделах кишечника и нижних отделах кишечника представляет собой один и тот же лиганд рецепторов горького вкуса. В определенных случаях лиганды рецептора горького вкуса в верхних отделах кишечника и нижних отделах кишеч-

ника представляют собой разные лиганды хемосенсорных рецепторов.

В настоящем изобретении предложен способ лечения состояния, связанного с хемосенсорным рецептором, введением композиции, содержащей по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку, слепую кишку, толстую кишку и/или прямую кишку. Согласно другим вариантам реализации композицию, содержащую по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, вводят в двенадцатиперстную кишку субъекта. Согласно другому варианту реализации композицию, содержащую по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, вводят в тощую кишку субъекта. Согласно другому варианту реализации композицию, содержащую по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, вводят в подвздошную кишку субъекта. Согласно другому варианту реализации композицию, содержащую по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, вводят в слепую кишку субъекта. Согласно другому варианту реализации композицию, содержащую по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, вводят в толстую кишку субъекта. Согласно другому варианту реализации композицию, содержащую по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, вводят в прямую кишку субъекта. Согласно другому варианту реализации композицию, содержащую по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, вводят в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку, слепую кишку, толстую кишку и/или прямую кишку субъекта. Согласно еще одному варианту реализации композиция высвобождает по меньшей мере некоторое количество лиганда рецептора горького вкуса в желудке.

В настоящем изобретении предложен способ лечения состояния, связанного с хемосенсорным рецептором, введением одной или более композиции лиганда рецептора горького вкуса, которая(ые) высвобождается(ются) приблизительно через 5-45 мин, приблизительно 105-135 мин, приблизительно через 165-195 мин, приблизительно через 225-255 мин или в соответствующие комбинации указанных периодов времени моменты после перорального введения субъекту.

В настоящем изобретении предложен способ лечения состояния, связанного с хемосенсорным рецептором, введением одной или более композиции лиганда рецептора горького вкуса, которая(ые) высвобождается(ются) приблизительно через 10 мин, приблизительно через 30 мин, приблизительно через 120 мин, приблизительно через 180 мин, приблизительно через 240 мин или в соответствии с комбинацией указанных моментов времени после перорального введения субъекту. Согласно одному из вариантов реализации указанная композиция высвобождается приблизительно через 10 мин после введения субъекту. Согласно одному из вариантов реализации указанная композиция высвобождается приблизительно через 30 мин после введения субъекту. Согласно одному из вариантов реализации указанная композиция высвобождается приблизительно через 120 мин после введения субъекту. Согласно одному из вариантов реализации указанная композиция высвобождается приблизительно через 180 мин после введения субъекту. Согласно одному из вариантов реализации указанная композиция высвобождается приблизительно через 240 мин после введения субъекту. Согласно одному из вариантов реализации указанная композиция высвобождается приблизительно через 10, 30, приблизительно 120, приблизительно 180 и приблизительно через 240 мин после перорального введения субъекту.

В настоящем изобретении предложен способ лечения состояния, связанного с хемосенсорным рецептором, введением одной или более композиции лигандов рецепторов горького вкуса, высвобождающейся при pH, равном приблизительно 5,5, pH, равном приблизительно 6,0, pH, равном приблизительно 6,5 и/или приблизительно 7,0. В настоящем изобретении предложен способ лечения состояния, связанного с хемосенсорным рецептором, введением одной или более композиции, содержащей по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, отличающийся тем, что указанные композиции высвобождаются в двух различных диапазонах pH, при этом указанные два диапазона pH выбраны из диапазонов pH от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,0, от приблизительно 6,0 до приблизительно pH 7,0 и от приблизительно 7,0 до приблизительно 8,0.

В настоящем изобретении предложены способы модулирования циркулирующих концентраций одного или более гормона, включая, но не ограничиваясь перечисленными, ГПП-1, ГПП-2, ГИП, оксинтомодулин, РYY, ССК, глицентин, инсулин, глюкагон, грелин, амилин, инсулин, С-пептид и урогуанилин, посредством введения субъекту композиции, содержащей по меньшей мере один описанный в настоящем изобретении лиганд горького вкуса. В настоящем изобретении предложены способы модулирования гормонального профиля нижних отделов кишечника введением композиции, содержащей по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса, в нижние отделы кишечника субъекта. Согласно одному из вариантов реализации указанный гормональный профиль представляет собой гормональный профиль ГПП-1, оксинтомодулина и РYY.

В настоящем изобретении предложены способы модулирования гормонального профиля верхних отделов кишечника введением композиции, содержащей по меньшей мере один лиганд рецептора горького вкуса в верхние отделы кишечника субъекта. Согласно одному из вариантов реализации указанный гормональный профиль представляет собой гормональный профиль ГПП-1, ГПП-2, оксинтомодулина, РYY, ГИП, С-пептида, глюкагона, инсулина, ССК или любой их комбинации.

Также в настоящем изобретении предложены способы синтеза хемосенсорных рецепторов нижних отделов кишечника посредством стимуляции рецепторов горького вкуса в верхних отделах ки-

шечника.

В настоящем изобретении предложены способы лечения состояний, связанных с хемосенсорными рецепторами, описанными в настоящем изобретении композициями. Состояния, связанные с хемосенсорными рецепторами, включают метаболический синдром, диабет I типа, диабет II типа, ожирение, компульсивное переедание, нежелательная тяга к пище, пищевая зависимость, потребность снизить потребление пищи, или уменьшить массу тела, или поддерживать потерю веса, желание поддерживать здоровый вес, потребность поддерживать нормальный метаболизм глюкозы в крови, анорексия, предиабет, нарушение толерантности к глюкозе, гестационный сахарный диабет (ГСД), нарушенная гликемия натощак, (IFG), постпрандиальная гипергликемия, стремительное опорожнение желудка, синдром сбрасывания, замедленное опорожнение желудка, дислипидемия, постпрандиальная дислипидемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, постгипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, расстройства с потерей костной ткани, остеопения, остеопороз, мышечная атрофия, дегенеративные заболевания мышечной ткани, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), неалкогольная жировая дистрофия печени (НАЖДП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), иммунологические расстройства ЖКТ (например, целиакия), нерегулярный стул, синдром раздражённой кишки (СРК) или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), включая, например, язвенный колит, болезнь Крона и синдром короткой кишки, периферическая нейропатия (например, диабетическая нейропатия). Согласно некоторым вариантам реализации указанное состояние представляет собой ожирение. Согласно другим вариантам реализации указанное состояние представляет собой диабет. Согласно дальнейшим вариантам реализации субъекту проводили бариатрическую хирургическую операцию. Согласно другим вариантам реализации описанные в настоящем изобретении способы также включают введение лекарственного средства от диабета или ожирения. Согласно определенным вариантам реализации состояние или расстройство, связанное с хемосенсорным рецептором, представляет собой подавленность, стресс, горе, беспокойство, тревожное расстройство (например, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство либо расстройство настроения (например, депрессия, биполярное расстройство, дистимическое расстройство и циклотимическое расстройство). Согласно определенным вариантам реализации описанные в настоящем изобретении композиции могут применяться для индуцирования ощущений счастья, благополучия или удовлетворения. Дополнительно, описанные в настоящем изобретении композиции могут применяться при диетотерапии перечисленных выше состояний, связанных с хемосенсорным рецептором. Например, такие расстройства, как истощение, анорексия, кахексия, потеря нежировой массы тела, связанные с пищей или индуцируемые пищей тошнота и рвота, пищевая аллергия, связанные с пищей авersive реакции, могут подвергаться лечению антагонистами хемосенсорных рецепторов.

Также в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания, расстройства или нарушения гомеостаза энергии у субъекта, включающие введение описанной в настоящем изобретении композиции. Согласно одному из аспектов указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника. Также в настоящем изобретении предложены способы лечения избыточного веса у субъекта, включающие введение описанной в настоящем изобретении композиции. Согласно одному из аспектов указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника.

Также в настоящем изобретении предложены способы лечения ожирения у субъекта, включающие введение описанной в настоящем изобретении композиции. Согласно одному из аспектов указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника.

Также в настоящем изобретении предложены способы уменьшения потребления пищи субъектом, включающие введение описанной в настоящем изобретении композиции. Согласно одному из аспектов указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника.

Также в настоящем изобретении предложены способы лечения диабета II типа у субъекта, включающие введение описанной в настоящем изобретении композиции. Согласно одному из аспектов указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника.

Также в настоящем изобретении предложены способы поддержания здоровой массы тела у субъекта, включающие введение описанной в настоящем изобретении композиции. Согласно одному из аспектов указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника.

Также в настоящем изобретении предложены способы лечения предиабета у субъекта, включающие введение описанной в настоящем изобретении композиции. Согласно одному из аспектов указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника.

Также в настоящем изобретении предложены способы повышения концентрации ГПП-1 у субъекта,

включающие введение описанной в настоящем изобретении композиции. Согласно одному из аспектов указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника.

Также в настоящем изобретении предложены способы повышения концентрации РУУ у субъекта, включающие введение описанной в настоящем изобретении композиции. Согласно одному из аспектов указанная композиция приготовлена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества лиганда рецептора горького вкуса в одной или более областях кишечника.

Согласно некоторым вариантам реализации предложенных в настоящем изобретении способов, перед введением указанной композиции проводят предварительный скрининг эндогенных уровней и типов хемосенсорных рецепторов у субъекта для коррекции количества вводимой композиции.

Также в настоящем изобретении предложены фармацевтические лекарственные формы, содержащие (а) компонент с кишечнорастворимым при рН 6,5 покрытием для немедленного высвобождения, содержащий гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и (b) компонент с кишечнорастворимым при рН 6,5 покрытием для продленного высвобождения, содержащий гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и отличающиеся тем, что общее количество метформина в обоих компонентах составляет менее чем 400 мг, и отличающиеся субтерапевтическими уровнями АUC и C_{\max} метформина в плазме. Согласно некоторым вариантам реализации отношение количества гидрохлорида метформина в компоненте с немедленным высвобождением к количеству гидрохлорида метформина в компоненте с отложенным высвобождением составляет приблизительно 20/80, 30/70, 35/65, 40/60, 45/55 или 50/50. Согласно другим вариантам реализации при растворении лекарственной формы 20-50% гидрохлорида метформина высвобождается приблизительно через 30-60 мин после перорального введения и 80-100% гидрохлорида метформина через 60 мин после перорального введения. Согласно некоторым вариантам реализации субтерапевтические уровни АUC плазмы и C_{\max} в плазме, обусловленные введением указанной лекарственной формы, составляют 50% или менее от уровней АUC и C_{\max} в плазме, обусловленных введением одной дозы GLUMETZA 500 мг.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная лекарственная форма дополнительно содержит ингибитор ДПП-IV в (а), (b) или и там, и там. Согласно другим вариантам реализации указанная лекарственная форма дополнительно содержит средство против диабета или ожирения.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная лекарственная форма дополнительно содержит (с) компонент для немедленного высвобождения, содержащий гидрохлорид метформина. В некоторых случаях указанный (с) компонент для немедленного высвобождения покрыт кишечнорастворимым при рН 5,0 покрытием. В некоторых случаях общее количество метформина в компонентах (а)-(с) составляет менее чем 600 мг.

Согласно некоторым вариантам реализации вспомогательное вещество в компоненте для продленного высвобождения выбрано из группы, состоящей из этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, ксантановой камеди, альгината натрия, полисорбата-80 и их смесей.

Согласно некоторым вариантам реализации общее количество гидрохлорида метформина составляет приблизительно 250 мг. Согласно некоторым вариантам реализации указанная лекарственная форма представляет собой двуслойную таблетку. Согласно другим вариантам реализации указанная лекарственная форма представляет собой капсулу с двумя компонентами в виде инкапсулированных мини-таблеток.

Также в настоящем изобретении предложены фармацевтические лекарственные формы, содержащие (а) компонент с кишечнорастворимым при рН 6,5 покрытием для немедленного высвобождения, содержащий гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и (b) компонент с кишечнорастворимым при рН 6,5 покрытием для продленного высвобождения, содержащий гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и отличающиеся тем, что гидрохлорид метформина обладает пониженной средней биодоступностью.

Согласно некоторым вариантам реализации указанная средняя биодоступность меньше, чем средняя биодоступность состава с метформином для немедленного высвобождения, содержащего эквивалентное количество метформина. Согласно другим вариантам реализации указанная средняя биодоступность меньше чем 15%.

Согласно некоторым вариантам реализации общее количество гидрохлорида метформина меньше чем 400 мг.

Включение посредством ссылок

Все публикации, патенты и патентные заявки, упоминаемые в настоящем описании, включены в него посредством ссылок в том же объеме, как если бы каждая(ый) индивидуальная публикация, патент или патентная заявка были прямо и индивидуально включены посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведены концентрации гормонов в плазме, РУУ (общего) и ГПП-1 (активного), в ответ на инфузию в желудок лигандов рецепторов горького вкуса.

На фиг. 2 приведен индекс L-клеток при инфузии лигандов рецепторов горького вкуса по сравнению с контролем-водой.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам для лечения состояний, связанных с хемосенсорным рецептором, например метаболических состояний, в том числе ожирения и диабета, с применением лиганда или комбинации лигандов, стимулирующего(ей) хемосенсорные рецепторы, присутствующие на выстилающих ЖКТ клетках. Связывание лиганда(ов) с этими хемосенсорными рецепторами модулирует синтез, секрецию и/или накопление гормонов, например, ГПП-1, ГПП-2, оксинтомодулина, РУУ, ГИП, инсулина, С-пептида, глицентина, глюкагона, амилина, грелина, урогуанилина и/или ХЦК, представляющих собой ключевые регуляторы энергетических и метаболических процессов, таких как метаболизм глюкозы. Синтез конкретного(ых) гормона(ов) варьирует в зависимости от стимуляции рецептора(ов). Лиганды хемосенсорных рецепторов включают лиганды рецепторов, которые являются метаболизируемыми или могут быть метаболизированы в качестве источника энергии, например, пищевые вещества или метаболиты, а также лиганды рецепторов, которые являются неметаболизируемыми, например вкусовые вещества. Неметаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов в контексте настоящего изобретения включают лиганды, которые не метаболизируются в существенной степени, т.е. лиганды, обладающие несущественной калорийностью. Предложен способ снижения уровней глюкозы в крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвободить метформин ниже относительно двенадцатиперстной кишки. Также предложен способ лечения нарушения метаболизма глюкозы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвободить метформин ниже относительно двенадцатиперстной кишки. Также предложен способ лечения диабета у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвободить терапевтически эффективное количество метформина ниже относительно двенадцатиперстной кишки. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение является гипергликемией. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение выбрано из диабета, предиабета и ожирения. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение является диабетом или предиабетом. Согласно определенным вариантам реализации указанный диабет является диабетом II типа. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение является ожирением. Согласно определенным вариантам реализации средняя биодоступность метформина или его соли в композиции меньше чем средняя биодоступность состава с метформином немедленного высвобождения, содержащего эквивалентное количество метформина. Согласно определенным вариантам реализации указанная соль метформина представляет собой гидрохлорид метформина. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция является пригодной для высвобождения терапевтически эффективного количества метформина ниже относительно тощей кишки, в один или более отделов кишечника. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция является пригодной для высвобождения терапевтически эффективного количества метформина ниже относительно тощей кишки, подвздошной кишки и/или нижних отделов кишечника. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция является пригодной для высвобождения терапевтически эффективного количества метформина ниже относительно подвздошной кишки и/или нижних отделов кишечника. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция высвобождает метформин или его соль при достижении значения рН приблизительно 6,0 после введения субъекту. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция высвобождает метформин или его соль при достижении значения рН приблизительно 6,5 после введения субъекту. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция высвобождает метформин или его соль при достижении значения рН приблизительно 7,0 после введения субъекту. Согласно определенным вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 1 до около 2000 мг. Согласно определенным вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 10 до около 1500 мг. Согласно определенным вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 50 до около 1000 мг. Согласно определенным вариантам реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет около 500 мг, около 600 мг, около 800 мг, около 1000 мг или около 1500 мг. Согласно определенным вариантам реализации указанная композиция дополнительно содержит средство от диабета или ожирения. Согласно определенным вариантам реализации средство от диабета выбрано из группы, состоящей из тиазолидинионов, сульфонилмочевин, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, ингибиторов ДПП-IV и миметиков инкретина. Согласно определенным вариантам реализации средство от ожирения выбрано из группы, состоящей из фентермина, фенфлурамина, сибутрамина, римонабанта,

топирамата, зонизамида, бупропиона, налтрексона, лоркасерина и орлистата. Согласно определенным вариантам реализации композиция дополнительно содержит лиганд хемосенсорного рецептора, выбранный из группы, состоящей из лиганда рецептора сладкого вкуса, лиганда рецептора горького вкуса, лиганда рецептора умами, лиганда рецептора жиров, лиганда рецептора кислого вкуса и лиганда рецептора желчных кислот. Согласно определенным вариантам реализации базальный и/или постпрандиальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен по сравнению с плацебо. Согласно определенным вариантам реализации базальный и/или постпрандиальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен по крайней мере на около 20% по сравнению с плацебо. Согласно определенным вариантам реализации базальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен до значения менее чем около 126 мг/дл или менее чем около 100 мг/дл. Согласно определенным вариантам реализации постпрандиальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен до значения менее чем около 20 ммоль/л, менее чем около 15 ммоль/л, менее чем около 10 ммоль/л или менее чем около 140 мг/дл. Согласно определенным вариантам реализации циркулирующие концентрации гормонов GLP-1 и/или PYY повышены по сравнению с плацебо. Согласно определенным вариантам реализации указанное нарушение представляет собой гестационный сахарный диабет. Согласно определенным вариантам реализации указанный диабет представляет собой гестационный сахарный диабет. Согласно некоторым вариантам реализации один или более неметаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора применяют для модуляции секреции молекул гормона и регуляции процессов метаболизма. Согласно другим вариантам реализации неметаболизируемый(е) лиганд(ы) хемосенсорного(ых) рецептора(ов) комбинируют с метаболизируемым(и) или метаболизируемым(и) лигандом(ами) хемосенсорного(ых) рецептора(ов). Предполагается, что добавление одного или более метаболизируемого лиганда хемосенсорного рецептора наряду с активацией хемосенсорных рецепторов энтероэндокринных клеток неметаболизируемым(и) лигандом(ами) хемосенсорного(ых) рецептора(ов) может приводить к усилению стимуляции высвобождения гормонов.

Описанные в настоящем изобретении варианты реализации дополнительно предусматривают направленное введение лигандов хемосенсорных рецепторов в конкретные участки ЖКТ. Энтероэндокринные клетки, например популяции L-клеток, K-клеток и I-клеток, каждая из которых секретирует отличающийся набор метаболических гормонов в ответ на хемосенсорную стимуляцию, встречаются на всем протяжении кишечника. Концентрации и пропорции указанных типов энтероэндокринных клеток различаются в разных сегментах кишечника, и, как отмечено выше, каждый тип клеток имеет собственный профиль экспрессии метаболических гормонов. Направленное введение композиций, предложенных в настоящем изобретении, в конкретные сегменты кишечника, например, посредством применения составов, разработанных для высвобождения в одном или более требуемом сегменте желудка и/или кишечника, обеспечивает дополнительный уровень контроля над эффектами таких композиций, например, при модулировании гормонов, вовлеченных в метаболизм.

Описанные в настоящем изобретении варианты реализации, таким образом, включают новый подход к лечению имеющих большое значение ассоциированных с хемосенсорными рецепторами состояний, например, модулирование секреции метаболических гормонов посредством активации энтероэндокринных хемосенсорных рецепторов. Указанные варианты реализации также включают возможность подбирать комбинированную терапию, скорректированную с учетом конкретных потребностей индивидуумов, обладающих отличающимися гормональными профилями.

Хемосенсорные рецепторы.

Хемосенсорные рецепторы и лиганды млекопитающих обсуждаются, например, в опубликованных заявках на патент США № 2008/0306053 и № 2008/0306093, обе из которых озаглавлены "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith" ("Модуляция хемосенсорных рецепторов и связанных с ними лигандов") и в патенте США № 7105650, озаглавленном "T2R taste receptors and genes encoding same" ("Вкусовые рецепторы T2R и кодирующие их гены"). К настоящему времени известны полные или частичные последовательности множества хемосенсорных рецепторов человека и других эукариот (см., например, Pilpel, Y. et al., Protein Science, 8:969, 77 (1999); Mombaerts, P., Annu. Rev. Neurosci., 22:487, 50 (1999); EP 0867508 A2; патент США № 5874243; WO 92/17585; WO 95/18140; WO 97/17444; WO 99/67282).

Рецепторы сладкого вкуса и умами: У человека разные комбинации T1R из семейства связанных с G-белками рецепторов класса C отвечают на стимулы сладкого вкуса и умами. T1R2 и T1R3, по имеющимся сведениям, узнают стимулы сладкого вкуса. Субъединицы T1R, содержащие гетеродимерные рецепторы сладкого и умами вкуса, описаны, например, у Xu, et al., 2004, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101:14258-14263. Xu с коллегами пишут, что для аспартама и неотама требуется N-концевой экстраклеточный домен T1R2; для связывания с G-белком необходима C-концевая половина T1R2; а для цикламата и лактизола, ингибитора рецептора сладкого вкуса, необходим трансмембранный домен T1R3. Полученные ими результаты свидетельствуют о наличии нескольких участков взаимодействия с подсластителями на этом рецепторе. T1R1 и T1R3 опознают стимулы вкуса умами L-глутамат. Этот ответ, по имеющимся сведениям, усиливается 5'-рибонуклеотидами (Xu, et al., 2004).

Рецепторы горького вкуса: Горькие химические вещества определяются примерно 50-ю представи-

телями семейства рецепторов T2R (GPCR) (Adler et al., 2000, *Cell*, 100:693-702; Chandrashekar et al., 2000, *Cell*, 100:703-711; Matsunami et al., 2000, *Nature*, 404:601-604). Определенные T2R и способы их экспрессирования описаны, например, в опубликованной заявке на патент США № 2008/0306053 и в патенте США № 7105650. Были также идентифицированы гаплотипы многих рецепторов горького вкуса, обуславливающие различия в чувствительности индивидуумов к конкретным агентам с горьким вкусом (Pronin et al., 2007, *Current Biology*, 17(6):1403-1408).

Рецепторы желчи: Существует множество рецепторов желчных кислот. Рецептор желчных кислот, содержащий субъединицы Gpbar1 и M-Bar, по имеющимся сведениям, вовлечен в действие желчных кислот на солнобилизацию жиров, обеспечение обмена холестерина и гомеостаз желчных кислот (Maquyama, et al., 2006, *J. Endocrinol.* 191, 197-205). Maquyama с коллегами описывают возможную роль Gpbar в энергетическом гомеостазе. Kawamata с коллегами ("A G protein-coupled receptor responsive to bile acids", *J. Biol. Chem.* 278, 9435-9440, 2003) описывают возможную роль рецептора желчных кислот TGR5 в подавлении функции макрофагов.

Рецепторы кислого и соленого вкуса: Высказывались предположения о некоторых возможных рецепторах и механизмах передачи ощущений кислого и соленого вкуса (Miyamoto et al., 2000, *Prog. Neurobiol.* 62:135-157). Например, кислотнo-чувствительный ионный канал-2 (ASIC2) предположительно функционирует в качестве рецептора кислого вкуса у крыс (Ugawa et al., 2003, *J. Neurosci.* 23:3616-3622; Ugawa et al., 1998, *Nature*, 395:555-556). HCN1 и HCN4, представители активируемых гиперполяризацией управляемых циклическими нуклеотидами каналов (HCN) также являются кандидатами в каналы-рецепторы кислого вкуса (Stevens et al., 2001, *Nature*, 413:631-635). Было показано, что среди семейств каналов TRP члены семейства PKD (поликистозной болезни почек; также называются "TRPP" или "полицистины") обладают уникальными свойствами (Delmas et al., 2004, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 322:1374-1383; Nauli and Zhou, 2004, *Bioessays*, 26:844-856). Два представителя семейства каналов TRP, PKD1L3 (номер доступа в Genbank: AY1 64486 - мышинный, нуклеиновые кислоты, AAO32799 - мышинный, нуклеиновые кислоты, AY1 64485 - человек, нуклеиновые кислоты и AAO32798 - человек, аминокислоты), и PKD2L1 (номера доступа в Genbank: NM_181422 - мышинный, нуклеиновые кислоты, NP_852087- мышинный, аминокислоты, NM_016112- человек, нуклеиновые кислоты и NP_057196 - человек, аминокислоты), по имеющимся сведениям, специфически экспрессируются в подгруппе клеток с рецепторами вкуса, которые не соответствуют клеткам, чувствительным к горькому вкусу, сладкому вкусу или вкусу умами. Указанные белки локализованы в апикальной части вкусовых клеток, где происходит детекция вкусовых агентов. Формирование гетеромеров PKD1L3 и PKD2L1 необходимо для функциональной экспрессии на поверхности клетки, и в тех случаях, когда PKD1L3 и PKD2L1 экспрессируются в гетерологичных клетках, они активируются кислыми растворами. Таким образом, предполагается, что PKD1L3 и PKD2L1 функционируют совместно в качестве рецепторов кислого вкуса у млекопитающих, хотя понимание этого механизма не является необходимым для применения настоящего изобретения, и настоящее изобретение не ограничено каким-либо конкретным механизмом действия.

Рецепторы жиров: Рецептор жиров или рецептор жирных кислот при использовании в настоящем изобретении означает любой рецептор-переносчик или другую молекулу, которая связывается с потребляемыми в пищу жирами и/или жирными кислотами. Хемосенсорные рецепторы жиров не были достаточно хорошо охарактеризованы, хотя возможно вовлечение белков-переносчиков жирных кислот, которые, по имеющимся данным, присутствуют в желудочно-кишечном тракте. Мышиный белок-переносчик жирных кислот CD36, согласно поступавшим данным, потенциально может представлять собой рецептор вкуса жиров (Laugerette, et al., 2005, "CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions", *Journal of Clinical Investigation*, 115(11):3177-84). Обнаружено, что у крыс экспрессируется больше CD36 в слизистой оболочке кишечника проксимальных отделов по сравнению с дистальными. (Chen, et al., 2001, "Gut expression and regulation of FAT/CD36: possible role in fatty acid transport in rat enterocytes", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 281(5):E916-23). Не так давно было показано, что ряд GPCR, которые ранее классифицировали как орфанные рецепторы, отвечает на липидные лиганды, включая жирные кислоты, и некоторые были идентифицированы как кандидатные рецепторы вкуса жиров.

Когда лиганд связывается с GPCR, указанный рецептор предположительно подвергается конформационному изменению, приводящему к активации G-белка. G-белки состоят из трех субъединиц: гуанилнуклеотид-связывающей α -субъединицы, β -субъединицы и γ -субъединицы. G-белки переключаются между двумя формами в зависимости от того, GDP или GTP связан с α -субъединицей. Если связан GDP, данный G-белок существует в виде гетеротримера: $G\alpha\beta\gamma$ -комплекса. Если связан GTP, α -субъединица отделяется от указанного гетеротримера с образованием $G\beta\gamma$ -комплекса. Когда $G\alpha\beta\gamma$ -комплекс функционально связывается с активированным связанным с G-белками рецептором в клеточной мембране, скорость замены GTP на связанный GDP повышается, и увеличивается скорость отделения связанной $G\alpha$ -субъединицы от $G\alpha\beta\gamma$ -комплекса. Свободная $G\alpha$ -субъединица и $G\beta\gamma$ -комплекс, таким образом, способны передавать сигнал подчиненным элементам разнообразных путей передачи сигнала. Эти события формируют основу множества различных процессов клеточной сигнализации, включая, например, про-

цессы сигнализации, определяемые как неврологическое восприятие сенсорной информации, такой как вкус и/или запах. (См., например, патент США № 5691188.) GP120 - GPCR, соответствующий рецептору жирных кислот - был также идентифицирован во вкусовых почках мышей; и, кроме того, было показано, что жирные кислоты омега-3 опосредуют противовоспалительные эффекты и устраняют инсулинорезистентность у мышей с ожирением за счет действия на GP120, присутствующий в макрофагах (Oh et al., 2010, *Cell*, 142(5):687-698; Satiel, *Cell*, 142(5):672-674; также см. Matsumura et al., 2009, *Neurosci. Lett.* 450:186-190).

Гормоны.

Варианты реализации, описанные в настоящем документе, включают композиции и способы модулирования циркулирующих концентраций гормонов энтероэндокринных клеток, в том числе, но не ограничиваясь перечисленными, ГПП-1, ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РYY, ХЦК, глицентина, инсулина, глюкагона, С-пептида, грелина, амилина, урогуанилина и т.п.; такие композиции и способы включают введение субъекту по меньшей мере одного лиганда хемосенсорного рецептора для лечения состояния, связанного с хемосенсорным рецептором. Модулирование гормонов может достигаться посредством введения композиции, содержащей лиганд хемосенсорного рецептора, включая агонист, антагонист, модификатор, усилитель или их комбинацию, действующей на рецептор сладкого вкуса, рецептор умами, рецептор горького вкуса, рецептор жирных кислот и/или рецептор желчных кислот.

Согласно конкретным вариантам реализации комбинация одного или более агониста рецепторов сладкого, умами, горького вкуса, свободных жирных кислот и желчных кислот стимулирует синхронное высвобождение важных гормонов и нервных сигналов из энтероэндокринных клеток и, таким образом, облегчает ассимиляцию и распределение питательных веществ. Согласно дополнительным вариантам реализации комбинация одного или более агонистов рецепторов сладкого, умами, горького вкуса, свободных жирных кислот и желчных кислот подавляет синтез грелина, его активность или действие либо посттрансляционную модификацию (активность грелин-октоноил-ацилтрансферазы, или GOAT) и/или секрецию грелина или высвобождение из париетальных клеток желудка. Важно отметить, что некоторые из этих гормонов могут не проявлять значительных эффектов при введении по отдельности, но могут действовать аддитивно и/или синергетически при совместном высвобождении. Например, РYY 3-36 не оправдал себя в качестве монотерапии в клинике (пресс-релиз Nastech). Таким образом, в вариантах реализации настоящего изобретения предлагается совместное координированное и синхронное высвобождение гормонов ЖКТ, без отнесения специфической активности на счет какого-либо одного гормона. Стимуляция энтероэндокринных клеток (например, L-клеток, K-клеток и I-клеток) питательными веществами, по имеющимся сведениям, изменяет высвобождение одного или более из следующих известных гормонов: ГПП-1, ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РYY, ХЦК, инсулина, глюкагона, С-пептида, глицентина, грелина, амилина и урогуанилина. Питательные вещества могут также изменять высвобождение еще не описанных гормонов, выделяемых энтероэндокринными клетками. Такое модулирование высвобождения гормонов может приводить к благоприятным терапевтическим эффектам, например, лучшему контролю глюкозы при лечении диабета и связанных с ним расстройств (предиабета, болезни поликистозных яичников), воспалительных расстройств кишечника, повреждений кишечника и остеопороза (например, за счет высвобождения ГПП-2), понижению уровней циркулирующих липидов при лечении гиперлипидемии, жировой болезни печени, снижению потребления пищи и регулированию гомеостаза энергии при лечении ожирения (потере веса). Введение комбинации из одного или более компонента-агониста рецепторов сладкого, умами, горького вкуса, свободных жирных кислот и желчных кислот наряду с ингибитором ДПП-IV может увеличивать указанный терапевтический эффект, так как ГПП-1, РYY, ГПП-2 и ГИП быстро элиминируются ДПП-IV.

Результаты *in vivo*, согласующиеся с возможностью применения рецепторов сладкого, умами, свободных жирных кислот и желчных кислот для повышения концентраций ГПП-1, включают следующие.

Описано высвобождение ГПП-1 при интрадуоденальном введении глюкозы у людей. (См., например, Kuo, et al., 2008, "Transient, early release of glucagon-like peptide-1 during low rates of intraduodenal glucose delivery", *Regul Pept* 146, 1-3).

Увеличение постпрандиальных уровней ГПП-1 наблюдалось у людей после введения ингибитора альфа-глюкозидазы миглитола. (См., например, Lee, et al., 2002, "The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics", *Diabetes Obes Metab.* 4, 329-335).

У крыс повышение ГПП-1 после введения миглитола происходило синергетически при введении ингибитора ДПП-IV (Goto et al., 2008, Poster P-470 ADA).

Фруктаны типа инулина (неусваиваемые полимеры фруктозы), по имеющимся сведениям, стимулируют секрецию ГПП-1. (См., например, Delzenne, et al., 2007, "Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data", *J Nutr* 137, 2547S-2551S и Niness, et al., 1999, "Inulin and oligofructose: what are they?", *J. Nutr.* 129, 1402S-1406S).

Введение глутамата, агониста умами, крысам приводило к снижению увеличения массы тела и уменьшению количества абдоминального жира. (См., например, Kondoh, et al., 2008, "MSG intake suppresses weight gain, fat deposition, and plasma leptin levels in male Sprague-Dawley rats", *Physiol. Behav.* 95, 135-144).

Пероральное введение свободных жирных кислот мышам приводило к увеличению портальной и системной концентраций ГПП-1. (См., например, Hirasawa, et al., 2005, "Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120", *Nat. Med.* 11, 90-94).

Дефицитные по сопряженному с G-белком рецептору желчных кислот 1 мыши демонстрировали значительно большее накопление жира и увеличение массы тела по сравнению с контрольными мышами. (См., например, Maruyama, et al., 2006, цит. выше).

In vivo исследования с перфузированием тощей кишки крыс сукралозой и глутаматом показали, что рецепторы сладкого вкуса и умами регулируют абсорбцию глюкозы, пептидов и глутамата. (См., например, Mace, et al., 2008, "An energy supply network of nutrient absorption coordinated by calcium and T1R taste receptors in rat small intestine", *J. Physiol.*).

Желчные кислоты при ректальной доставке приводили к высвобождению PYY у людей. (См., например, Adrian, et al., 1993, "Deoxycholate is an important releaser of peptide YY and enteroglucagon from the human colon", *Gut*, 34(9):1219-24.) Помимо описаний эффектов метаболизируемых лигандов различных хемосенсорных рецепторов на высвобождение гормонов ЖКТ, имеются сведения, что неметаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов могут не оказывать эффекта на высвобождение гормонов ЖКТ. Frank Reimann. Molecular mechanisms underlying nutrient detection by incretin-secreting cells". *Int. Dairy J.* 2010 April; 20(4):236-242. doi: 10.1016/j.idairyj.2009.11.014.

Например, инсталлирование сукралозы (неметаболизируемого подсластителя) в двенадцатиперстную кишку людей, по имеющимся сведениям, не оказывало эффекта на высвобождение гормонов ЖКТ, в то время как инсталлирование метаболизируемых сахаров - оказывало. Ma J., et al., "Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects", *CK Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2009 Apr; 296(4):G735-9. Epub 2009 Feb 12. Другие исследования на крысах, по имеющимся сведениям, показали отсутствие вызывающего высвобождение гормонов ЖКТ эффекта у неметаболизируемых подсластителей, сукралозы и стевии, в то время как декстроза эффект оказывала. Fujita Y, et al., "Incretin Release from Gut is Acutely Enhanced by Sugar but Not by Sweeteners In vivo", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008 Dec 23. [опубликовано Epub до выхода в печать]; Reimann F., et al., "Glucose sensing in L-cells: a primary cell study", *Cell Metabolism.* 2008; 8:532-539. Согласно другим имеющимся данным, изменения циркуляции гормонов ЖКТ людей после введения стевии или ребаудиозидов А, которые представляют собой неметаболизируемые подсластители, не происходит. Gregersen, S., et al., "Antihyperglycemic Effects of Stevioside in type 2 diabetic subjects", *73 Metabolism, Vol. 53, No. 1 (January), 2004, p. 73-76.*

Кроме того, есть данные относительно людей или животных, предполагающие, что не являющиеся питательными веществами подсластители могут не приводить к потере веса и даже могут приводить к увеличению массы тела. См. например,

Maki, K.C., et al.,

«Chronic consumption of Rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women,» *Food Chem ToXicol.* 2008 Jul;46 Suppl 7:S47-53. Epub 2008 May 16; Yang, Q. «Gain weight by 'going diet?'» Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings,» *Neuroscience* 2010. *Yale J Biol Med.* 2010 Jun;83(2):101-8; Ludwig, DS, «Artificially sweetened beverages: cause for concern,» *JAMA.* 2009 Dec 9;302(22):2477-8); Richard Mattes. Effects of Aspartame and Sucrose on Hunger and Energy Intake in Humans. *Physiology & Behavior, Vol. 47, pp. 1037-1044.* Effects of Aspartame and Sucrose on Hunger and Energy Intake in Humans.

Лиганды хемосенсорных рецепторов.

Лиганды хемосенсорных рецепторов включают метаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов, которые могут быть метаболизованы в качестве источника энергии, например продукты питания или метаболиты, а также неметаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов, которые не метаболизируются в качестве источника энергии, например вкусовые агенты. Термин "неметаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов" в контексте настоящего изобретения включает лиганды хемосенсорных рецепторов, которые метаболизируются в незначительной степени, но не метаболизируются значительно. То есть неметаболизируемые лиганды хемосенсорного рецептора включают лиганды, имеющие пренебрежимо малую калорийность. Лиганды хемосенсорных рецепторов включают агонисты, антагонисты, модификаторы и усилители, а также другие соединения, которые модулируют хемосенсорные рецепторы. В литературе описаны многие известные в данной области техники лиганды хемосенсорных рецепторов. Неограничивающие примеры лигандов рецептора умами включают соли глутамата, глутамины, ацетилглицины и аспартам. Типовым лигандом рецептора умами является монофосфат глутаминовой кислоты. Лиганды рецептора умами не ограничиваются лигандами, которым присущи качества умами, но также включают и лиганды, согласно имеющимся данным являющиеся усилителями, усиливающими сигнал умами-лиганда, не обладая какими-либо собственными выраженными вкусовыми качествами. Такими лигандами являются ИМФ (инозинмонофосфат), ГМФ (гуанозинмонофосфат) и т.п. Специалистам в данной области техники известно множество лигандов рецептора умами, отличных от

перечисленных в настоящем изобретении и в цитируемых источниках, и многие другие могут быть идентифицированы с применением способов, известных в данной области техники и способов, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора умами выбран из вкусовых добавок или вкусоароматических соединений, описанных в настоящем изобретении или известных в данной области техники.

Неограничивающие примеры лигандов рецептора жиров включают линолевые кислоты, олеиновые кислоты, пальмитаты, олеоилэтаноламиды, омега-3 жирные кислоты, эмульсию смеси жирных кислот и N-ацилфосфатидилэтаноламин (NAPE), миристолеиновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, альфа-линоленовую кислоту, арахидоновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, эруковую кислоту и докозагексаеновую кислоту. Специалистам в данной области техники известно множество лигандов рецепторов жиров, отличных от перечисленных в настоящем изобретении и в цитируемых источниках, и многие другие могут быть идентифицированы с применением способов, известных в данной области техники и способов, описанных в настоящем документе. Желчные кислоты включают холевые кислоты, дезоксихолевые кислоты, таурохолевые кислоты и хенодезоксихолевые кислоты. Специалистам в данной области техники известно множество лигандов рецепторов желчных кислот, отличных от перечисленных в настоящем изобретении и в цитируемых источниках, и многие другие могут быть идентифицированы с применением способов, известных в данной области техники и способов, описанных в настоящем документе.

Неограничивающие примеры лигандов рецепторов горького вкуса включают флаваноны, флавоны, флавонолы, флаваны, фенольные флавоноиды, изофлавоны, агликаны лимонидов, глюкозинолаты или продукты их гидролиза, кофеин, хинин, экстракты *Momordica charantia* (китайской горькой тыквы) и изотиоцианаты. Определенные горькие вкусовые агенты описаны, например, у Drewnowski и Gomez-Carneros, *American Journal of Nutrition*, 72(6):1424 (2000). Специалистам в данной области техники известны многие лиганды рецептора горького вкуса, отличные от перечисленных в настоящем изобретении и в цитируемых источниках, и многие другие могут быть идентифицированы с применением способов, известных в данной области техники и способов, описанных в настоящем документе. Типовые горькие фитонутриенты из обычной растительной пищи, которые могут быть лигандами рецепторов горького вкуса, перечислены в нижеследующей таблице.

Класс фитонутриентов	Характерный компонент	Вкусовые качества	Источник среди пищевых продуктов
Фенольные соединения			
Флаваноны	Нарингин	Горький	Грейпфрут, флаведо
			Грейпфрут, альbedo
			Грейпфрут, мякоть
			Грейпфрут, семена
			Незрелый грейпфрут
			Сок грейпфрута
			Сок оробланко
			Мелоголд, сок
Флавоны	Танжеретин	Горький	Апельсины
			Сок апельсина
			Сок из концентрата
	Нобилитин	Горький	Апельсины
			Сок апельсина

			Сок из концентрата
	Синенсетин	Горький	Апельсины
			Сок апельсина (свежий)
			Сок из концентрата (замороженный)
			Сок из концентрата
			Чистый сок
Флавонолы	Кверцетин	Горький	Сок грейпфрута
			Сок лимона
			Эндивий
			Свежий хмель
			Вино
			Настой черного чая
			Настой чая улун
			Настой зеленого чая
Флаваны	Катехин	Горький	Красное вино
			Настой зеленого чая
			Настой чая улун
			Настой черного чая
	Эпикатехин	Горький	Красное вино
			Порошок какао с низким содержанием жира
			Быстрорастворимый порошок какао
			Настой зеленого чая
			Настой чая улун
			Настой черного чая
	Эпикатехина галлат	Горький и вяжущий	Настой зеленого чая
			Настой чая улун
			Настой черного чая
	Эпигаллокатехин	Горький со сладким послевкусием	Настой зеленого чая
			Настой чая улун
			Настой черного чая
	Эпигаллокатехина галлат	Горький со сладким послевкусием	Настой зеленого чая
			Настой чая улун
			Настой черного чая
Фенольные флавоноиды	Моно- и полимеры катехинов с ММ< 500	Горький	Красное вино
			Розовое вино
	Полимеры катехинов ММ> 500 (таннины)	Вяжущий	Красное вино
			Яблочный сидр
	Полифенолы	Вяжущий и горький	Порошок какао с

			низким содержанием жира
			Быстрорастворимый порошок какао
Изофлавоны	Генистеин и даидзеин	Горький вяжущий или	Соевые бобы
			Поджаренные обезжиренные соевые хлопья
			Текстурированный соевый белок
			Оладьи для завтрака
			Тофу
	Генистин	Вяжущий	Семена сои
	Дайдзин		
Тритерпены			
Агликоны лимониеидов	Лимонин	Горький	Сок лимона
			Сок апельсина
			Сок грейпфрута
			Сок мандарина
			Грейпфрут, флаведо
			Грейпфрут, альbedo
			Грейпфрут, мякоть
			Грейпфрут, семена
	Номилин	Горький	Сок грейпфрута
			Сок оробланко
			Мелоголд, сок
	Лимонин глюкозид	Безвкусный	Сок грейпфрута
			Сок лимона
Сераорганические соединения			
Глюкозинолаты	Синигрин	Горький	Капуста
			Капуста брюссельская
			Капуста цветная
			Репи или брюква
			Капуста калабрезе
			Капуста брокколи
			Капуста листовая
			Капуста кале
			Листовая горчица
	Процитрин	Горький	Капуста брюссельская
			Капуста
			Капуста цветная
			Репи или брюква

			Капуста калабрезе
	Глюкобрассицин	Горький	Капуста брюссельская
Продукт гидролиза глюкозинолатов	Гонтрин5-винил-2-оксазолидинтион	Горький	Водный экстракт брюссельской капусты
			Капуста, сердцевина
			Капуста, внешний слой камбия
			Капуста, листья
Изотиоцианаты	Аллил-изотиоцианат	Едкие горчичные масла; жгучие или вызывающие слезотечение	Капуста, сердцевина
			Капуста, внешний слой камбия
			Капуста, листья
	3-Метил-сульфинилпропил изотиоцианат	Едкие горчичные масла	Капуста, сердцевина
			Капуста, внешний слой камбия
			Капуста, листья
	Бензил изотиоцианат	Едкие горчичные масла; чеснокоподобные	Капуста, внешний слой камбия
			Капуста, листья
	4-Метилсульфинил бутил изотиоцианат	Едкие горчичные масла	Капуста, сердцевина
			Капуста, внешний слой камбия
			Капуста, листья
	Фенилэтил изотиоцианат	Едкие, раздражающие, или вызывающие слезоотделение	Капуста, сердцевина
			Капуста, внешний слой камбия
			Капуста, листья

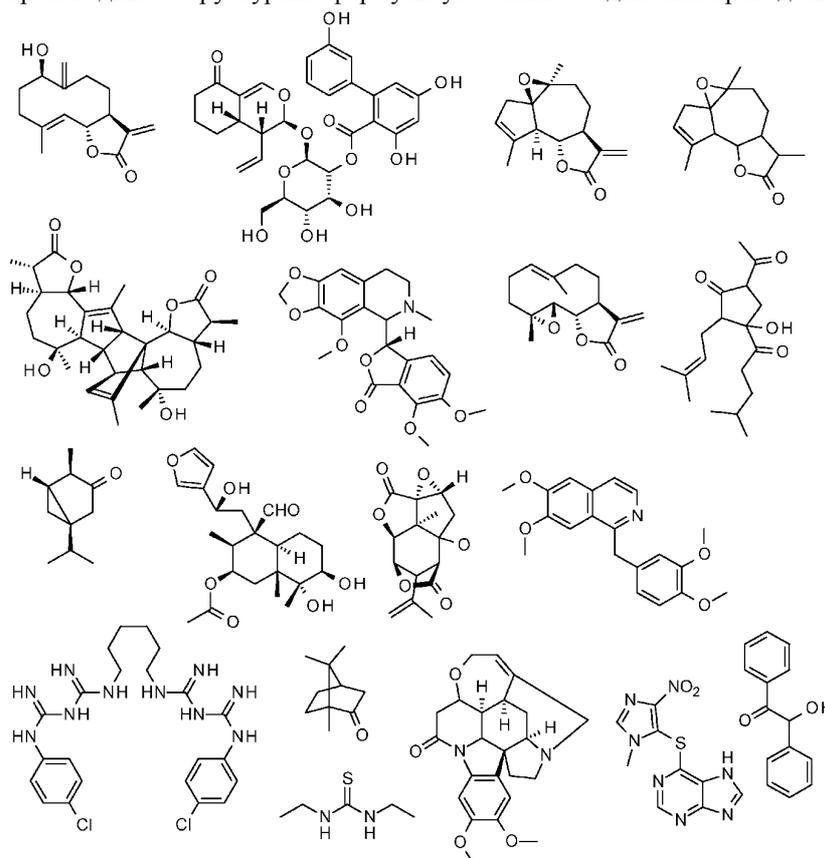
Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из вкусовых добавок или вкусоароматических соединений, описанных в настоящем изобретении или известных в данной области техники.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединений, описанных

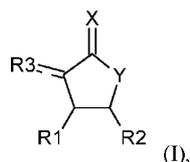
в заявке на патент США серийный № 12/593479 (опубликованной как US 2010/0130498);
заявке на патент США серийный № 12/593398 (опубликованной как US 2010/0184796);
патенте США № 7829299;
заявке на патент США серийный № 11/578013 (опубликованной как US 2010/0056621);
патенте США № 7416867;
заявке на патент США серийный № 11/455693 (опубликованной как US 2007/0037212);
заявке на патент США серийный № 13/059730 (опубликованной как US 2011/0143376);
заявке на патент США серийный № 12/996670 (опубликованной как US 2011/0311991);
патенте США № 7811788;
заявке на патент США серийный № 11/182942 (опубликованной как US 2006/0019346);
заявке на патент США серийный № 12/993542 (опубликованной как US 2011/0086138);
заявке на патент США серийный № 12/373235 (опубликованной как US 2010/0055209);
заявке на международный патент № PCT/IL2007/000454 (опубликованной как WO 2007/116404);
заявке на патент США серийный № 10/472056 (опубликованной как US 2004/0138189);
патенте США № 5891919;
патенте США № 6376657;
заявке на патент США серийный № 11/554982 (опубликованной как US 2007/0104805);
заявке на патент США серийный № 11/926745 (опубликованной как US 2008/0108604);
заявке на международный патент № PCT/CA2009/001688 (опубликованной как WO 2010/060198);
заявке на патент США серийный № 12/735557 (опубликованной как US 2010/0330205);
заявке на международный патент № PCT/CA2007/001066 (опубликованной как WO 2008/000063);
заявке на патент США серийный № 11/438204 (опубликованной как US 2006/0269617);
заявке на патент США серийный № 10/563713 (опубликованной как US 2006/0172020);

заявке на патент США серийный № 10/902352 (опубликованной как US 2006/0024335);
 заявке на патент США серийный № 10/538038 (опубликованной как US 2006/0275765);
 заявке на патент США серийный № 11/555617 (опубликованной как US 2008/0187936);
 заявке на патент США серийный № 12/739264 (опубликованной как US 2010/0316736);
 заявке на патент США серийный № 12/215609 (опубликованной как US 2009/0042813);
 заявке на патент США серийный № 11/893088 (опубликованной как US 2008/0050499);
 патенте США № 7807204;
 заявке на патент США серийный № 11/811166 (опубликованной как US 2008/0003268);
 патенте США № 6376657;
 заявке на международный патент № PCT/US2011/041183 (опубликованной как WO 2011/163183);
 заявке на международный патент № PCT/EP2011/059814 (опубликованной как WO 2011/157692);
 заявке на патент США серийный № 12/790292 (опубликованной как US 2011/0293753);
 заявке на международный патент № PCT/JP2009/071700 (опубликованной как WO 2010/076879);
 заявке на патент США серийный № 13/032530 (опубликованной как US 2011/0217394);
 заявке на международный патент № PCT/EP2011/000110 (опубликованной как WO 2011/085979);
 заявке на международный патент № PCT/US2010/058467 (опубликованной как WO 2011/068814);
 заявке на патент США серийный № 13/060996 (опубликованной как US 2011/0152361);
 заявке на патент США серийный № 12/09253 (опубликованной как US 2011/0124609);
 заявке на патент США серийный № 12/687962 (опубликованной как US 2011/0119499);
 и заявке на международный патент № PCT/EP2010/004623 (опубликованной как WO 2011/012298);
 содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылок.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из абсинтина, артеморина, аморогентина, арглабина, азатиоприна, азепинона, бензоина, бруцина, камфоры, каскариллина, хлоргексидина, N,N'-диэтилтиомочевины, герболида А, изогумуллона, носкапина, папаверина, партенолида, пикротоксинина, арборесцина, или (-)- α -гуйон, включая, но не ограничиваясь перечисленными, подходящие производные. Структурные формулы указанных соединений приведены ниже:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединений, структурно родственных абсинтину, арглабину, арборесцину, артеморину, носкапину или партенолиду, со структурной формулой (I)



где X представляет собой O или S;

Y выбран из O-, S-, NH- и N- алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₈-алкил с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₈-алкилциклоалкил);

R₁ и R₂ объединены с образованием циклоалкильного кольца (которое может быть замещенным или незамещенным), гетероциклоалкильного кольца (которое может быть замещенным или незамещенным),

где гетероцикл содержит один или более гетероатомов, выбранных из O, S и N, алициклической системы (которая может быть замещенной или незамещенной), арильного кольца (которое может быть замещенным или незамещенным) или гетероарильного кольца (которое может быть замещенным или незамещенным), где гетероцикл содержит один или более гетероатомов, выбранных из O, S и N;

R₃ выбран из:

H, OH, O-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₈-алкил с линейной или разветвленной цепью),

O-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкил), O-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкил), O-ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры), C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила,

C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила,

C₃-C₉-алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины,

арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил),

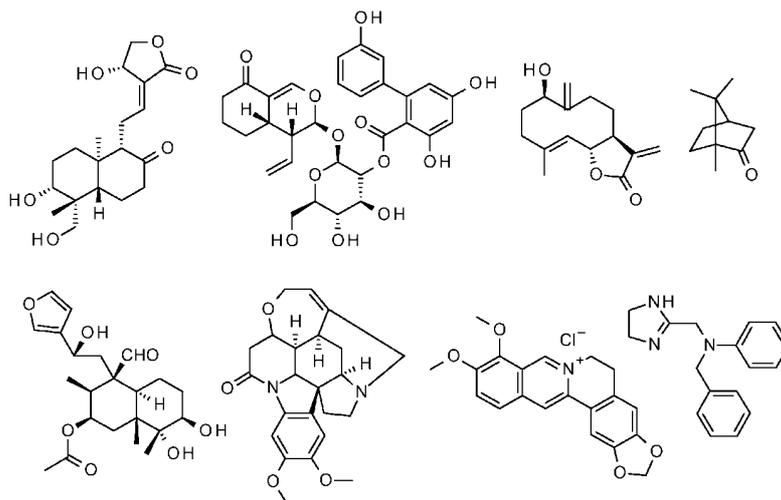
алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил),

гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

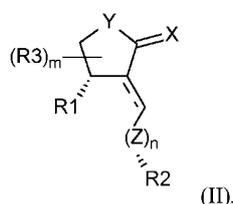
алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным); и

где связь, примыкающая к R₃, представляет собой простую или двойную связь.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из андрографолида, антазолина, аморогентина, артеморина, берберины хлорида, бруцина, камфоры и каскарилина, включая, но не ограничиваясь перечисленными, подходящие производные. Структурные формулы указанных соединений приведены ниже:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (II)



где X представляет собой O или S;

Y выбран из O-, S-, NH- и N-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₈-алкил с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₈-алкилциклоалкил);

Z представляет собой CR₄R₅ в любом случае, когда связь, примыкающая к (Z)_n, представляет собой простую или двойную связь;

R₁ выбран из:

H, OH,

O-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₈-алкил с линейной или разветвленной цепью),

O-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкил), O-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкил), O-ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, причем гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины;

R₂ выбран из:

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₈-циклоалкила, алициклической системы,

C₂-C₇-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два ге-

тероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным);

R_3 в каждом случае независимо выбран из галогена, NO_2 , CN, OR_6 , NR_6R_7 , $COOR_6$, $CONR_6R_7$, NR_4COR_5 , $NR_4CONR_6R_7$, NR_5SO_2A , COR_6 , $SO_2NR_6R_7$, $OOCR_4$, CR_4R_5OH , R_4OH и A;

R_4 , R_5 , R_6 и R_7 , каждый независимо, выбран из:

H, C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_3 - C_8 -циклоалкила, алициклической системы,

C_2 - C_7 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным); или

где согласно некоторым вариантам реализации R_6 и R_7 объединены с образованием замещенного или незамещенного гетероарила или замещенной или незамещенной гетероциклоалкильной системы;

A выбран из:

O-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_1 - C_8 -алкил с линейной или разветвленной цепью),

O-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_3 - C_7 -циклоалкил),

O-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_4 - C_8 -алкилциклоалкил),

O-ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),

C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_3 - C_8 -циклоалкила, алициклической системы,

C_2 - C_7 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила,

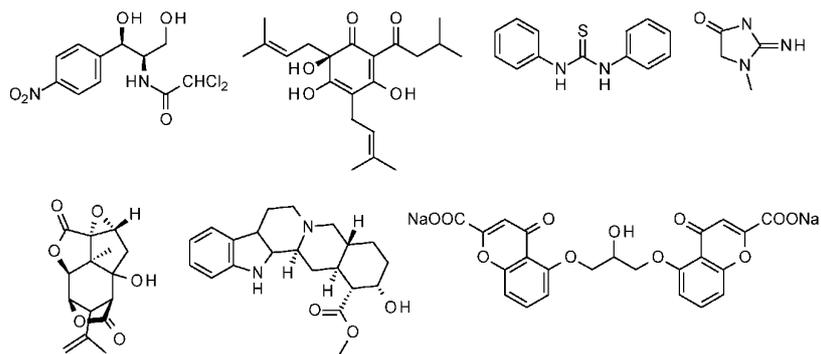
C_3 - C_9 -акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), и алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным);

m представляет собой целое число от 0 до 4;

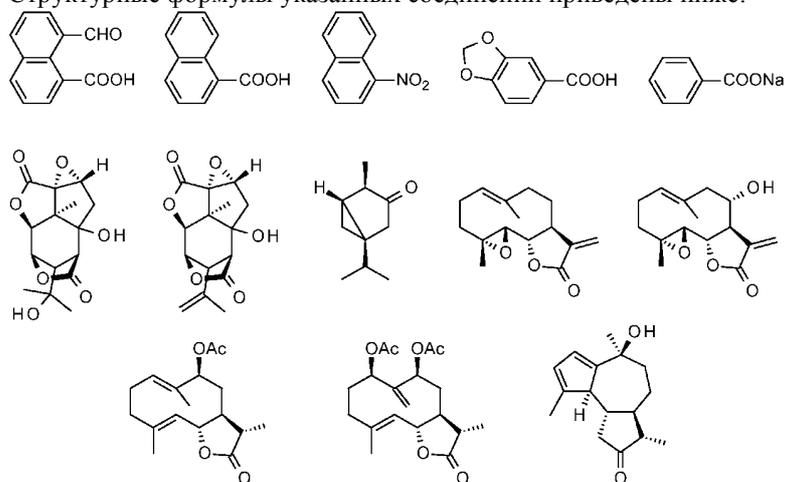
n представляет собой целое число от 1 до 5.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих

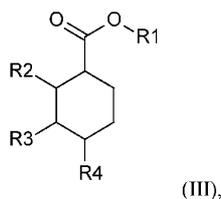
структур:



Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из 1,8-нафталдегидной кислоты, 1-нафтойной кислоты, 1-нитронафтадена, пикротина, пикротоксина, пиперониловой кислоты, бензоата натрия, (-)- α -гуйона, партенолида, герболида А, герболида D ацетата, гидроксил-8 α -партенолида, псевдо-артабсина, включая, но не ограничиваясь перечисленными, подходящие производные. Структурные формулы указанных соединений приведены ниже:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (III)



(III),

где R_1 выбран из:

H,

C_1 - C_8 -алкила с линейной или разветвленной цепью,

C_3 - C_7 -циклоалкила,

C_4 - C_8 -алкилциклоалкила, и

M, где M представляет собой катион (включая, но не ограничиваясь перечисленными, Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} и Al^{3+});

R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из:

H, OH,

O-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_1 - C_8 -алкил с линейной или разветвленной цепью),

O-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_3 - C_7 -циклоалкил),

O-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_4 - C_8 -алкилциклоалкил),

O-ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),

C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные

ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из О, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила,

C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из О, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазол, изоксазол, тиазол, диазол, пиразол, триазол, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), и алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазол, изоксазол, диазол, пиразол, триазол, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным); или

R₂ и R₃ и/или R₃ и R₄ могут быть объединены согласно некоторым вариантам реализации с образованием:

3-10-членного циклического кольца (которое может быть замещенным или незамещенным),

5-6-членного арильного кольца (которое может быть замещенным или незамещенным),

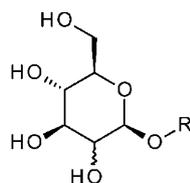
3-10-членного гетероциклического кольца (которое может быть замещенным или незамещенным),

при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из О, S и N, или

5-6-членного гетероарильного кольца (которое может быть или не быть замещенным),

при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из О, S и N.

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (VI)



(IV),

где R выбран из:

ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

алициклической системы,

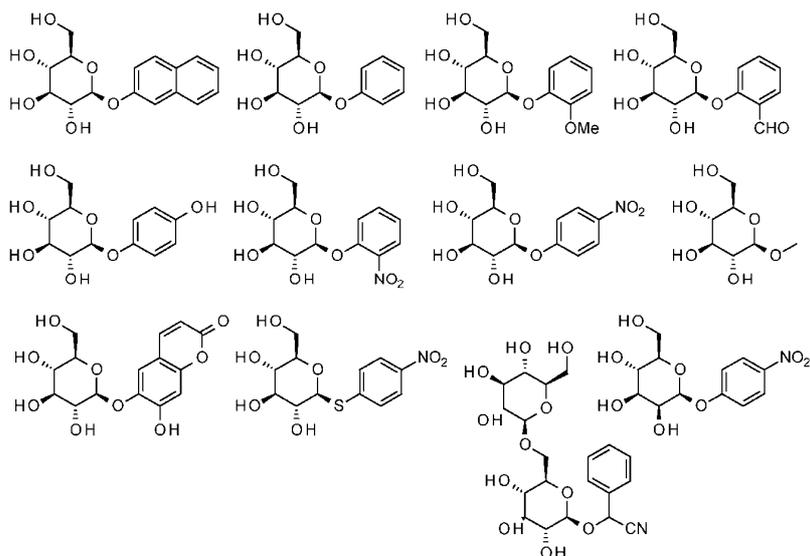
C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из О, S и N,

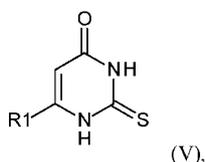
C₄-C₁₀-алкилциклоалкила,

C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из О, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазол, изоксазол, тиазол, диазол, пиразол, триазол, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), и алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазол, изоксазол, диазол, пиразол, триазол, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным).

В некоторых случаях соединение с формулой (IV) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (V)



где R₁ выбран из:

H, OH,

O-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₈-алкил с линейной или разветвленной цепью),

O-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкил),

O-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкил),

O-ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),

SH, S-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₈-алкил с линейной или разветвленной цепью),

S-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкил),

S-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкил),

S-ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

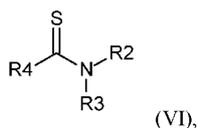
C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), и

алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным).

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (VI)



где каждый из R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из:

H,

C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

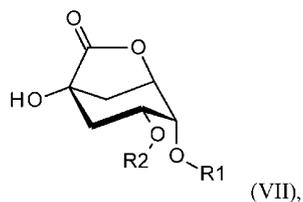
C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), и алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным).

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (VII)



где R_1 и R_2 независимо выбраны из:

H,

CO-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_1 - C_8 -алкил с линейной или разветвленной цепью),

CO-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_3 - C_7 -циклоалкил),

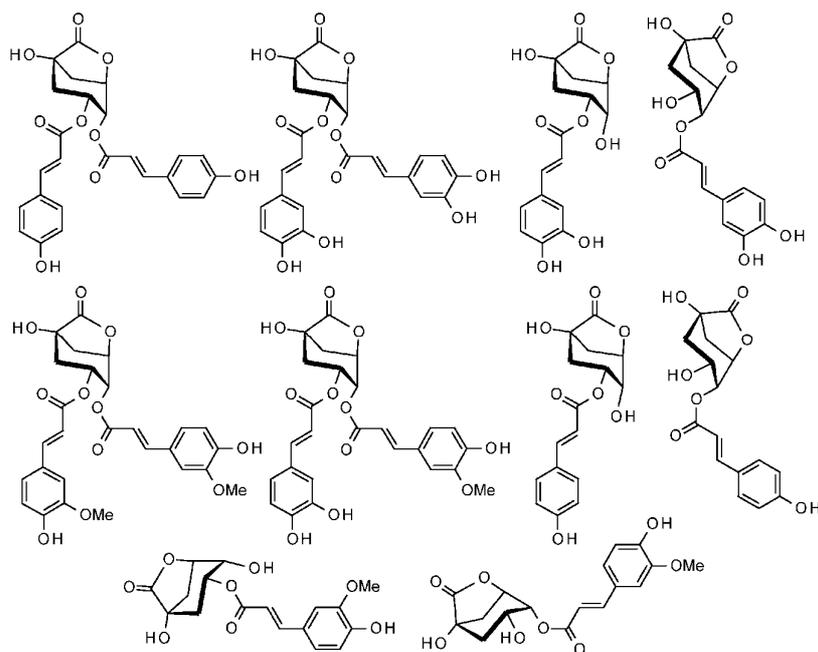
CO-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_4 - C_8 -алкилциклоалкил),

CO-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

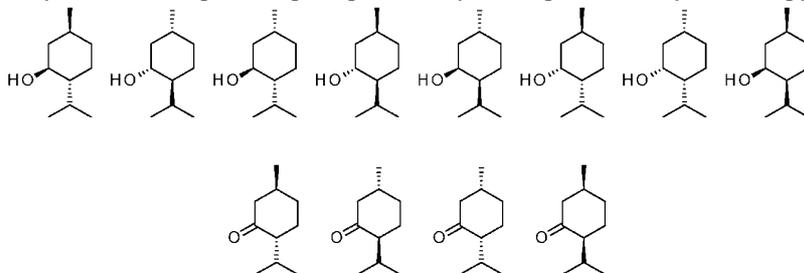
CO-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил), и

CO-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенил-замещенный фенил, алкенил нафтил, алкенил-замещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, ферулоил).

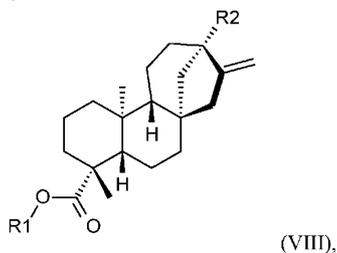
В некоторых случаях соединение с формулой (VII) выбрано из следующих структур:



В некоторых случаях лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур:



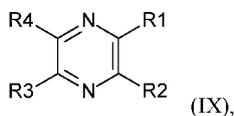
Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (VIII)



где R_1 и R_2 представляют собой остатки, независимо выбранные из:

Н,
 бета-Glc,
 бета-Glc-бета-Glc(2->1),
 бета-Glc[бета-Glc(3->1)]-бета-Glc(2->1),
 бета-Glc-альфа-Rha(2->1),
 бета-Glc[бета-Glc(3->1)]-альфа-Rha(2->1) и
 бета-Glc[бета-Glc(3->1)]-альфа-Xyl(2->1);
 где Glc представляет собой глюкозу,
 Rha представляет собой рамнозу и
 Xyl представляет собой ксилозу.

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (IX)



где каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из Н, ОН, О-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_1 - C_8 -алкил с линейной или разветвленной цепью), О-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_3 - C_7 -циклоалкил),

O-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкил),
O-ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),
ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, карбоновые кислоты, альдегиды, кетоны, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), и алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным); или

R₂ и R₃ или R₃ и R₄ объединены согласно некоторым вариантам реализации с образованием:

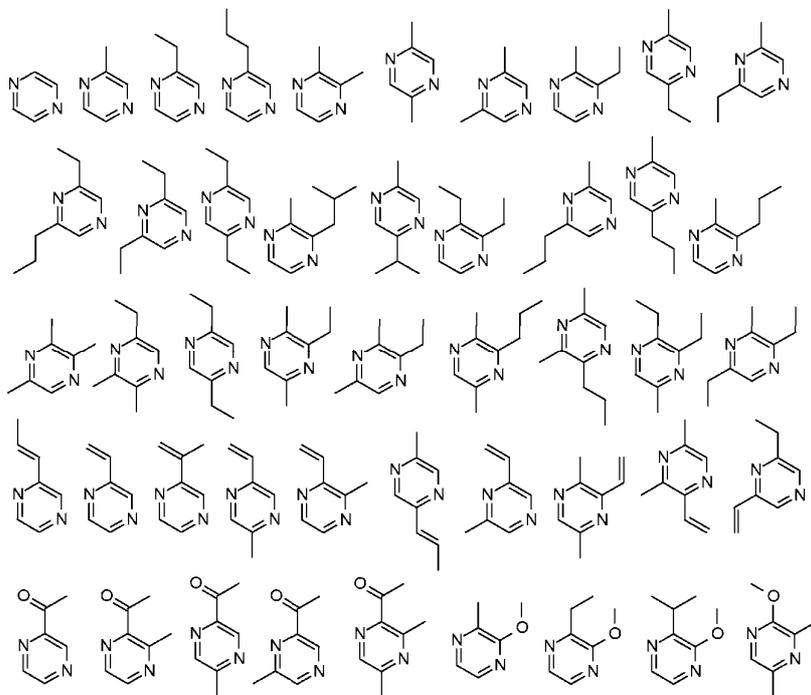
3-10-членного циклического кольца (которое может быть замещенным или незамещенным),

5-6-членного арильного кольца (которое может быть замещенным или незамещенным),

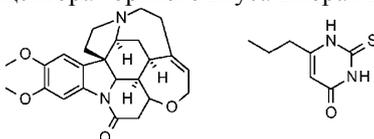
3-10-членного гетероциклического кольца (которое может быть замещенным или незамещенным), при этом гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, или

5-6-членного гетероарильного кольца (которое может быть или не быть замещенным), где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N.

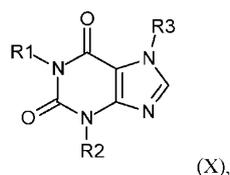
В некоторых случаях соединение с формулой (IX) выбрано из следующих структур:



В некоторых случаях лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур:

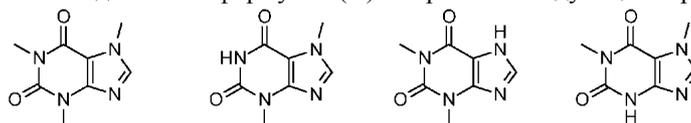


Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (X)

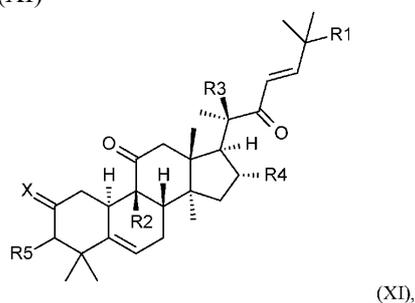


где каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо выбран из H, C_1 - C_8 -алкила с линейной или разветвленной цепью, C_3 - C_7 -циклоалкила и C_4 - C_8 -алкилциклоалкила.

В некоторых случаях соединение с формулой (X) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XI)



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбраны из:

H, OH,

O-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_1 - C_8 -алкил с линейной или разветвленной цепью),

O-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_3 - C_7 -циклоалкил), O-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_4 - C_8 -алкилциклоалкил),

O-ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),

C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

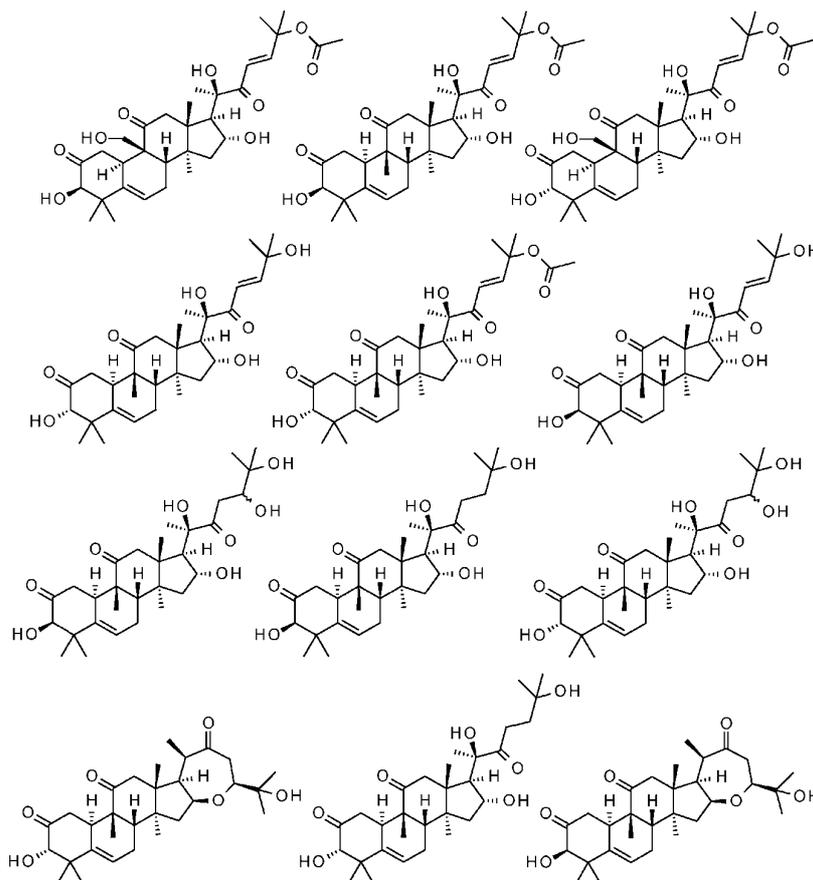
C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

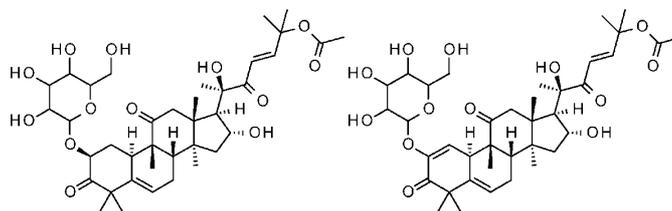
C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), и алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным); и

X выбран из O, S, NH и NR, где R представляет собой C_1 - C_{10} -алкил с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом).

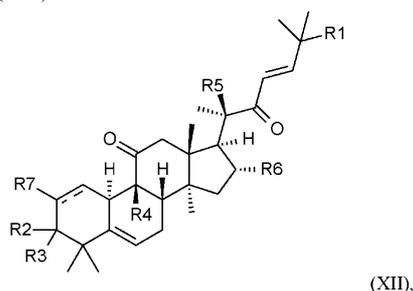
В некоторых случаях соединение с формулой (XI) выбрано из следующих структур:



В некоторых случаях лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XII)



(XII),

где каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо выбран из:

H, OH,

O-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₈-алкил с линейной или разветвленной цепью),

O-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкил), O-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкил),

O-ацила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры, сложные тиоэфиры),

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₁-C₁₀-алкенила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные

ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

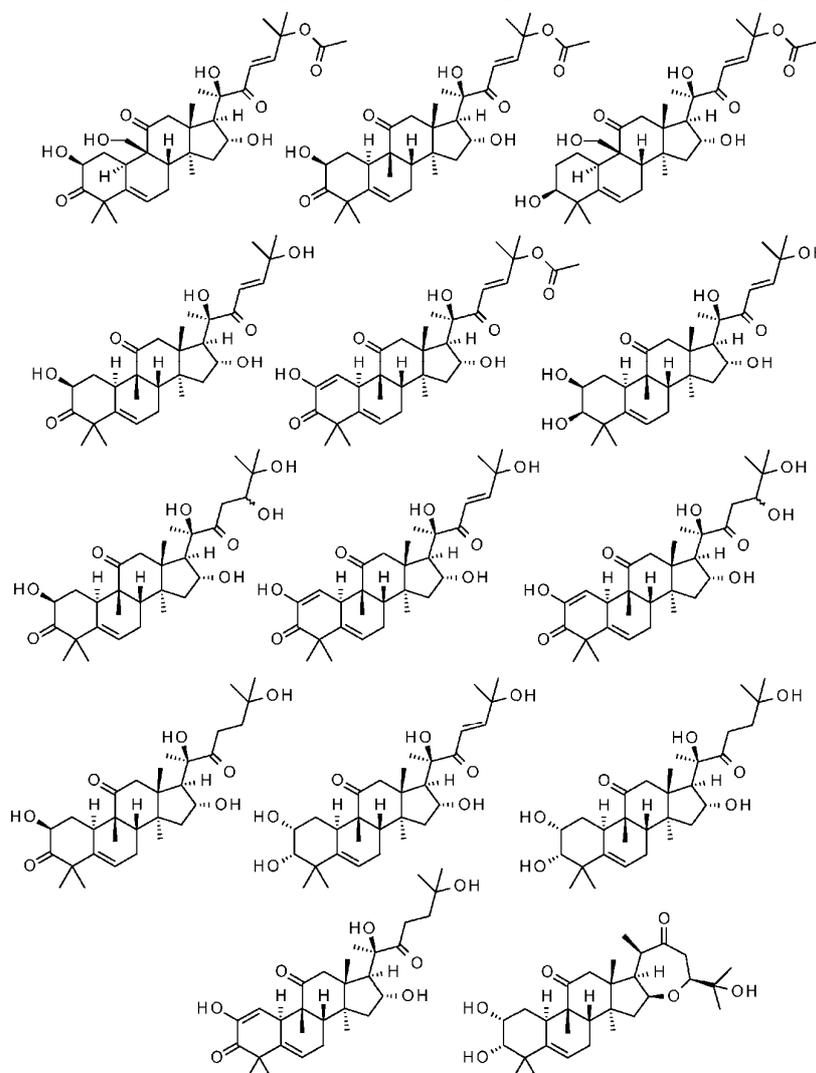
C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-ацилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, а при наличии NH в гетероциклическом кольце атом азота может находиться в форме амида, карбамата или мочевины, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), и алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным);

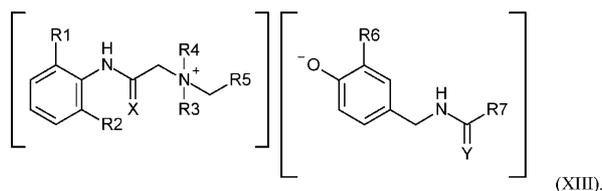
при условии что, если один из R₁ и R₂ замещен, другой должен представлять собой водород или R₁ и R₂ объединены с образованием карбонильной (C=O) группы, тиокарбонильной (C=S) группы, имино-(C=NH) группы или замещенной имино-C=NR) группы; и

где связь, примыкающая к R₇, может представлять собой простую СС-связь или двойную СС-связь.

В некоторых случаях соединение с формулой (XII) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XIII)



где R_1 и R_2 независимо выбраны из:

H,

C_1 - C_8 -алкила с линейной или разветвленной цепью,

C_3 - C_7 -циклоалкила и C_4 - C_8 -алкилциклоалкила;

X и Y независимо выбраны из O и S;

R_3 , R_4 и R_5 независимо выбраны из:

C_1 - C_8 -алкила с линейной или разветвленной цепью,

C_3 - C_7 -циклоалкила, C_4 - C_8 -алкилциклоалкила, и

арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил);

R_6 выбран из:

H, OH,

O-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_1 - C_8 -алкил с линейной или разветвленной цепью),

O-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_3 - C_7 -циклоалкил), и

O-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_4 - C_8 -алкилциклоалкил);

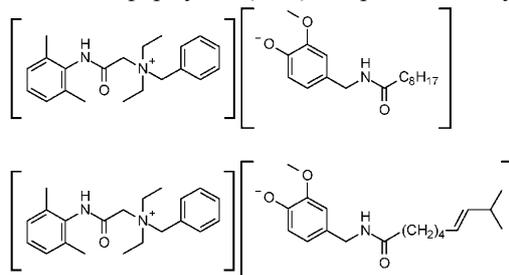
R_7 выбран из:

C_7 - C_{12} -алкила с линейной или разветвленной цепью,

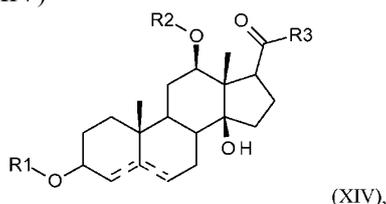
C_7 - C_{12} -алкенила с линейной или разветвленной цепью и

C_7 - C_{12} -алкинила с линейной или разветвленной цепью.

В некоторых случаях соединение с формулой (XIII) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XIV)



где R_1 выбран из:

H,

одного или более 6-дезоксигликоидного остатка, одного или более 2,6-дидезоксигликоидного остатка, одного или более остатка глюкозы и комбинаций 6-дезоксигликоидных остатков, и/или 2,6-дидезоксигликоидных остатков, и/или остатков глюкозы;

R_2 выбран из:

H,

C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O-алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила,

C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзаме-

щенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), тиглоила, ароила (включая замещенный и незамещенный бензоил), и алкоила (включая любой органической сложный эфир); и

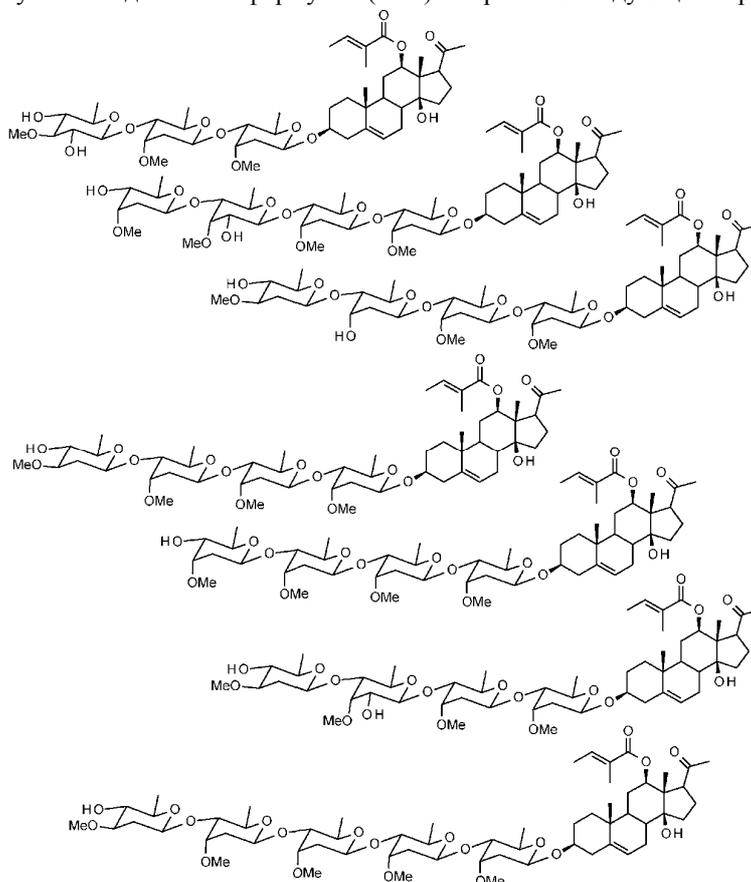
R_3 выбран из:

C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные ОН, О-алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

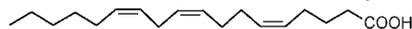
C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N), и

где пунктирными линиями обозначено необязательное присутствие либо C_4 - C_5 двойной связи, либо C_5 - C_6 двойной связи (т.е. стандартная номенклатура для стероидного кольца).

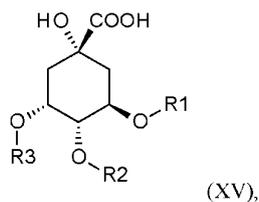
В некоторых случаях соединение с формулой (XIV) выбрано из следующих структур:



В некоторых случаях лиганд рецептора горького вкуса представляет собой пиноленовую кислоту. В определенных случаях указанная пиноленовая кислота имеет следующую структуру:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XV)



где R_1 , R_2 и R_3 независимо выбраны из:

H, CO-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_1 - C_8 -алкил с линейной или разветвленной цепью),

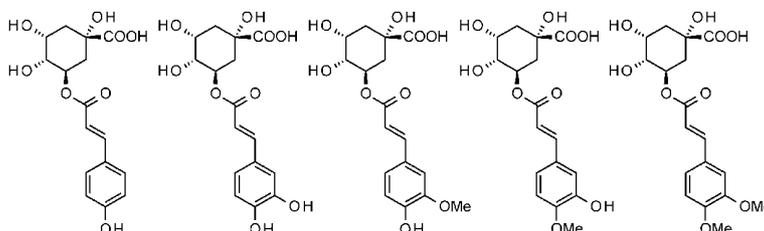
CO-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_3 - C_7 -циклоалкил),

СО-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, С₄-С₈-алкилциклоалкил),
СО-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный фенил,
алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

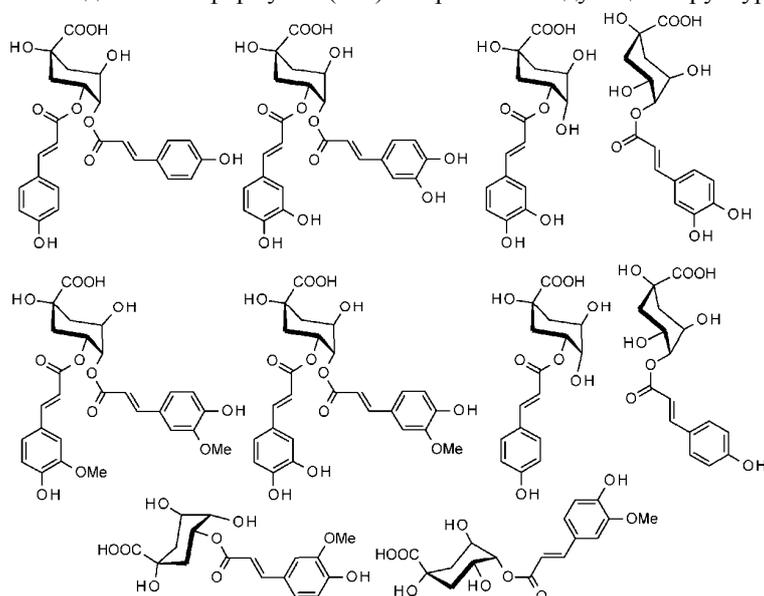
СО-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный
фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил), и

СО-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенил-
замещенный фенил, алкенилнафтил, алкенил-замещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, фе-
рулоил).

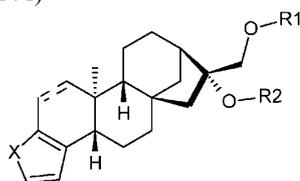
В некоторых случаях соединение с формулой (XV) выбрано из следующих структур:



В других случаях соединение с формулой (XV) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения,
имеющего структурную формулу (XVI)



(XVI),

где X выбран из:

O, S, NH и NR, где R представляет собой С₁-С₁₀-алкил с линейной или разветвленной цепью,
С₃-С₇-циклоалкила, С₄-С₁₀-алкилциклоалкила или СО-алкила (включая, но не ограничиваясь пере-
численными, С₁-С₁₀-алкил с линейной или разветвленной цепью); и

каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из:

H,

С₁-С₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными,
алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные
ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

С₃-С₇-циклоалкила, С₂-С₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома,
выбранных из O, S и N,

С₄-С₁₀-алкилциклоалкила,

С₃-С₉-ацилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O,
S и N,

арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, заме-

щенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

СО-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₂₂-алкил с линейной или разветвленной цепью),

СО-алкенила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₂₂-алкенил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 5 двойных связей),

СО-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкил),

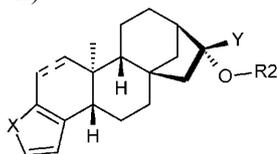
СО-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкил),

СО-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), СО-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), и

СО-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенилзамещенный фенил, алкенил нафтил, алкенилзамещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, ферулоил); и

где связь, примыкающая к гетероциклическому кольцу, может представлять собой простую или двойную связь.

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XVII)



(XVII),

где X выбран из: O, S, NH и NR, где R представляет собой C₁-C₁₀-алкил с линейной или разветвленной цепью,

C₃-C₇-циклоалкила, C₄-C₁₀-алкилциклоалкил или СО-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкил с линейной или разветвленной цепью);

Y выбран из:

СНО, СООН и СООZ, где Z представляет собой C₁-C₁₀-алкил с линейной или разветвленной цепью, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₁₀-алкилциклоалкил или СО-алкил (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкил с линейной или разветвленной цепью); и

R₂ выбран из:

H,

C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила,

C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил),

алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил),

гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

СО-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₂₂-алкилы с линейной или разветвленной цепью),

СО-алкенила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₂₂-алкенил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 5 двойных связей),

СО-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкилы),

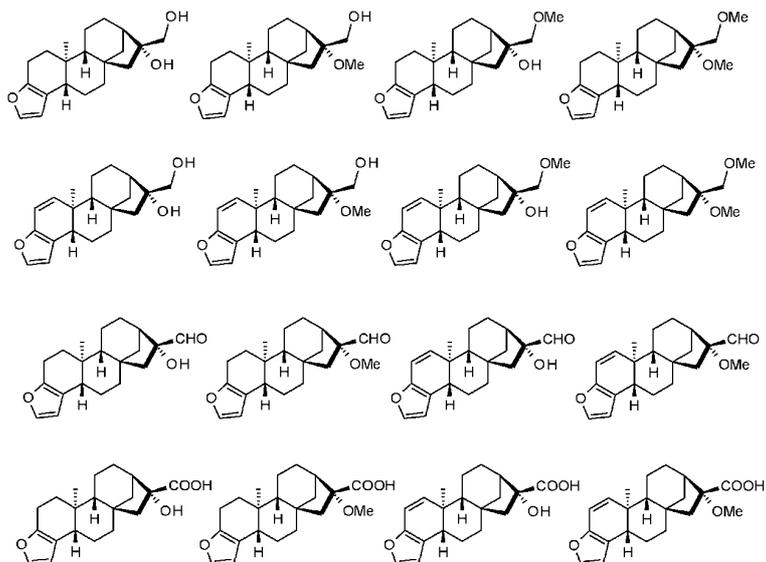
СО-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкилы),
СО-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

СО-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил), и

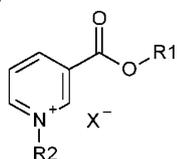
СО-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенил-замещенный фенил, алкенил нафтил, алкенил-замещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, ферулоил); и

где связь, примыкающая к гетероциклическому кольцу, может представлять собой простую или двойную связь.

В некоторых случаях соединение с формулой (XVI) или (XVII) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XVIII)



(XVIII),

где X выбран из любого подходящего органического или неорганического компонента, способного находиться в форме аниона, включая, но не ограничиваясь перечисленными, F, Cl, Br, ацетат и сульфат; или

X представляет собой внутренний цвиттерион, если R₁ представляет собой H;

R₁ выбран из:

H,

C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N, арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил), алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил), гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным), и алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным); и

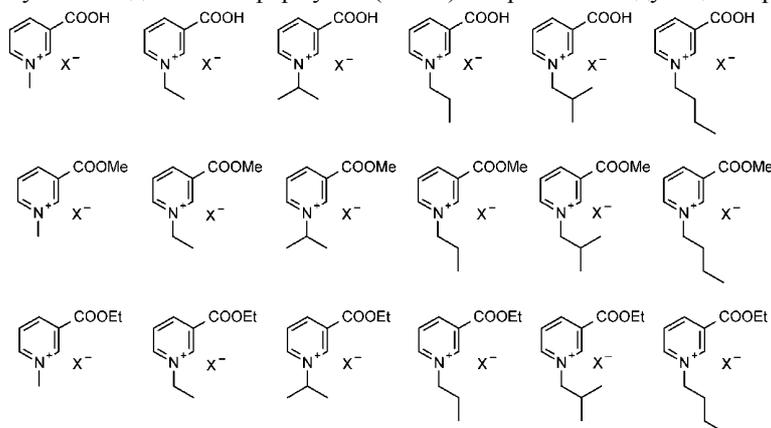
R₂ выбран из:

C₁-C₂₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

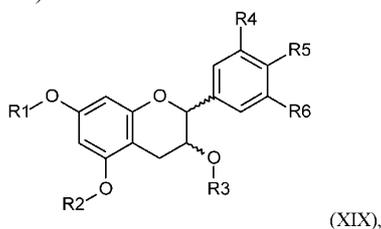
C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила и C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N.

В некоторых случаях соединение с формулой (XVIII) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XIX)



(XIX),

где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из:

H,

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила, C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил),

алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил),

гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

СО-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкилы с линейной или разветвленной цепью),

СО-алкенила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкенилы с линейной или разветвленной цепью),

СО-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкилы),

СО-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкилы),

СО-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

СО-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

СО-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенил-замещенный фенил, алкенил нафтил, алкенил-замещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, ферулоил); и

каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из:

H, OH,

O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

O-(C₃-C₇)циклоалкила,

O-(C₂-C₆)гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

O-(C₄-C₁₀)алкилциклоалкила,

O-(C₃-C₉)алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

O-CO-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкилы с линейной или разветвленной цепью),

O-CO-алкенила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкенилы с линейной или разветвленной цепью),

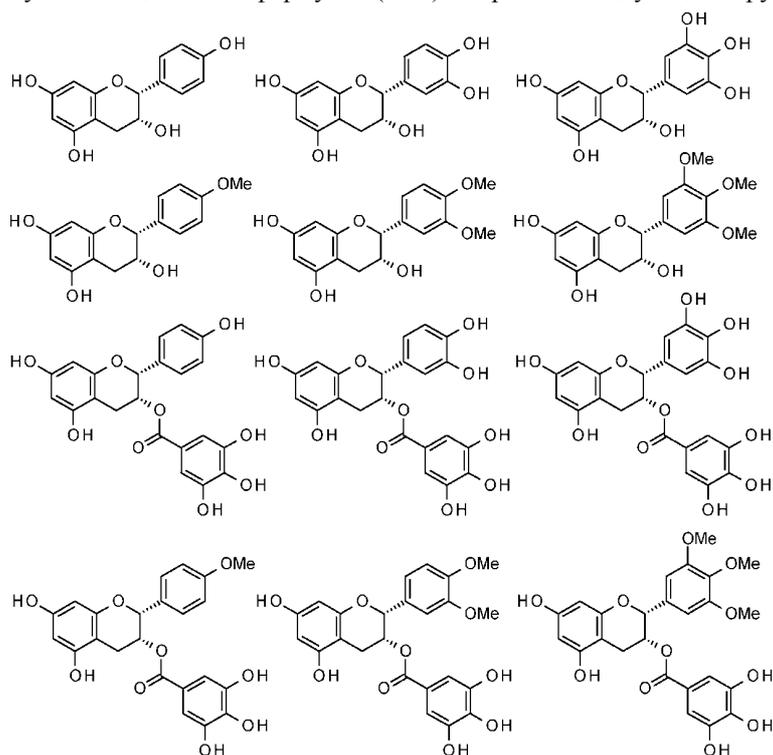
O-CO-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкилы),

O-CO-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкилы),

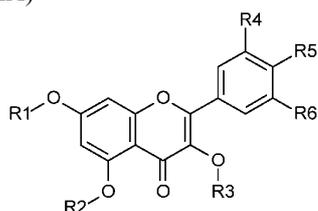
O-CO-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

O-CO-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил), и O-CO-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенил-замещенный фенил, алкенил нафтил, алкенил-замещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, ферулоил).

В некоторых случаях соединение с формулой (XIX) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XX)



(XX),

где каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из:

H,

C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными

ми, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

C₃-C₇-циклоалкила, C₂-C₆-гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C₄-C₁₀-алкилциклоалкила,

C₃-C₉-акилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил),

алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил),

гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

СО-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкилы с линейной или разветвленной цепью),

СО-алкенила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкенилы с линейной или разветвленной цепью),

СО-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкилы),

СО-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкилы),

СО-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

СО-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил), и

СО-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенил-замещенный фенил, алкенил нафтил, алкенил-замещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, ферулоил); и

каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо выбран из:

H, ОН,

O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные ОН, О=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

O-(C₃-C₇)циклоалкила, O-(C₂-C₆)гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

O-(C₄-C₁₀)алкилциклоалкила, O-(C₃-C₉)алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

O-СО-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкилы с линейной или разветвленной цепью),

O-СО-алкенила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкенилы с линейной или разветвленной цепью),

O-СО-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкилы),

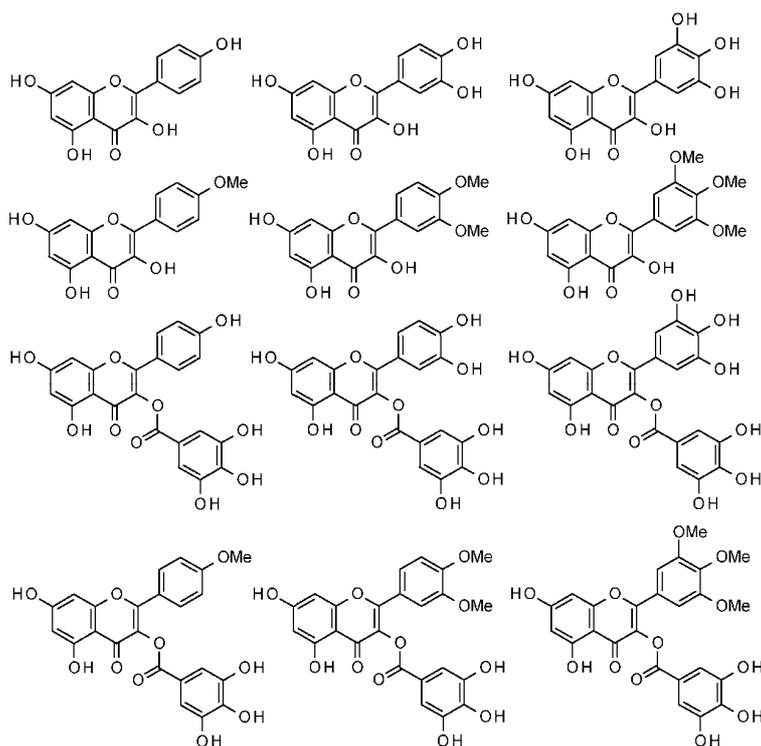
O-СО-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкилы),

O-СО-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

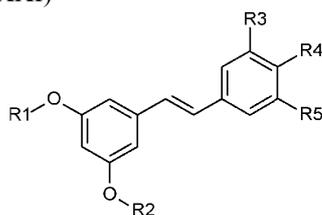
O-СО-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил), и

O-СО-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенил-замещенный фенил, алкенил нафтил, алкенил-замещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, ферулоил).

В некоторых случаях соединение с формулой (XX) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XXI)



(XXI),

где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из:

H,

C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH_2 , NH-алкилом),

C_3 - C_7 -циклоалкила, C_2 - C_6 -гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

C_4 - C_{10} -алкилциклоалкила, C_3 - C_9 -ацилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, фенил, замещенный фенил, нафтил, замещенный нафтил),

алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкилзамещенный нафтил),

гетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

алкилгетероарила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиридил, фуранил, тиофенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, каждый из которых может быть незамещенным либо замещенным),

CO-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_1 - C_{10} -алкил с линейной или разветвленной цепью),

CO-алкенила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_1 - C_{10} -алкенил с линейной или разветвленной цепью),

CO-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_3 - C_7 -циклоалкил),

CO-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C_4 - C_8 -алкилциклоалкил),

CO-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

СО-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкилзамещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил), и

СО-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенил-замещенный фенил, алкенил нафтил, алкенил-замещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, ферулоил);

каждый из R₃, R₄ и R₅ независимо выбран из:

H, OH,

O-(C₁-C₁₀)алкила с линейной или разветвленной цепью (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкильные цепи, гетерозамещенные кислородом, кремнием, серой, и алкильные цепи, замещенные OH, O=алкилом, SH, S-алкилом, NH₂, NH-алкилом),

O-(C₃-C₇)циклоалкила, O-(C₂-C₆)гетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

O-(C₄-C₁₀)алкилциклоалкила, O-(C₃-C₉)алкилгетероциклоалкила, где гетероцикл содержит один или два гетероатома, выбранных из O, S и N,

O-СО-алкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкилы с линейной или разветвленной цепью),

O-СО-алкенила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₁-C₁₀-алкенилы с линейной или разветвленной цепью),

O-СО-циклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₃-C₇-циклоалкилы),

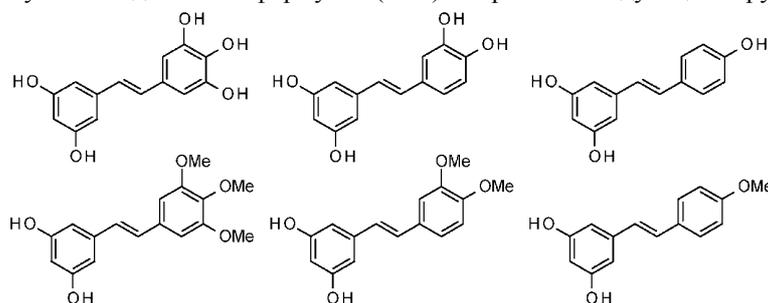
O-СО-алкилциклоалкила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, C₄-C₈-алкилциклоалкилы),

O-СО-арила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил),

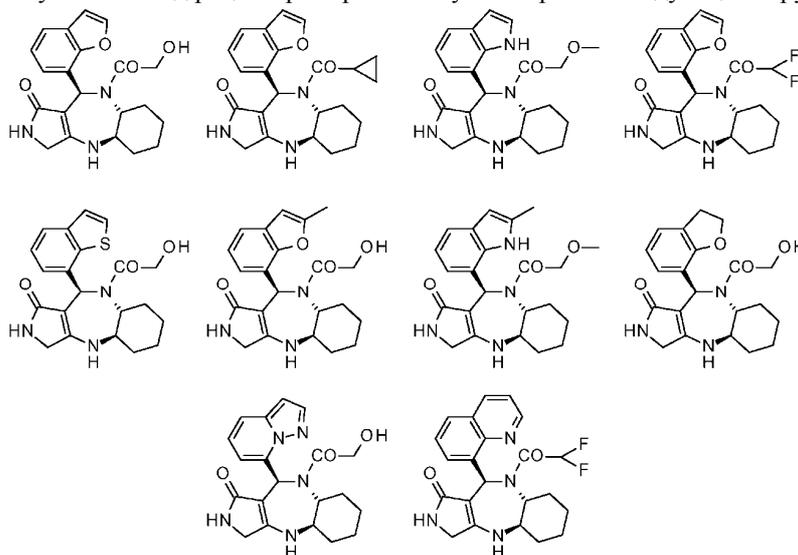
O-СО-алкиларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкилфенил, алкил-замещенный фенил, алкилнафтил, алкил-замещенный нафтил), и

O-СО-алкениларила (включая, но не ограничиваясь перечисленными, алкенилфенил, алкенил-замещенный фенил, алкенил нафтил, алкенил-замещенный нафтил, циннамоил, кумароил, кафеоил, ферулоил).

В некоторых случаях соединение с формулой (XXI) выбрано из следующих структур:



В некоторых случаях лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур:



Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой растительный экстракт, выбранный из группы, состоящей из горечавки (*Gentiana lutea*), левизии (*Lewisia rediviva*), цветов шафрана (*Crocus sativus*), листьев сенны (*Cassia Senna*), манны (*Fraxinus ornus*), комми-

форы (*Commiphora molmol*), корня ангелики (*Angelica archangelica*), корня бузины травянистой (*Sambucus ebulus*), камфоры (*Cinnamomum camphora*), горечавки японской (*Gentiana scabra*), корня ревеня пальчатого (*Rheum palmatum*), корня бедренца камнеломкового (*Theriac veneziam*), цитварного корня (*Curcuma zedoaria*), корня колючника бесстебельного (*Carlina acaulis*) и их комбинаций. В некоторых случаях указанный растительный экстракт представляет собой экстракт корня.

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой смесь плодов фенхеля, ревеня, солодки, бархата, цедоарии, пикрасмы высокой, ромашки, герани, моркови, высушенной цедры апельсина, корня шлемника, коры магнолии, *Bogei*, корневища сыти, платикодона, коры мелии и книдиума. Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой смесь корицы (*Cinnamomum verum*) и китайской горькой тыквы (*Momordica charantia*). В некоторых случаях указанная смесь содержит также мальтит, какао-масло, какао-порошок, молочный жир, тертое какао, соевый лецитин, ванильный экстракт, карбонат кальция и/или жирную кислоту омега-3.

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из группы, состоящей из тиамин (включая, но не ограничиваясь перечисленными, тиамин мононитрат в качестве источника тиамина), хрома (включая, но не ограничиваясь перечисленными, пиколинат хрома в качестве источника хрома), ванадия (включая, но не ограничиваясь перечисленными, ванадилсульфат в качестве источника ванадия), альфа-липоевой кислоты, L-карнозина, экстракта коры корицы (включая концентраты полимеров метилгидроксиалкона), экстракта листьев банана (включая концентраты коросоловой кислоты), босвеллевой кислоты, экстракта листьев джимнемы Сильвестра (*Gymnema sylvestre*), экстракта китайской горькой тыквы (*Momordica charantia*) и их комбинаций. Согласно дальнейшим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из группы, состоящей из экстракта цзяогулань (*Gynostemma pentaphyllum*), экстракта зеленого чая (*Camellia sinensis*), экстракта боярышника перисто-надрезанного (*Crataegus pinnatifida*), экстракта китайской горькой тыквы (*Momordica charantia*), экстракта шелковицы (род *Morus*) и их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой лекарственное средство или активный фармацевтический ингредиент, обладающий качествами горького вкуса. Примеры лекарственных средств или активных фармацевтических ингредиентов, обладающих качествами горького вкуса, включают, не ограничиваясь перечисленными, декстроморфан, хлоргексидина, гуафенезин, псевдоэфедрина, кофеина, пероксида, аторвастатина, аспирина, ацетаминофена, дифенгидрамина, доксиламина, силденафила цитрата, лоперамида и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из группы, состоящей из актеозида, адгумуллона, адлупуллона, эскулетина, эскулина, L-аланина, L-аланил-L-аланил-L-аланина, L-аланил-L-изолейцил-аланина L-, L-валил-L-валил-амарогентина, амаропанина, амаросверина, амигдалина, ангустифолина, антиацетилгумуллона, антиизогулумуллона, аргинина, L-аргинил-лейцина, аргинил-лейцил-лейцина, аргинил-пролина, азарональдегида, аспартил-аспарагиновой кислоты, аспарасапонина I, атропина, бензил бета-D-арабинозида, бензил-бета-L-арабинозида, бензил-бета-D-фруктозида, бензил-бета-D-галактозида, бензил-альфа-D-глюкозида, бензил-бета-D-глюкозида, бензил-альфа-D-маннозида, горьких пептидов, горьких пептидов соевых белков, бутил-альфа-D-глюкозида, бутил-бета-D-глюкозида, кофеина, карнозифлозида II, карнозифлозида III, карнозифлозида IV, катехина, эпикатехина, эпикатехина галлата, чаконина, альфа-чаконина, бета-2-хлорамфеникола, холевой кислоты, цикориина, когумуллона, колупуллона, криптохлорогеновой кислоты, гамма-лактона, кукурбитацина В, кукурбитацина D, циклоаланин-глицина, циклоаланин-фенилаланина, циклоаланин-валина, цикло(L-аргинилглицил-L-пролил-L-пролил-L-фенилаланил-L-изолейцил-L-валила), циклоаспарагин-фенилаланина, циклоглицин-фенилаланина, циклогексимида, циклолюцин-триптофана, циклопент(б)азепин-8(1H)-она, 7-метил-2,3,6,7-тетрагидро-циклопент(б)азепин-8(1H)-она, 2,3,6,7-тетрагидро-7-гидрокси-7-метилциклопент-2-ен-1-она, 2,5-дигидрокси-5-метил-3-(1-пиперидинил)циклопент-2-ен-1-она, 2,5-дигидрокси-5-метил-3-(1-пирролидинил)циклопент-2-ен-1-она, 2,3-ди-1-пирролидинил-циклопент-2-ен-1-она, 5-гидрокси-5-метил-2,3-ди-1-пиперидинил-циклопент-2-ен-1-она, 5-гидрокси-5-метил-2,3-ди-1-пирролидинил-циклопент-2-ен-1-она, 5-метил-2,3-ди-1-пирролидинил-циклопент-2-ен-1-она, 5-метил-2,3-ди-1-пирролидинил-циклопент-2-ен-1-она, 3-метил-2-(1-пирролидинил)циклофенилаланин-аспарагиновой кислоты, циклопролин-аланина, циклопролин-аспарагина, циклопролин-глицина, циклопролин-изолюцина, циклопролин-лейцина, циклопролин-метионина, циклопролин-фенилаланина, циклопролин-пролина, циклопролин-валина, цикловалин-фенилаланина, кинаратриола, цинаропикрина, цинаропикрина, даидзеина, дайдцина, денатониума бензоата, денатониума сахарада, дхуррина, дигидроксибензойной кислоты, 2,3-дигидроксибензойной кислоты, 2,4-этил бета-L-арабинозида, этил альфа-D-глюкозида, этил бета-D-глюкозида, эустоморозида, эустомозида, галловой кислоты, эпигаллокатехина, эпигаллокатехина галлата, гаудихаудиозида F, гелидозиды, генистеина, генистина, гентиопикрозида, гентиизиновой кислоты, гентомозида, гешоидина, 6'-O-бета-D-глюкозилгентиопикрозида, глюкозалузанина G, глутамил-аспарагиновой кислоты, глутамил-глутаминовой кислоты, глицил-лейцина, гоитрина, грамина, гроссегмина, гематоксилина тетраметил-эфира гелицина, гептадека-16-ена, 1-ацетокси-2,4-дигидрокси-гептадека-16-ена, 1,2,4-тригидрокси-гистидина, L-гулупона, гумулинона, гумуллона, гидроксibenзойной кислоты, 4-гименозида А, гименозида В, гименозида С, гименозида D, гименозида Е, гименозида F, изо-

гумулона, цис-изогумулона, транс-изолейцина, L-изолупанина, изоспартеина, бета-изоспартеина, 10,17-диоксо-бета-изоспартеина, 10-оксо-бета-лактучина, L-лейцина, L-аланил-L-аланил-L-лейцин, N-[(2R)-6-амино-2-[(4S)-2,5-диоксо-4-(фенилметил)-1-имидазолидинил]-1-оксогексил]-L-лейцил-L-метионил-N-метил-L-фенил-аланил-, (4-1)-лактама, L-лейцина, глицил-L-аланил-лейцина, L-L-лейцина, N-(N-2-L-лейцил-L-глутаминил)-L-лейцина, N-(N-L-лейцил-L-альфа-глутамил)-L-лейцина, N-[N2-[N2-[N-(1-L-лейцил-L-пролил)-L-фенилаланил]-L-аспарагинил]-L-глута-минил]-L-лейцина, N-[N2-[N-[N-(1-L-лейцил-L-пролил)-L-фенилаланил]-L-серил]-L-глутаминил]-L-лейцина, L-лейцил-L-валил-лейцил-лейцина, лейцилфенилаланина, лимонина, лимонинмонолактон, лунамарина, лотавастрелина, лупина, лупанина, 13-гидрокси-лупанина, 7-гидрокси-лупинина, эпилупинина, Luroxes B, Luroxes C, луполона, лупутриона, меллеина, 6-метокси-метионина, L-метил-альфа-L-арабинозида, метил-бета-L-арабинозида, метил-бета-D-глюкозида, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-ди-изолейцина, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-дилейцина, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-ди-L-фенилаланина, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-дитреонина, метил-альфа-D-глюкозида 2,3-дитирозина, метил-альфа-O-маннозида, метил-бета-L-ксилопиранозида, метил-альфа-D-ксилозида, нарингина, неохлорогеновой кислоты, гамма-лактона, неогесперидина, нийчженида, олеонийженида, олеуропеина, оливьерозида A, оливьерозида B, оливьерозида C, перроттегина H, фенилаланина, L-фенил альфа-D-галактозида, фенил-альфа-D-глюкозида, фенил-бета-O-глюкозида, фенилтиомочевины, фломисозида II, пиперидин-2-карбоновой кислоты, 4-[(2-карбоксо-2-гидроксиэтил)тио]пиперидинкарбоновой кислоты, 2,4-[(2-карбоксо-2-гидроксиэтил)тио]прегумулона, прелуполона, пропил-бета-O-фруктозида, пропил-альфа-D-глюкозида, пропил-бета-D-глюкозида, протокатеховой кислоты, пруназина, пульхерримина, хинидина, хинина, хинолизиниум-7-олата, ранитидина, ребаудиозида C, салицина, салидрозида, скабразида, сканденозида R5, склареолида, скополина, септемфидозида, серил-лизил-глицил-лейцина, синапина, соланина, альфа-спартеина, спартеина, 17-оксостевиозида A, стрихнина, суавиозида C1, суавиозида D2, суавиозида F, октаацетата сахарозы, сверозида, свертиамарина, свертиапунимарина, таксифиллина, TFI (фуростан, бета-D-галактопиранозид), теафлавина, теафлавина галлата A, теафлавина галлата B, томатидина, томатина, альфа-трициклодегидроизогумулона, трифлорозида, тригидроксибензойной кислоты, 2,4,6-триптофана, L-урацила, 6-пропил-2-тио-L-валина, L-аргинилглицил-L-пролил-L-пролил-L-фенилаланил-L-изолейцил-(BPIa)-валина-, L-йохимбина и их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из группы, состоящей из ацесульфама K, ацетаминофена, 2'-ацетилпиразина, алоина, amino-2-норборнан-карбоновой кислоты, амигдалина, андрографолида, β-арбутина, аристолохиевой кислоты, атропина, бруцина, 4-бензилпиперидина, кофеина, хлорамфеникола, хлорохина, ципрофлоксацина, кларитромицина, клиндамицина, циклогексимида, циклооктанона, денатониума бензоата, дексаметазона, дилтиазема гидрохлорида, диизобутиламина, диметилбигуанида, 2,6-диметилпиперидина, докसेпина, эналаприла малеата, эдрофония, эноксацина, (-)-эпикатехина, (-)-эритромицина, этилпиразина, фамотидина, габапентина, гингколида A, гоитрина, гваяколглицерилэфира, лабеталола HCl, линамарина, ломефлоксацина, (-)-лупинина, N-метилтиомочевины, 1-метил-2-хинолинона, метилпреднизона, нитрофталена, нитросахарина, офлоксацина, олеуропеина, омепразол, оксипутинина хлорида, оксифенония HBr, пептида-LPFSQL, пептида-YQEPVLGPVRGVRGPFPIIV, пептида-PVLGPVRGPFPIIV, пептида-PVRGPFPHV, пептида-RGPFPIIV, N'-этил-N'-5-фенилмочевины, 2-пиколина, пикриновой кислоты, пирензепина дигидрохлорида, преднизона, прокаинамида-HCl, квассина, хинакринина, хинина, ранитидина, сахарина, салицина, спартеина сульфата пентагидрата, сахарозы октаацетат, стрихнина, сульфаметоксазол, теобромина, тиоацетанилида, тиокарбанилида, толазолин толилмочевины, трапидила, триметоприма, L-триптофана и их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой "горечи" (биттеры). В общем случае биттеры представляют собой любое дигестивное алкогольное, коктейльное или неалкогольное горькое соединение или смесь, как правило, получаемые из растительных экстрактов. Типовые биттеры включают, не ограничиваясь перечисленными,

Alomo Bitters, Appenzeller Alpenbitter, Amargo Vallet, Amaro Cora, Amaro Erbes, Amaro Jannamico, Amaro Lucano, Amaro Montenegro, Amer Picon, Amaro Quintessentia, Aperol, Araucano, Arnbitter, Averna, Becherovka, Beerenburg, Old Men Bitters, Boonekamp, Borsci San Marzano, Cappellano Chinato, Campari, Carpano Antica, Cio Ciara, Cocchi Chinato, Cock Drops, Collins Orange, Cynar, Demänovka, Dimitri, China Martini, Echt Stonsdorfer, Fernet Branca, Fernet Stock, Fernet 1882, Gammel Dansk, Gran Classico Bitter, Hoppe Orange, Killepitsch, Kuemmerling, Lauterbacher Tropfen, Licor Beirão, Luxardo Amaro, Luxardo Горечи, Luxardo Fernet, Marcarini Chinato, Meletti, Nardini Amaro, Nijmeegs Neutje, Par-D-Schatz, Pelinkovac, Pimm's № 1, Quinquina (Кинкины), Ramazzotti, Ratzeputz, Riemerschmid Angostura, Рижского черного бальзама, Santa Maria al Monte Amaro, Schrobbele, Schwartzhog, St. Vitus, Sirop de Picon, Sommer, Suze (Сюз), Swedish bitters, Tilus, Torani, Underberg, Unicum, Versinthe La Blanche, Wurzelpeter, Wurzelpeter Bitter Orange, Weisflog Bitter, Zucca, Amargo Chunchu, Angostura Bitters, Angostura Orange Bitters, Bittermens (включая Xocolatl Mole Bitters, Grapefruit Bitters, 'Elemakule Tiki Bitters, Boston «Bittahs), The Bitter Truth горечи (включая Ароматические Горечи, Orange Горечи, Lemon Горечи, Celery Горечи, Creole Горечи, Grapefruit Горечи, Chocolate Горечи, and Jerry Thomas Горечи), Fee Brothers Bitters (ароматические, апельсиновые, мятные, лимонные и персиковые), ароматические горечи, содержащие кору Angostura bark и/или глицерин; Dr. Adam Elmegirab's Boker's Bitters, Dandelion & Burdock Bitters, Limited Edition Spanish Bitters, Hermes Orange, Hermes Regular, Peychaud's Bitters, Regans' Orange Bitters №6, Urban Moonshine (цитрусовые и кленовые биттеры), Appenzeller, Boker's, Calisaya Bitters, Gordon & Co. Pale Orange Bitters, Hartwig-Kantorowicz, Hostetter's, Malört, Kabänes, Kina Lillet, Maraschino Bitters, Meinhard's Bitters, Dr. Teodoro Meinhard's Angostura Bitters, Meyer's Bitters, Flimm's, Reichs-Post Bitter, West Indies Bitters, New York Bitters, Boston Bitters, St Louis Bitters, Frisco Bitters, Lupulins Bitters, Dr Grants Bitters, Philadelphia Bitters, Kent Bitters, Dixons Bitters, Milwaukee Bitters, Gippsland Bitters, Utica Bitters, Steanes Bitters, Ralays, Baimsdale, McDonalds, Weisflog Bitter, Bradley's Bitters, Bitter Kas, Chinò, Crodino, Fanta Chinotto, Gioia, Sanbittèr, Stirrings Blood Orange и т.п..

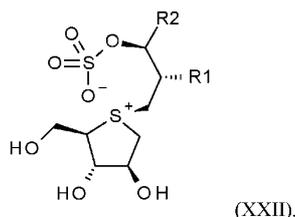
Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой полифенол, выбранный из антоцианинов, антрохинонов, халконов, лигнанов, нафтохинонов, неолигнанов, пироантоцианинов, окрашенных таннинов, таннинов, ксантонов или их комбинаций. Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой хлорогеновую кислоту, кафестол, кавеол, тригонеллин, катехин, флаваноид ресвератрол и их производные. Катехины включают, например, эпигаллокатехина галлат (EGCG), эпикатехин (EC), эпикатехина галлат (EGG), эпигаллокатехин (EGG) и другие соединения чаев.

Другие лиганды рецепторов горького вкуса включают любые экстракты трав, растений, цветов, плодов, овощей, корней или водорослей или их комбинации, обеспечивающие горький вкус. В некоторых случаях количество экстракта трав, растений, цветов, плодов, овощей, корней или водорослей или комбинаций указанных экстрактов по меньшей мере в 100 раз ниже ВНТД ("уровень без наблюдаемых побочных эффектов"). Согласно дальнейшим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой фенилтиокарбамид.

Согласно дальнейшим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой смесь экстракта корня горечавки (*Gentiana scabra*) и китайской горькой тыквы (*Momordica charantia*).

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Salacia oblonga*. В некоторых случаях экстракт *Salacia oblonga* содержит ингибиторы альфа-глюкозидазы. Ингибиторы альфа-глюкозидазы из экстракта *Salacia oblonga* включают, не ограничиваясь перечисленными, салицинол, коталанол и мангиферин 9.

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XXII)

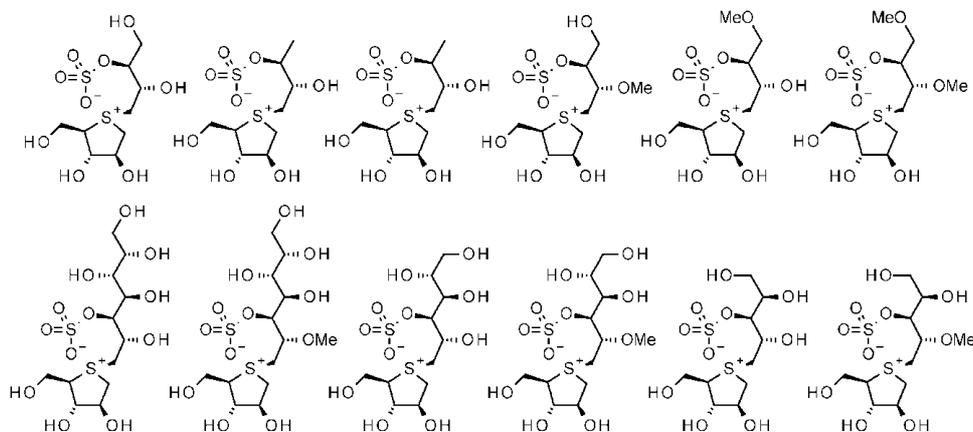


где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из:

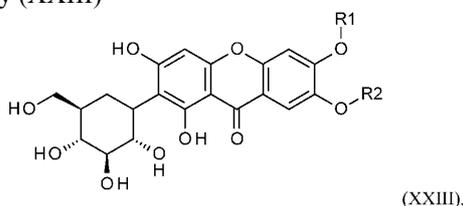
H,

замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного O-[C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью], замещенного или незамещенного O-[C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью], замещенного или незамещенного O-[C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью].

В некоторых случаях соединение с формулой (XXII) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XXIII)

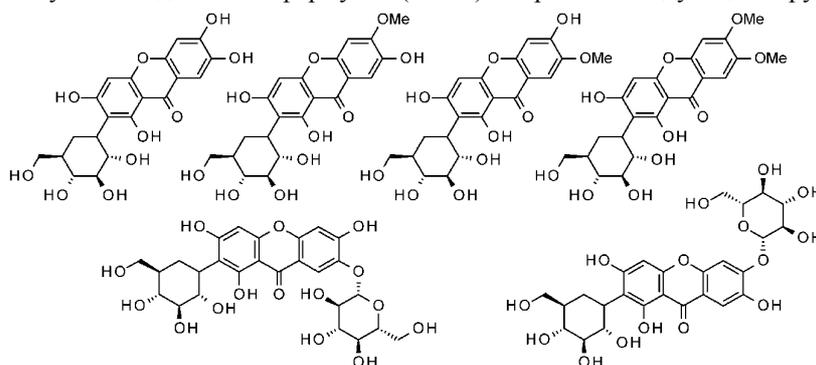


где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из:

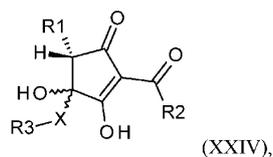
H,

замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, альфа- или бета-глюкозила, альфа- или бета-фруктозила, альфа- или бета-маннозила, альфа- или бета-галактозила, альфа- или бета-фукозила.

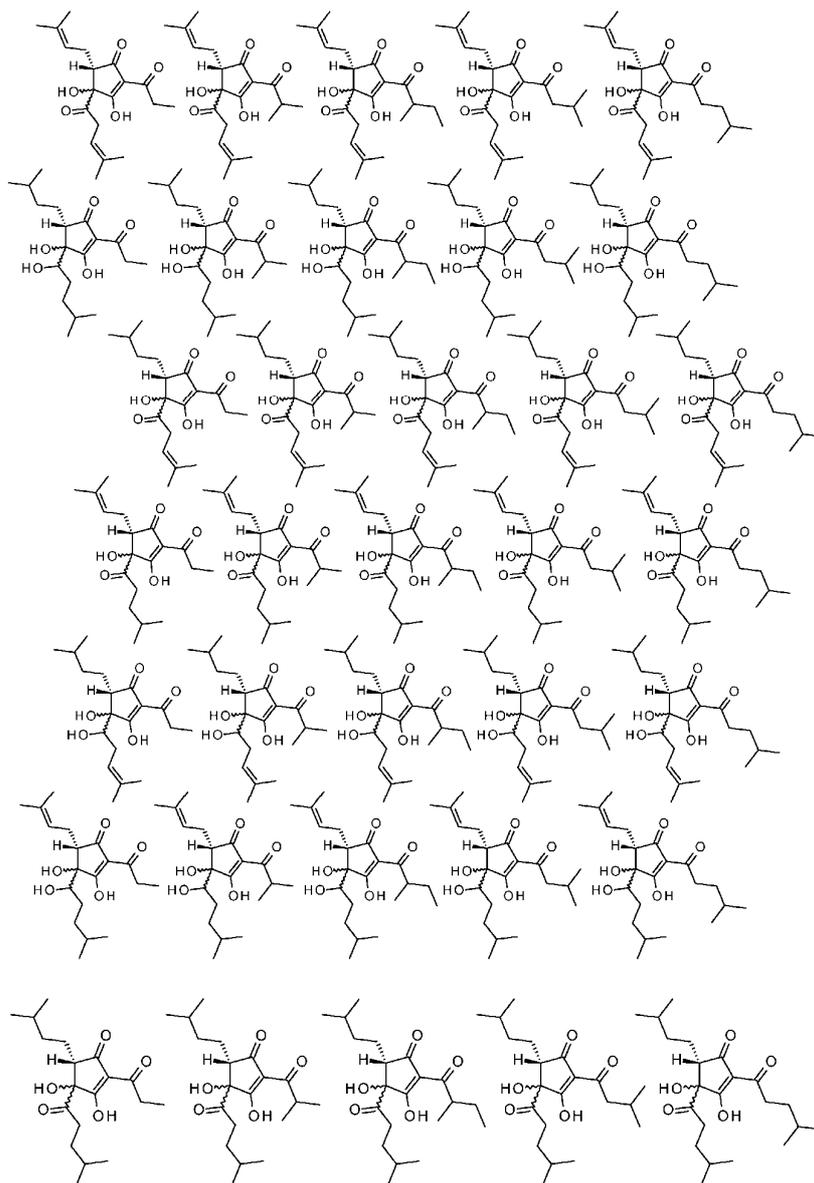
В некоторых случаях соединение с формулой (XXIII) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XXIV)

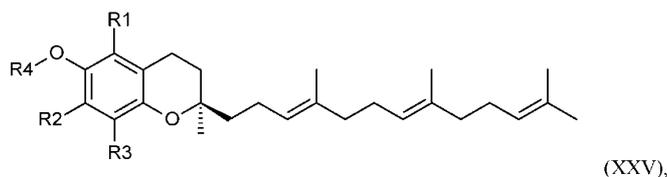


где X представляет собой C=O или СНОН; и каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо выбран из: замещенного или незамещенного C₁-C₁₀-алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C₁-C₁₀-алкинила с линейной или разветвленной цепью. В некоторых случаях соединение с формулой (XXIV) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой хмелевые кислоты, выбранные из группы, состоящей из (+)-тетрагидро- α -кислот, (+)-транс-тетрагидро-изо- α -кислот, (-)-цис-тетрагидро-изо- α -кислот, (+)-транс-гексагидро-изо- α -кислот, (-)-цис-гексагидро-изо- α -кислот и их смесей.

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XXV)

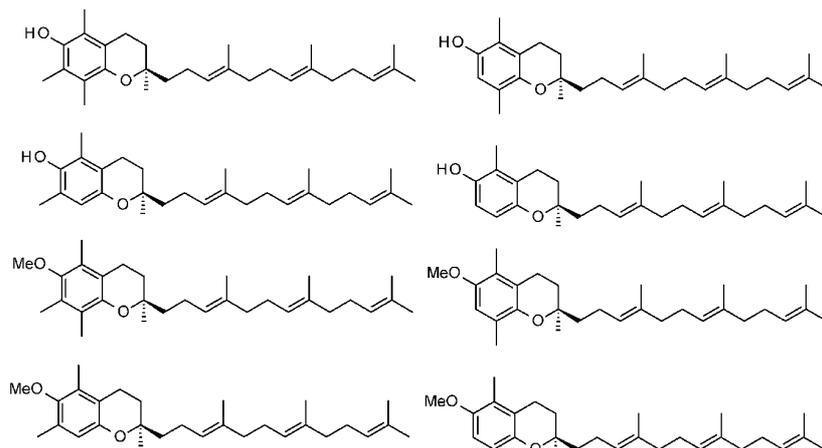


где каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из:

H,

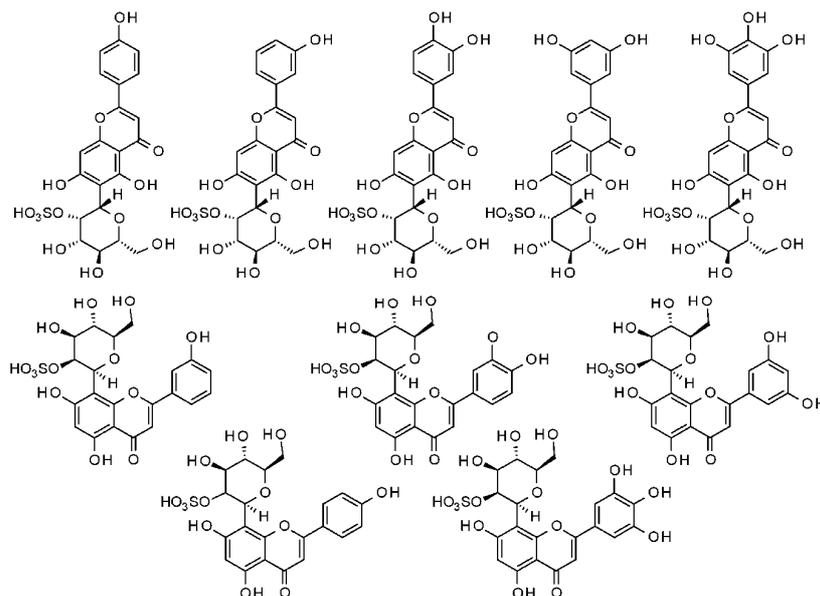
замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью.

В некоторых случаях соединение с формулой (XXV) выбрано из следующих структур:

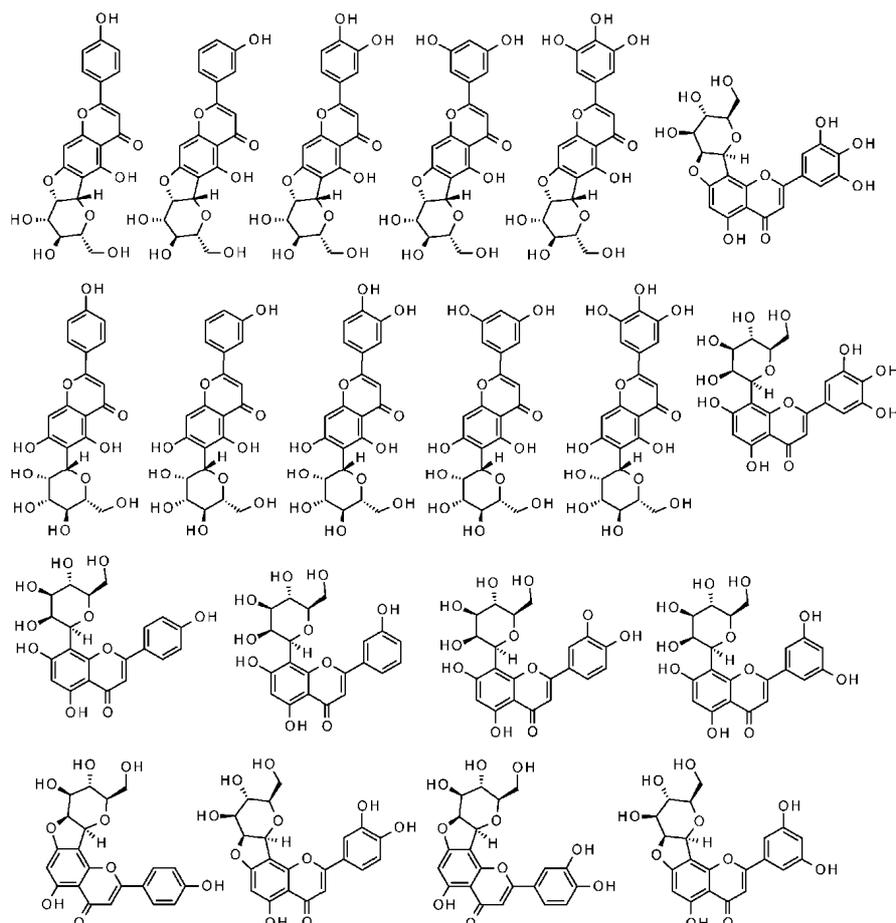


В некоторых случаях соединение с формулой (XXV) содержит по меньшей мере один вторичный компонент, представляющий собой компоненты экстракта куркумы, бета-каротин, компоненты экстракта пальмы сереноа, компоненты ферментированного сока нони, L-аскорбиновую кислоту, компоненты алоэ вера, компоненты экстракта Solatium Dulcamara, целастрол, компоненты экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L (Guttiferae), рутин, кверцетин, компоненты экстракта гинкго билоба, компоненты экстракта базилика тонкоцветного, компоненты экстракта розмарина, компоненты экстракта черники, компоненты экстракта *Withania somnifera* Dunal, компоненты экстракта родиолы, компоненты экстракта плодов лимонника, корень астрагала, кофермент Q10, коричное масло (аромат), глицерин растительного происхождения (солюбилизатор) или их комбинацию.

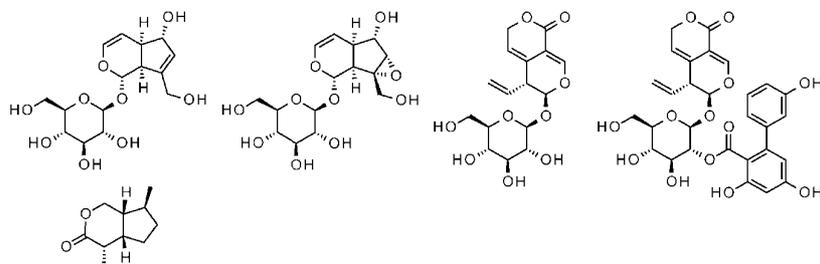
Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур:



Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур:



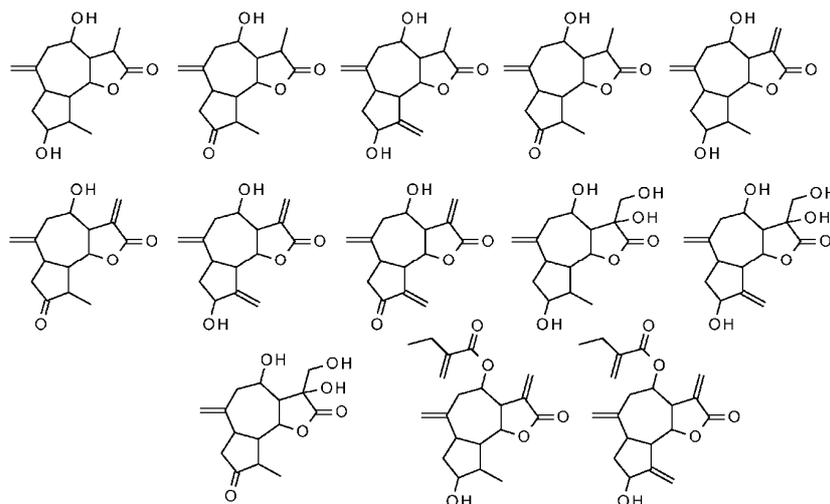
Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур, которые включают аукубин, каталпол, амарогентин и гентиопикрин:



Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой трициклический сесквитерпеновый лактон, содержащийся в растениях подкласса Asterides. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой трициклический сесквитерпеновый лактон, содержащийся в растениях семейства Asteraceae. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой трициклический сесквитерпеновый лактон, содержащийся в растениях семейства Asteraceae, включающего рода

Achilea, *Acroptilon*, *Agranthus*, *Ainsliaea*, *Ajania*, *Amberboa*, *Andryala*, *Artemisia*, *Aster*, *Bisphopanthus*, *Brachylaena*, *Galea*, *Calycocorsus*, *Cartolepsis*, *Centaurea*, *Cheirolophus*, *Chrysanthemum*, *Cousinia*, *Crepis*, *Cynara*, *Eupatorium*, *Greenmaniella*, *Grossheimia*, *Hemistaptia*, *Ixeris*, *Jurinea*, *Lapsana*, *Lasiolaena*, *Liatris*, *Lychnophora*, *Macroclidium*, *Mikania*, *Otanthus*, *Pleiotaxis*, *Prenanthes*, *Pseudostiffia*, *Ptilostemon*, *Rhaponticum*, *Santo'ina*, *Saussurea*, *Serratula*, *Sonchus*, *Stevia*, *Taeckholmia*, *Tanacetum*, *Tricholepis*, *Vernonia*, *Volutarella* и *Zaluzania*. Типовые виды включают *Achillea clypeolata*, *Achillea colina*, *Acroptilon repens*, *Agrianthus pungens*, *Ainsliaea fragrans*, *Ajania fastigiata*, *Ajania fruticulosa*, *Amberboa lippi*, *Amberboa muricata*, *Amberboa ramose*, *Amberboa tubuliflora* и другие виды *Amberboa*, *Andryala integrifolia*, *Andryala pinnatifida*, *Artemisia absinthium*, *Artemisia cana*, *Artemisia douglasiana*, *Artemisia fastigiata*, *Artemisia franserioides*, *Artemisia montana*, *Artemisia sylvatica*, *Artemisia tripartita*, *Aster auriculatus*, *Bishopanthus soliceps*, *Brachylaena nereifolia*, *Brachylaena perrieri*, *Galea jamaicensis*, *Galea solidaginea*, *Calycocorsus stipitatus*, *Cartolepsis intermedia*, *Centaurea babylonica*, *Centaurea bella*, *Centaurea canariensis*, *Centaurea clementei*, *Centaurea conicum*, *Centaurea dealbata*, *Centaurea declinata*, *Centaurea glastifolia*, *Centaurea hermannii*, *Centaurea hyrcanica*, *Centaurea intermedia*, *Centaurea janeri*, *Centaurea kalscyi*, *Centaurea kandavanensis*, *Centaurea kotschyi*, *Centaurea linifolia*, *Centaurea macrocephala*, *Centaurea musimomum*, *Centaurea nicolai*, *Centaurea pabotii*, *Centaurea pseudosinaica*, *Centaurea repens*, *Centaurea salonitana*, *Centaurea scoparia*, *Centaurea sinaica*, *Centaurea solstitialis*, *Centaurea tweediei* и другие виды *Centaurea*, *Cheirolophus uliginosus*, *Chrysanthemum boreale*, *Cousinia canescens*, *Cousinia comifera*, *Cousinia picheriana*, *Cousinia piptocephala*, *Crepis capillaris*, *Crepis conyzifolia*, *Crepis crocea*, *Crepis japonica*, *Crepis pyrenaica*, *Crepis tectorum*, *Crepis virens*, *Crepis zacintha*, *Cynara alba*, *Cynara algarbiensis*, *Cynara auranitica*, *Cynara baetica*, *Cynara cardunculus*, *Cynara cornigera*, *Cynara cyrenaica*, *Cynara humilis*, *Cynara hystrix*, *Cynara syriaca*, *Cynara scolymus*, *Cynara sibthorpiana* и другие виды *Cynara*, *Eupatorium anomalum*, *Eupatorium chinense*, *Eupatorium lindleyanum*, *Eupatorium mohrii*, *Eupatorium rotundifolium*, *Eupatorium semialatum*, *Greenmaniella resinosa*, *Grossheimia macrocephala* и другие виды *Grossheimia*, *Hemisteptia lyrata*, *Ixeris chinensis*, *Ixeris debilis*, *Ixeris dentata*, *Ixeris repens*, *Ixeris stolonifera*, *Jurinea carduiiformis*, *Jurinea derderioides*, *Jurinea maxlma*, *Lapsana capillaris*, *Lapsana communis*, *Lasiolaena morii*, *Lasiolaena santosii*, *Liatris chapmanii*, *Liatris gracilis*, *Liatris pycnostachya*, *Lychnophora blanchetii*, *Macroclidium trilobum*, *Mikania hoehnei*, *Otanthus maritimus*, *Pleiotaxis rugosa*, *Prenanthes acerifolia*, *Pseudostiffia kingii*, *Ptilostemon diacanthus*, *Ptilostemon gnaphaloides*, *Rhaponticum serratuloides*, *Santo'ina jamaicensis*, *Saussurea affinis*, *Saussurea elegans*, *Saussurea involucrata*, *Saussurea Janiceps*, *Saussurea neopulchella* и другие виды *Saussurea*, *Serratula strangulata*, *Sonchus arborea*, *Stevia sanguinea*, *Taeckholmia arborea*, *Taeckholmia pinnata*, *Tanacetum fruticosum*, *Tanacetum parthenium*, *Tricholepis glaberrima* и другие виды *Tricholepis*, *Vernonia arkansana*, *Vernonia nitidula*, *Vernonia noveboracensis*, *Vernonia profuga*, *Vernonia subhlutea*, *Volutarella divaricata*, *Zaluzania resinosa*.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из 3-эпи-11, 13-дигидродеацилцинаропикрина, субекспиннатина, 11,13-дигидродеацилцинаропикрина, 11-бета, 13-дигидроцинаропикрина, изоамбербоина, 3,11,13-тригидрокси-10(14)-гвайен-12,6-олида, дегидроцинаропикрина, сибторпина, 8-дезоксид-11,13-дигидрокси-гроссгемина, изолипидиола, 8-гидрокси-3-оксо-4(15),10(14)гвайядиен-12,6-олида, 3,8-дигидрокси-10(14),11(13)-гвайядиен-12,6-олида, гроссгемина, интегрифолина, 8-бета-гидрокси-дегидрозалузанина С, мурикатина, цинаропикрина, 13-хлор-3,11-дигидрокси-4(15),10(14)-гвайядиен-12,6-олида, 3-ацетил-13-хлор-13-деоксисолститиалина, цинарозида А 8-дезоксид-11-гидрокси-13-хлоргроссгемина, цинарасколотида А, цинарасколотида 8, цинарасколотида С, цинаринина и цинаринина 8. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур:



Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из денатониума бензоата, денатониума сахара, аммониевой соли глицирризиновой кислоты, эпигаллокатехина, эпигаллокатехина галлата, гиперфорина, коптизина хлорида, аллилметилсульфида, ротлерина, куркумина, эллаговой кислоты и эмбелина.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из богатого кверцетином экстракта яблочной кожуры (QAE) или богатого тритерпеном экстракта яблочной кожуры (TAE). Известно множество различных сортов яблок, включая, но не ограничиваясь перечисленными, Амброзию, Арканзас черный, Бребурн, Кортланд, Империя, Фуджи, Джонатан, Голден Делишес, Гренни Смит, Гала, Графенштейнское, Хани Крисп, Айдаред, Макинтош, Пепин Ньютона, Норзерн Спай, Пинк Леди, Рэд Делишес, Римскую Красавицу, Рассет, Сноу, Спартан и Вайнсап. Предполагается, что описанные в настоящем изобретении QAE- и TAE-экстракты могут быть получены из любого нужного типа яблок.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из экстракта *Artemisia absinthium*, бета-глюкоолигосахаридов и экстракта цинхоны. Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Acer tegmentosum* Maxim. Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Scinum asiaticum*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт кофе или *Ganoderma Lucidum*.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт, выбранный из плодов *Vitis vinifera*, плодов *Emblica officinalis*, плодов *Phoenix dactylifera*, любых частей *Cichorium intybus*, листьев и стеблей *Andrographis paniculata* и листьев и стеблей *Phyllanthus amarus*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт, выбранный из плодов *Andrographis paniculata*, *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra* и *Terminalia chebula*.

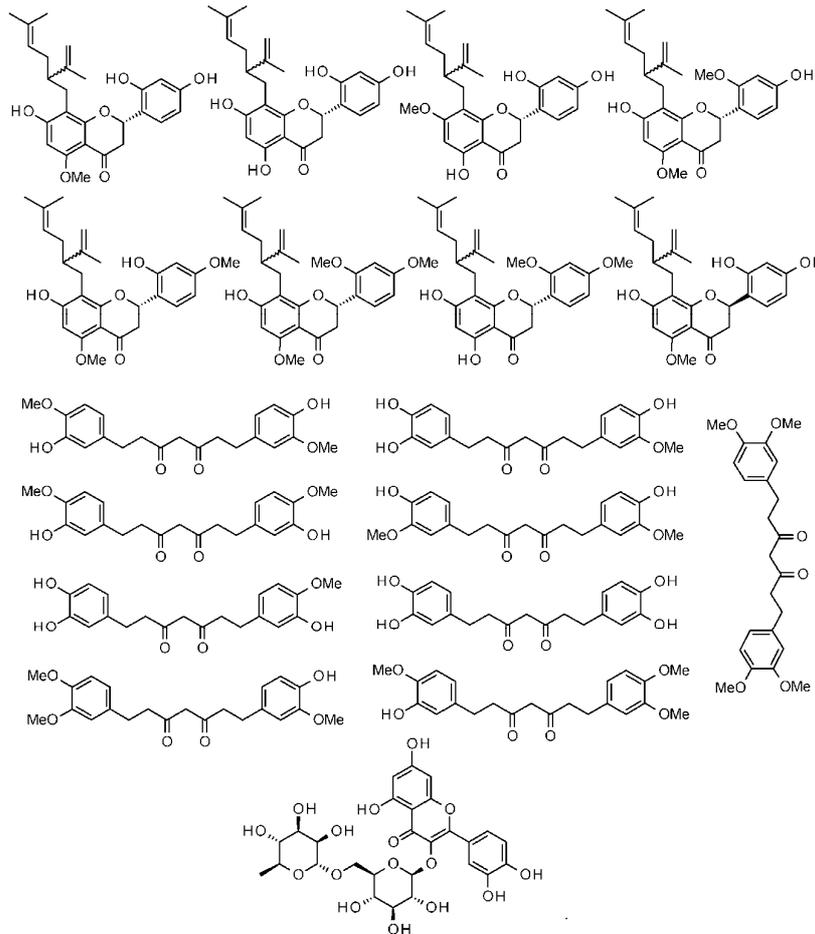
Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт листьев оливы. В некоторых случаях лиганд рецептора горького вкуса представляет собой соединение или класс соединений, содержащиеся в экстракте листьев оливы *Olea europaea*. Соединения и классы соединений включают гидрокситирозолгликоль, глюкозид гидрокситирозола, гидрокситирозол, производные гидрокситирозола, производные коричной кислоты, олеозид (деметилэленовой кислоты глюкозид), диглюкозид деметилэленовой кислоты, глюкозид эленовой кислоты, эленовую кислоту, производные глюкозида, производные кофеиновой кислоты, производные п-кумаровой кислоты, вербаскозид, витексин, диглюкозид, лютеолин диглюкозид, рутин, лютеолин 7-О-глюкозид, кверцетин 3-О-глюкозид, апигенин 7-О-глюкозид, апигенин 7-О-рутинозид, лютеолин 4'-О-глюкозид, хризоэриол 7-О-глюкозид, деметилолеуропеин, 10-ОН-олеуропеина глюкозид, олеуропеин, производные олеуропеина и лигусталозид В.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт, выбранный из плодов *Andrographis paniculata*, *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra* и *Terminalia chebula*.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Garcinia mangostana* L. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из группы, состоящей из калабаксанта, деметилкалабаксанта, 6-дезоксиг-мангостана, 1-изомангостина, 3-изомангостина, 1-изомангостина гидрата, 3-изомангостина гидрата, гартанина, 8-дезоксигартанина, гарцинона А, гарцинона В, гарцинона С, гарцинона D, гарцинона Е, мангостанола (пренилкаксанта), мангостанола (полиоксигенированного ксанта), амангостина, β-мангостина,

γ -ангостина, мангостинона, 1,5-дигидрокси-2-(3-метилбут-2-енил)-3-метоксиксантона, 1,7-дигидрокси-2-(3-метилбут-2-енил)-3-метоксиксантона, 1,5-дигидрокси-3-метокси-2-(3-метилбут-2-енил)ксантона, 1,7-дигидрокси-3-метокси-2-(3-метилбут-2-енил)ксантона, 5,9-дигидрокси-2,2-диметил-8-метокси-7-(3-метилбут-2-енил)-2Н,6Н-пирано[3,2b]ксантенона, 2-(.гамма.,.гамма.-диметилаллил)-1,7-дигидрокси-3-метоксиксантона, 2,7-ди-(3-этилбут-2-енил)-1,3,8-тригидрокси-4-метилксантона, 2,8-ди(3-метилбут-2-енил)-7-карбоксила, 3-дигидрокси-ксантона, нормангостина (ν -мангостина), 1,5,8-тригидрокси-3-метокси(3-метил-2-бутенил)ксантона, 1,7-дигидрокси-2-изопренил-3-метоксиксантона, ксантона, Вг-ксантона А, Вг-ксантона В (2,4,5-тригидрокси-1-метоксиксантона), гарцинона В, мангостанола, мангостенола, мангостенона А, мангостенона В, товофиллина и трапезифоликсанта.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой курауринон. Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой тетрагидрокуркуминоид. Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой рутин (кверцетин-3-рутинозид). Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур:

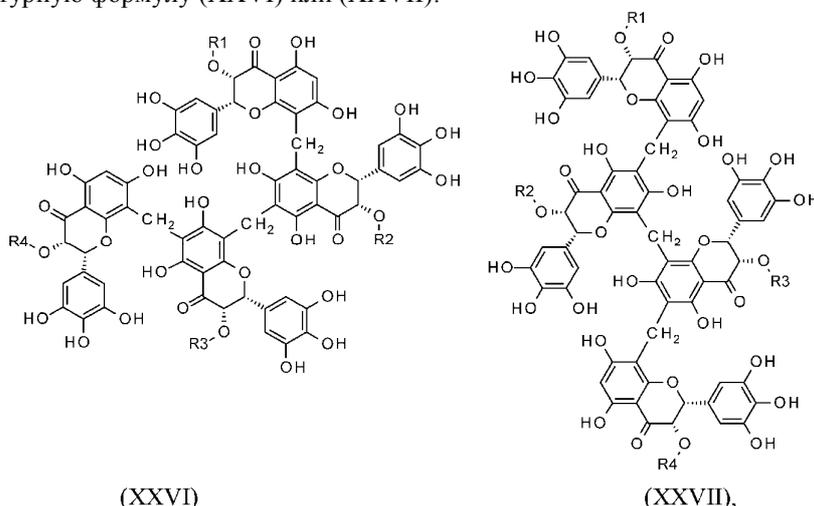


Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Myristica fragrans*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из группы, состоящей из камфенов, лимоненов, α - и β -пиненов, эвгенола, метилэвгенола, изоэвгенола, бутилбензоата, миритина, элемицина, α -терпиненола, β -фелландрена, миристиновой кислоты, бутил-додеcanoата, -кариофилленового спирта, геранилацетона и их смесей. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Zizyphus Jazeiro*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из группы, состоящей из бетулиновой кислоты, урсоловой кислоты и алфитоловой кислоты, 7β -(4-гидроксibenзоилокси)-бетулиновой кислоты, 7β -(4-гидрокси-3'-метоксибензоилокси)бетулиновой кислоты и 27-(4-гидрокси-3'-этоксibenзоилокси)бетулиновой кислоты и даммарановых сапонинов. В некоторых случаях сапонин представляет собой 16,22-эпокси-24-метилендаммаран-3 β ,15 α ,16 α ,20 β -тетрол.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт, выбранный из плодов *Zingiber officinale* и *Punica granatum*. В некоторых случаях экстракт *Garcinia mangostana* L., *Myristica fragrans*, *Zizyphus Jazeiro*, *Zingiber officinale* и/или *Punica granatum* комбинируют с экстрактами орегано, магнолии, клюквы, розмарина, камелии, морин, *Zingiber officinale*, *Myristica fragrans*, *Punica granatum*, *Zizyphus Joazeiro*, *Jabara*, *Azadirachta indica*, *Acacia*, чая улун, *Juglans regia*,

Zanthoxylum alatum, Mimusops elengi, Hibiscus abelmoschus, аюрведических средств, Carapa procera, Khaya senegalensis, Salvadora persica, Cucurbitaceae (Citrullus olocynthis), Acacia catechu, Acacia nilotica, Achyrathes aspera, Azadirachta indica, ristolochia bracteolate, Cinnamomum camphora, Cinnamomum verum, Curcuma Zanga, Eucalyptus globulus, Ficus bengalensis, Juglans regia, Madhuca longifolia, Mimusops elengi, Ocimum sanctum, чая улун, листьев перца бетель, Piper longum, Piper nigrum, Potentilla ulgens, Syzygium aromaticum, Spilanthes calva, Vaccinium macrocarpon, Zanthoxylum rmatum и их смеси.

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XXVI) или (XXVII):



где каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из:

H,

замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью,

-C(O)-(C₁-C₁₀-замещенного или незамещенного-алкила с линейной или разветвленной цепью),

-C(O)-(замещенного или незамещенного арила),

причем особенно предпочтительны сложные эфиры галловой кислоты.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой травянистое растение, выбранное из *Asparagus*, *Gossypium*, *Foeniculum*, *Lepidium*, *Chlorophytum*, *Ipomoea*, *Withania* и *Leptadenia*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой травянистое растение, выбранное из *Asparagus racemosus*, *Gossypium arboretum* (herbaceum), *Foeniculum vulgare*, *Lepidium sativum*, *Chlorophytum borivilianum*, *Ipomoea digitata*, *Withania somnifera* и *Leptadenia reticulata*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой смесь экстрактов, выбранных из *Emblica officinalis*, *Tinospora cordifolia*, *Embelia basaal*, *Cyperus rotundus*, *Asparagus racemosus* и *Lepidium sativum*.

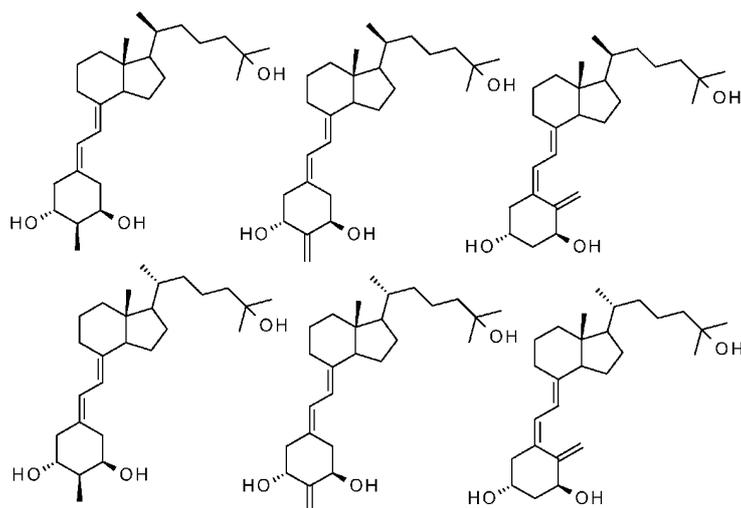
Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой смесь экстрактов, выбранных из *Acanthopanax sessiliflorum*, мантов, чеснока, *Cassia tora* L., *Rehmannia glutinosa*, *Cornus officinalis*, *Ganoderma lucidum*, *Schizandra chinensis* Baill, *Zizyphus jujuba* var и ямса китайского.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой сок, масло, пюре или экстракт *Morinda citrifolia*. В некоторых случаях сок, масло, пюре или экстракт *Morinda citrifolia* дополнительно содержит кверцетин или рутин.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из группы, состоящей из изоксантогумола, ксантогумола, хлорфенирамина, дапсона, дифенидола, фалкариндиола, геликона, сахараина, кромелина, кницина, крисполида, гидрокортизона и орфенадрина.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой 2а-метил-19-нор-20(S)-1 α ,25-дигидроксивитамин D3 или 2-метил-19-Нор-20(S)-1,25-дигидроксивитамин D3.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из следующих структур:



Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Coptidis Rhizoma* (ризома коптиса), *Pharbitidis Semen* (семена фарбитиса) или их смеси. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Muscari comosum*, *Aloe Vera barbadensis* или их смеси.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт высушенных листьев эвкоммии (*Du-Zhong*) (*Eucommia ulmoides*).

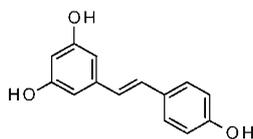
Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Aucklandia* (корень костуса). В некоторых случаях лиганд рецептора горького вкуса выбран из группы, состоящей из гептадекатетраена, 12-метокси-дигидрокостунолида, 22-дигидростигмастерола, 3-изопропропилпентановой кислоты, 3-метилмасляной кислоты, 4-этилоктановой кислоты, 7-октенной кислоты, уксусной кислоты, алкалоидов, альфа-гумулена, альфа-фелландрена, альфа-костена, альфа-аморфеновой кислоты, альфа-амирин-стеарата, альфа-ионона, аплотаксена бета-ситостеролбета-селинина, бета-костена, бета-ионона, бета-элемена, бета-амирин-стеарата, бетулина, камфена, кариофиллена, кариофиллен-оксида, цедрена, цедролла, цис-дигидроионона, костиковой кислоты, костола, констунолида, костус-кислоты, костус-лактона, дегидрокостус-лактона, дигидродегидрокостус-лактона, дигидроаплотаксена, дигидрокостунолида, дигидрокостуслактона, ЕО, фриделина, гвайя-3,9, 11-триен-12-кислоты, гептановой кислоты, гексановой кислоты, инулина, изозалузанина, куштина, лактонов, линалула, лупеола, мирцена, нафталина, октановой кислоты, олеиновой кислоты, п-цимена, пальмитиновой кислоты, пентадека-1-ена, фелландрена, резиноидов, соссюринна, стигмастерола, таннина, тараксастерола, дигидрокостуслактона, дигидрокостунолида и аплотаксена.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт растения рода *Neumerocallis*. В определенных случаях растение рода *Neumerocallis* представляет собой *Neumerocallis fulva* var. *sempervirens*.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт хмеля из шишек растений хмеля рода *Humulus*.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой деоксиноджиримицин, фагомин или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой птеростильбен со следующей структурой:



Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт черного перца, зиры, имбиря, куркумы, корицы, шиповника и шафрана.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт растения рода *Gynostemma*. Растения рода *Gynostemma* включают

Gynostemma pentaphyllum (синонимы: *Gynostemma pedatum*, *Vitis pentaphylla* и др.), *G. burmanicum*, *G. cardiospermum*, *G. compressum*, *G. guangxienense*, *G. laxiflorum*, *G. laxum*, *G. longipes*, *G. microspermum*, *G. pallidinerve*, *G. pentagynum*, *G. pubescens*, *G. simplicifolium* и *G. yixingense*.

В некоторых вариантах реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт стеблей *Colocasia antiquorum* var.

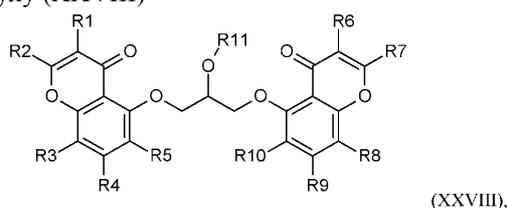
Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт растения семейства Scrophulariaceae. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Picrorhiza kurrooa* Royle, *Picrorhiza scrophulariflora* Pennell, *Neopicrorhiza scrophulariiflora*, или их смеси.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой порошок горькой гречихи.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Chrysanthemum zawadskii*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Salvia plebeia*.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Artemisia capillaries*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой любые части гриба Майтаке (*Grifola frondosa*).

Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XXVIII)



где каждый из R_1 , R_2 , R_6 и R_7 независимо выбран из:

H, CN, F, Cl, Br, I, OH,

замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, COOH, COO-алкила, COO-(замещенного или незамещенного арила);

каждый из R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 и R_{10} независимо выбран из:

H, CN, F, Cl, Br, I, OH,

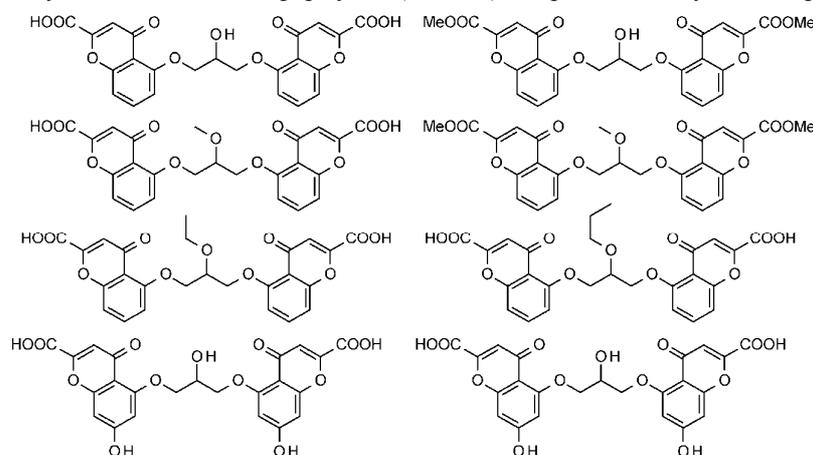
замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, -O-(замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью), COOH, COO-алкила, COO-(замещенного или незамещенного арила); и

R_{11} выбран из:

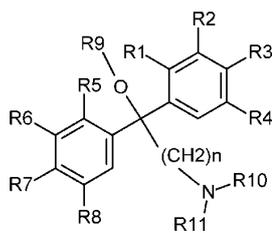
H,

замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, -C(O)-(замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью), -C(O)-(замещенного или незамещенного арила).

В некоторых случаях соединение с формулой (XXVIII) выбрано из следующих структур:



Согласно другим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса выбран из соединения, имеющего структурную формулу (XXIX)



(XXIX),

где каждый из R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из:

H, CN, F, Cl, Br, I, OH,

замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, -O-(замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью), COOH, COO-алкила, COO--(замещенного или незамещенного арила);

R_9 выбран из:

H,

замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью, -C(O)-(замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью), -C(O)-(замещенного или незамещенного арила); и

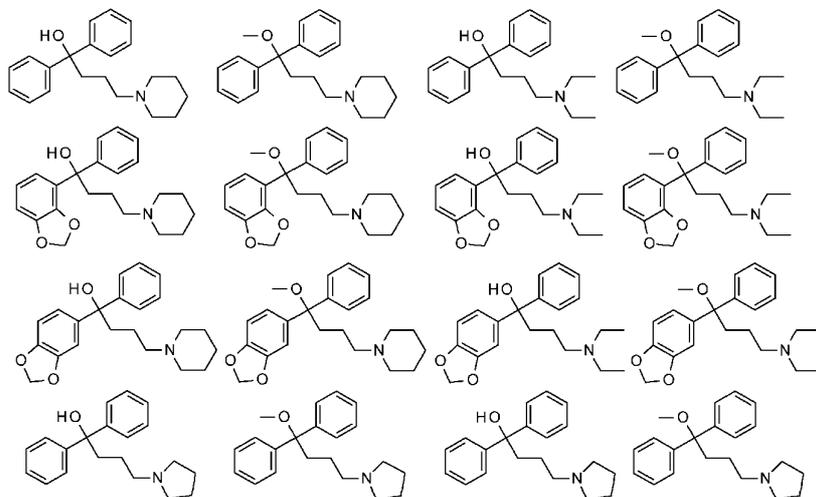
каждый из R_{10} и R_{11} независимо выбран из:

H,

замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкенила с линейной или разветвленной цепью, замещенного или незамещенного C_1 - C_{10} -алкинила с линейной или разветвленной цепью; или

R_{10} и R_{11} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный насыщенный гетероцикл, необязательно содержащий еще 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

В некоторых случаях соединение с формулой (XXIX) выбрано из следующих структур:



Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой Макколи (корейское рисовое белое вино).

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт *Momordica charantia*. Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт корня *Sophorae tonkinesis*.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт гуараны, парагвайского чая, бучу, вербены, дампианы и женьшеня.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт китайской горькой тыквы, лигнанов кунжутного семени и их смеси.

Согласно некоторым вариантам реализации смесь китайской горькой тыквы и экстракта лигнанов кунжутного семени дополнительно содержит (-)-гидроксилимонную кислоту.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт семян пажитника. В некоторых случаях экстракты семян пажитника комбинируют с метформином или глипизидом.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой

гумулон. Гумулоны содержатся, например, в хмеле и могут включать дигидро-изогуmulон, дигидро-изокогуmulон, дигидро-изоадгуmulон, тетрагидро-изогуmulон, тетрагидро-изокогуmulон, тетрагидро-изоадгуmulон, гексагидро-изогуmulон, гексагидро-изокогуmulон, гексагидро-изоадгуmulон и ро-изо-альфа кислоты.

Согласно некоторым вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой экстракт растения, используемого в аюрведической медицине. Такие растения, используемые в аюрведической медицине, включают, не ограничиваясь перечисленными,

Abies pindrow, *Abrus precatorius*, *Abutilon indicum*, *Acacia arabica*, *Acacia catechu*, *Acacia farnesiana*, *Achillea millefolium*, *Achyranthes aspera*, *Acorus calamus*, *Adhatoda vasica*, *Aegle marmelos*, *Allium Sativum*, *Aloe vera*, *Alpinia galangal*, *Anacyclus pyrethrum*, *Andrographis paniculata*, *Areca catechu*, *Argyria speciosa*, *Asparagus adscendens*, *Asparagus racemosus*, *Azadirachta indica*, *Bacopa monnieri*, *Bambusa arundinacea*, *Bauhinia variegata*, *Berberis aristata*, *Bergenia ligulata*, *Boerhaavia diffusa*, *Boswellia serrata*, *Bryonia laciniata*, *Butea monosperma*, *Caesalpinia bonducella*, *Caesalpinia digyna*, *Callicarpa macrophylla*, *Calotropis procera*, *Capparis Spinosa*, *Carum copticum*, *Casearia esculenta*, *Cassia angustifolia*, *Cassia fistula*, *Cassia occidentalis*, *Cassia tora*, *Cedrus deodara*, *Celastrus paniculatus*, *Cichorium intybus*, *Cinnamomum camphora*, *Cinnamomum cassia*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Citrullus colocynthis*, *Commiphora wightii*, *Convolvulus pluricaulis*, *Crataeva nurvula*, *Crocus sativus*, *Cuminum cyminum*, *Curcuma amada*, *Curcuma longa*, *Curcuma zedoaria*, *Cymbopogon citrates*, *Cymbopogon martini*, *Cyperus rotundus*, *Cyperus scariosus*, *Daemonorops draco*, *Datura metel*, *Didymocarpus pedicellata*, *Dolichos biflorus*, *Dysoxylum binectariferum*, *Eclipta alba*, *Elettaria cardamomum*, *Embelia ribes*, *Emblica officinalis*, *Eugenia jambolana*, *Evolvulus alsinoides*, *Fagonia cretica*, *Ferula assafoetida*, *Ficus bengalensis*, *Foeniculum vulgare*, *Garcinia cambogia*, *Gaultheria yunnanensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Gmelina arborea*, *Gossypium herbaceum*, *Gymnema sylvestre*, *Hajarala yahuda*, *Hebenaria intermedia*, *Hemidesmus indicus*, *Holarrhena antidysenterica*, *Hordeum vulgare*, *Indigofera tinctoria*, *Inula racemosa*, *Ipomoea digitata*, *Ipomoea nil*, *Lavandula stoechas*, *Leucas cephalotes*, *MalaXIa acuminata*, *Mangifera indica*, *Mentha piperita*, *Mesua ferrea*, *Mimusops elengi*, *Momordica charantia*, *Moringa oleifera*, *Mucuna pruriens*, *Nigella sativa*, *Nardostachys jatamansi*, *Nelumbo nucifera*, *Nyctanthes arbortristis*, *Ocimum sanctum*, *Operculina turpethum*, *Orchis mascula*, *Oroxylum indicum*, *Pandanus tectorius*, *Phyllanthus amarus*, *Phyllanthus niruri*, *Picrorhiza kurroa*, *Pinus roxburghii*, *Piper chaba*, *Piper longum*, *Piper nigrum*, *Pistacia integerrima*, *Pluchea lanceolata*, *Plumbago zeylanica*, *Polygonatum verticillatum*, *Pongamia pinnata*, *Prunus amygdalus*, *Pseudarthria viscid*, *Psoralea corylifolia*, *Pterocarpus marsupium*, *Pterocarpus santalinus*, *Pueraria tuberosa*, *Punica granatum*, *Putranjiva roxburghii*, *Quercus infectoria*, *Raphanus sativus*, *Rauwolfia serpentina*, *Ricinus communis*, *Rosa centifolia*, *Rosa damascena*, *Roscoea alpina*, *Rubia cordifolia*, *Rumex maritimus*, *Salvadora persica*, *Santalum album*, *Sapindus trifoliatus*, *Saraca asoca*, *Saraca indica*, *Saussurea lappa*, *Saxifraga ligulata*, *Sesamum indicum*, *Sida cordifolia*, *Solanum indicum* (син. *Solanum anguivi*), *Solanum nigrum*, *Solanum xanthocarpum*, *Sphaeranthus indicus*, *Stereospermum suaveolens*, *Strychnos nuxvomica*, *Swertia chirata*, *Symplocos crataegoides* (син. *Symplocos paniculata*), *Syzygium aromaticum*, *Syzygium cumini*, *Tamarix gallica*, *Terminalia arjuna*, *Terminalia belerica*, *Terminalia chebula* Retz, *Thymus vulgaris*, *Tinospora cordifolia*, *Trachyspermum ammi*, *Tribulus terrestris*, *Trigonella foenum-graecum*, *Uraria lagopoides*, *Valeriana officinalis*, *Valeriana wallichii*, *Vanda roxburghii*, *Vernonia cinerea*, *Viola odorata*, *Vitex negundo*, *Withania somnifera*, *Zingiber officinale*.

Согласно дальнейшим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой агматин или (4-аминобутил)гуанидин. Согласно дальнейшим вариантам реализации лиганд рецептора горького вкуса представляет собой метформин или его соль.

Метформин.

Метформин имеет низкую биодоступность в пересчете на циркулирующие концентрации в крови по сравнению со многими другими лекарственными средствами для перорального приема. Так, по име-

ющимся данным, средняя биодоступность метформина составляет от 30 до 60%, в то время как биодоступность многих малых молекул сопоставимого размера составляет более чем 60%. См., например, Tucker et al., "Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus", Br. J. Clin. Pharmacol. 1981, 12(2):235-246. Отмечалось, что введение метформина стимулирует высвобождение ГПП-1 из L-клеток, расположенных в ЖКТ. Как бы то ни было, высвобождение ГПП-1 из L-клеток (и активация энтероэндокринных клеток) запускается люминальными сигналами на эпителиальной поверхности ЖКТ. Данные относительно передающихся через кровь либо циркулирующих сигналов, способных активировать энтероэндокринные клетки, стимулируя высвобождение ими гормонов, отсутствуют. Соответственно, предполагается, что метформин приводит к активации энтероэндокринных клеток (например, связываясь с рецептором горького вкуса на L-клетке или другой энтероэндокринной клетке), включая высвобождение ГПП-1 из L-клеток, посредством взаимодействия с люминальной или эпителиальной поверхностью L-клеток, а не за счет присутствия в циркулирующей плазме как такового.

Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложены композиции метформина или его соли, приготовленные с возможностью доставки в энтероэндокринные клетки, включая L-клетки, в ЖКТ. Согласно некоторым вариантам реализации указанные композиции метформина или его соли, приготовленные с возможностью доставки в энтероэндокринные клетки согласно описанию в настоящей заявке, минимизируют абсорбцию метформина в плазме у субъекта. Согласно другим вариантам реализации указанные композиции метформина или его соли минимизируют уровни C_{\max} и/или AUC метформина в плазме. Согласно другим вариантам реализации указанные композиции метформина или его соли отличаются пренебрежимо малыми уровнями абсорбции метформина в плазме, уровнями C_{\max} и/или AUC. Согласно другим вариантам реализации уровни C_{\max} и/или AUC метформина для описанных композиций расцениваются как субтерапевтические по сравнению с отмеченными уровнями C_{\max} и/или AUC известных составов с метформином. Пренебрежимо малые или субтерапевтические уровни C_{\max} и/или AUC метформина в плазме включают 50, 40, 30, 20 и 10% от отмеченных уровней C_{\max} и/или AUC известных составов с метформином (например, GLUMETZA (Глюметца), GLUCOPHAGE (Глюкофаж), GLUCOPHAGE XR (Глюкофаж XR), RIOMET (Риомет), FORTAMET (ФОРТАМЕТ), ОБИМЕТ (ОБИМЕТ), GLUFORMIN (Глюформин), DIANBEN (Дианбен), DIABEX (Диабекс), DIAFORMIN (Диаформин), метформин IR, метформин SR и т.п.). Например, для известного состава с метформином для продленного высвобождения GLUMETZA (ГЛЮМЕТЦА), средние значения C_{\max} составляют 473 ± 145 , 868 ± 223 , 1171 ± 297 и 1630 ± 399 нг/мл для разовых доз 500, 1000, 500 и 2500 мг соответственно. Что касается AUC, средние значения для GLUMETZA составляют 3501 ± 796 , 6705 ± 1918 , 9299 ± 2833 и 14161 ± 4432 нг·ч/мл для разовых доз 500, 1000, 1500 и 2500 мг соответственно (торговая марка GLUMETZA).

Согласно дальнейшим вариантам реализации композиции с метформином или его солью имеют пониженную среднюю биодоступность. Пониженная средняя биодоступность согласно некоторым вариантам реализации ниже средней биодоступности состава с метформином для немедленного высвобождения, содержащего эквивалентное количество метформина. Согласно другим вариантам реализации пониженная средняя биодоступность представляет собой среднюю биодоступность менее чем 30%, менее чем 25%, менее чем 15%, менее чем 10% и менее чем 5%. В определенных случаях средняя биодоступность меньше чем 15%.

Для достижения указанных эффектов организуют доставку метформина с модифицированным высвобождением, например, состав задерживается в желудочно-кишечном тракте, прикрепляется к люминальному или эпителиальному слою в желудке и/или кишечнике и/или высвобождает дозы метформина в количествах, минимизирующих абсорбцию в плазме. Доставка метформина в энтероэндокринные клетки производится любым известным способом, включая, например, перорально, ректально, через назогастральную трубку, парентеральную инъекцию, такую как интралюминальная кишечная инъекция. В некоторых случаях доставка представляет собой пероральную доставку. Пероральная доставка композиций с метформином описана в разделе о составах для модифицированного высвобождения и включает системы отсроченной доставки, кишечнорастворимые покрытия и pH-зависимые системы, гастроретентивные системы, удерживающиеся на поверхности системы, биоадгезивные системы, набухающие системы и т.п. Согласно некоторым вариантам реализации для описанных в настоящем изобретении композиций с метформином используется многокомпонентная система с доставкой метформина после введения в несколько локализаций в желудочно-кишечном тракте, таких как желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, нижние отделы кишечника или их комбинации. Например, композиция с метформином может доставляться в желудок и тонкий кишечник с применением компонентов для немедленного высвобождения и компонентов для отсроченного или отложенного (кишечного) высвобождения. Многокомпонентные системы композиций с метформином могут быть представлены единой лекарственной формой, такой как дву-, три- или многослойные таблетки или составные формы, такие как инкапсулированные микропланкетки, или отдельными лекарственными формами, например отдельных таблеток, принимаемых совместно либо через интервалы времени.

Согласно некоторым вариантам реализации композиция с метформином или его солью, приготов-

ленная с возможностью доставки в энтероэндокринные клетки, содержит два компонента для доставки метформина, при этом первый компонент представляет собой компонент для немедленного высвобождения, а второй компонент представляет собой компонент для немедленного высвобождения или отсроченного высвобождения, покрытый кишечнорастворимым покрытием. Первый компонент в этом случае, например, высвобождает метформин приблизительно через 15 мин, приблизительно через 20 мин, приблизительно через 25 мин или приблизительно через 30 мин. Второй компонент высвобождается после достижения нужного рН благодаря кишечнорастворимому покрытию. Предусмотренные рН включают рН, равный приблизительно 5,0, рН, равный приблизительно 5,5, рН, равный приблизительно 6,0, рН, равный приблизительно 6,5 и рН, равный приблизительно 7,0. После достижения нужного рН начинает высвобождаться второй компонент. Вторые компоненты, содержащие метформин для немедленного высвобождения, высвобождаются приблизительно через 15 мин, приблизительно через 20 мин, приблизительно через 25 мин или приблизительно через 30 мин после достижения нужного рН, а вторые компоненты, содержащие метформин для отсроченного, продленного или замедленного высвобождения высвобождаются на протяжении более длительного времени, такого как приблизительно 1 ч, приблизительно 2 ч, приблизительно 3 ч, приблизительно 4 ч, приблизительно 5 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 7 ч или приблизительно 8 ч. Типовые двухкомпонентные системы доставки метформина могут представлять собой, согласно некоторым вариантам реализации, двуслойную таблетку. Вариантами реализации предусмотрены три, четыре и более компонента. Например, третий или четвертый компонент может включать гастроретентивный компонент или компонент, доставляющий и высвобождающий метформин конкретно в нижние отделы кишечника.

Для композиций, содержащих метформин или его соль, дозировки метформина могут варьировать от приблизительно 1 до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 1500 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 1000, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 500 мг в день. В некоторых случаях доза метформина или его соли составляет приблизительно 2000 мг, приблизительно 1500, приблизительно 1000 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 10 мг или приблизительно 1 мг в день. Согласно некоторым вариантам реализации доза метформина или его соли меньше чем 400 мг. Согласно некоторым вариантам реализации доза метформина или его соли составляет 250 мг.

Соли метформина включают, не ограничиваясь перечисленными, гидрохлорид, фосфат, сульфат, гидробромид, салицилат, малеат, бензоат, сукцинат, этансульфонат, фумарат, гликолат, памоат, оротат, ацетат, изобутират, ацетилсалицилат, никотиновую кислоту, адамантоат, цинк-хлорофиллин, карбоновую кислоту, бензойную кислоту, дихлоруксусную кислоту, теофиллин-7-ацетат, клофибрат, тартат, оксалат, таннат и гидроксилсодержащие кислые соли. В определенных случаях соль метформина представляет собой гидрохлорид метформина.

Композиции метформина или его соли, приготовленные с возможностью доставки в энтероэндокринные клетки, согласно некоторым вариантам реализации, вводят или комбинируют с дополнительными агентами, такими как описанные в настоящем изобретении средства от диабета и/или ожирения. Подходящие агенты для комбинирования с описанными в настоящем изобретении композициями с метформином включают ингибиторы ДПП-4 (например, ситаглиптин, саксаглиптин, берберин, вильдаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и т.п.), тиазолидиндионы (например, пиоглитазон, ривоглитазон, росиглитазон, троглитазон и т.п.), сульфонилмочевину (например, глипизид, глибенкламид (глибурид), глихидон, гликлопирамид, глимепирид, гликлазид, ацетогексамид, карбутамид, хлорпропамид, толбутамид, толазамид и т.п.), и двойные агонисты PPAR (алеглитазар, мураглитазар, тезаглитазар и т.п.).

Другие лиганды хемосенсорных рецепторов.

Неограничивающие примеры лигандов рецептора сладкого вкуса включают метаболизируемые сахара (глюкоза, фруктоза и т.п.) и неметаболизируемые подсластители (сукралоза, аспартам, ребаудиозиды, стевииозиды (природные подсластители, извлекаемые из растения стевии), неотам, ацесульфам-К, сахарин и т.п.). Лиганды рецептора сладкого вкуса могут также оказывать действие на другие хемосенсорные рецепторы. Например, аспартам предположительно играет роль в ответах, связанных с активацией рецептором сладкого вкуса, и с метаболизмом аминокислот. Другие лиганды рецептора сладкого вкуса описаны, например, у Kim, et al., 2002, "Highly sweet compounds of plant origin", Arch Pharm Res. 25(6):725-46 и Kinghorn, et al., 1989, "Intensely sweet compounds of natural origin", Medicinal Research Reviews, 9(1):91-115. Многие лиганды рецептора сладкого вкуса, отличные от перечисленных в настоящем изобретении и в цитируемых источниках, известны специалистам в данной области техники, и многие другие могут быть идентифицированы с применением способов, известных в данной области техники и способов, описанных в настоящем документе. Типовые лиганды рецептора сладкого вкуса растительного происхождения перечислены в приведенной ниже таблице, основанной на материалах Kim et al., 2002.

Тип/наименование соединения	Название растения	Сладость / мощность ^a
МОНОТЕРПЕНЫ		
Периллартин (10) ^b	<i>Perilla frutescens</i> (L.) Britton (Labiatae)	370
СЕСКИВИТЕРПЕНЫ		
Бизаболаны		
(+)-Хернандульцин (11)	<i>Lippia dulcis</i> Trev. (Verbenaceae)	1,500
4β- гидроксихернандульцин (12)	<i>L. dulcis</i>	Н.о. ^c
Ациклический гликозид		
Мукурозиозид Пв (13)	<i>Sapindus rarak</i> DC. (Sapindaceae)	приблиз. 1
ДИТЕРПЕНЫ		
Дитерпеновая кислота		
4β, 11α-диметил-1,2,3,4,5,10-гексагидро-флуорен-4α,6α-дикарбоновая кислота (14) ^b	Сосна	1,300-1,800 ^d
энт-кауреновые гликозиды		
Дулькозид А (15)	<i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (Compositae)	30
Ребаудиозид А (4)	<i>S. rebaudiana</i>	242
Ребаудиозид В (16)	<i>S. rebaudiana</i>	150
Ребаудиозид С (17)	<i>S. rebaudiana</i>	30
Ребаудиозид D (18)	<i>S. rebaudiana</i>	221
Ребаудиозид Е (19)	<i>S. rebaudiana</i>	174
Ребаудиозид F (20)	<i>S. rebaudiana</i>	Н.о. ^c
Рубузозид (21)	<i>Rubus suavissimus</i> S. Lee (Rosaceae)	115
Стевиолбиозид (22)	<i>S. rebaudiana</i>	90
Стевиол 13-0-β-D-глюкозид (23)	<i>R. suavissimus</i>	Н.о. ^c
Стевиозид (5)	<i>S. rebaudiana</i>	210
Суавиозид А (24)	<i>R. suavissimus</i>	Н.о. ^c
Суавиозид В (25)	<i>R. suavissimus</i>	Н.о. ^c
Суавиозид G (26)	<i>R. suavissimus</i>	Н.о. ^c
Суавиозид H (27)	<i>R. suavissimus</i>	Н.о. ^c
Суавиозид I (28)	<i>R. suavissimus</i>	Н.о. ^c
Суавиозид J (29)	<i>R. suavissimus</i>	Н.о. ^c
Лабдановые гликозиды		

Байонозид (30)	<i>Phlomis betonicoides</i> Diels (Labiatae)	500
Фломиозид I (31)	<i>P. betonicoides</i>	H.o. ^c
Гаудихаудиозид А (32)	<i>Baccharis gaudichaudiana</i> DC. (Compositae)	55
ТРИТЕРПЕНЫ		
Кукурбитановые гликозиды		
Бриодулькозид	<i>Bryonia dioica</i> Jacq. (Cucurbitaceae)	H.o. ^c
Бриозид (33)	<i>B. dioica</i>	H.o. ^c
Брионозид (34)	<i>B. dioica</i>	H.o. ^c
Карнозифлозид V (35)	<i>Hemsleya camosiflora</i> C.Y. Wu et Z.L. Chen (Cucurbitaceae)	51
Карнозифлозид VI (36)	<i>H. carnosiflora</i>	77
Могрозид IV (37)	<i>Siraitia grosvenorii</i> (Swingle) Lu & Zhang ^c (Cucurbitaceae)	233-392 ^d
Могрозид V (2)	<i>S. grosvenorii</i>	250-425 ^d
II-ОксомогрозидV(38)	<i>Siraitia siamensis</i> Craib (Cucurbitaceae)	H.o. ^c
Сканденозид R6 (39)	<i>Hemsleya panacis-scandens</i> C.Y. Wu et Z.L. Chen (Cucurbitaceae)	54
Сканденозид R11 (40)	<i>H. panacis-scandens</i>	H.o. ^c
Сиаменозид I (41)	<i>Siraitia grosvenorii</i> , <i>S. siamensis</i>	563
Циклоартановые гликозиды		
Абрузозид А (42)	<i>Abrus precatorius</i> L.; <i>A. fruticulosus</i> Wall et W.& A. (Leguminosae)	30
Абрузозид В (43)	<i>A. precatorius</i> , <i>A. fruticulosus</i>	100
Абрузозид С (44)	<i>A. precatorius</i> ; <i>A. fruticulosus</i>	50
Абрузозид D (45)	<i>A. precatorius</i> ; <i>A. fruticulosus</i>	75
Абрузозид Е (46)	<i>A. precatorius</i>	H.o. ^c
Даммарановые гликозиды		
Циклокариозид А (47)	<i>Cyclocarya paliurus</i> (Batal.) Iljinsk (Juglandaceae)	200
Циклокариозид I (48)	<i>C. paliurus</i>	250
Гипенозид XX (49)	<i>Gynostemma pentaphyllum</i> Makino (Cucurbitaceae)	H.o. ^c
Олеанановые гликозиды		
Альбициосапонин А (50)	<i>Albizia myriophylla</i> Benth. (Leguminosae)	5
Альбициосапонин В (51)	<i>A. myriophylla</i>	600
Альбициосапонин С (52)	<i>A. myriophylla</i>	H.o. ^c
Альбициосапонин D (53)	<i>A. myriophylla</i>	H.o. ^c
Альбициосапонин Е (54)	<i>A. myriophylla</i>	H.o. ^c
Апиоглицирризин (55)	<i>Glycyrrhiza inflata</i> Batal. (Leguminosae)	300
Арабоглицирризин (56)	<i>G. inflata</i>	150

Глицирризин (1)	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Leguminosae)	93-170 ^d
Периандрин I (57)	<i>Periandra dulcis</i> Mart.; <i>P. mediterranea</i> (Vell.) Taub. (Leguminosae)	90
Периандрин II (58)	<i>P. dulcis</i> , <i>P. mediterranea</i>	95
Периандрин III (59)	<i>P. dulcis</i> , <i>P. mediterranea</i>	92
Периандрин IV (60)	<i>P. dulcis</i> , <i>P. mediterranea</i>	85
Периандрин V (61)	<i>P. dulcis</i>	220
Секодаммарановые гликозиды		
Птерокариозид А (62)	<i>Pterocarya paliurus</i> Batal. (Juglandaceae)	50
Птерокариозид В (63)	<i>P. paliurus</i>	100
СТЕРОИДНЫЕ САПОНИНЫ		
Осладин (64)	<i>Polypodium vulgare</i> L. (Polypodiaceae)	500
Полипозид А (65)	<i>Polypodium glycyrrhiza</i> DC. Eaton (Polypodiaceae)	600
Полипозид В (66)	<i>P. glycyrrhiza</i>	H.o. ^c
Телосмозид А ₈ (67)	<i>Telosma procumbens</i> (Hence) Merr. (Asclepiadaceae)	H.o. ^c
Телосмозид А ₉ (68)	<i>T. procumbens</i>	H.o. ^c
Телосмозид А ₁₀ (69)	<i>T. procumbens</i>	H.o. ^c
Телосмозид А ₁₁ (70)	<i>T. procumbens</i>	H.o. ^c
Телосмозид А ₁₂ (71)	<i>T. procumbens</i>	H.o. ^c
Телосмозид А ₁₃ (72)	<i>T. procumbens</i>	H.o. ^c
Телосмозид А ₁₄ (73)	<i>T. procumbens</i>	H.o. ^c
Телосмозид А ₁₅ (74)	<i>T. procumbens</i>	1000
Телосмозид А ₁₆ (75)	<i>T. procumbens</i>	H.o. ^c
Телосмозид А ₁₇ (76)	<i>T. procumbens</i>	H.o. ^c
Телосмозид А ₁₈ (77)	<i>T. procumbens</i>	H.o. ^c
ФЕНИЛПРОПАНОИДЫ		
<i>транс</i> -анетол(78) ^f	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. (Umbelliferae) <i>Illicium verum</i> Hook F. (Illiciaceae) <i>Myrrhis odorata</i> Scop. (Umbelliferae) <i>Osmorhizalongistylis</i> DC. (Umbelliferae) <i>Piper marginatum</i> Jacq. (Piperaceae) <i>Tagetes filicifolia</i> Lag. (Compositae)	13
<i>Транс</i> -циннамальдегид (79)	<i>Cinnamomum osmophloeum</i> Kanehira (Lauraceae)	50
ДИГИДРОИЗОКУМАРИН		
Филлодульцин ^g (3)	<i>Hydrangea macrophylla</i> Seringe var. <i>thunbergii</i> (Siebold)	400

	Makino (Saxifragaceae)	
ФЛАВОНОИДЫ		
Дигидрохалконовые гликозиды		
Глицифиллин (80)	<i>Smilax glycyphylla</i> Sm. (Liliaceae)	H.o. ^c
Нарингин дигидрохалкон ^c (81)	<i>Citris paradisi</i> Macfad. (Rutaceae)	300
Неогесперидин дигидрохалкон ^c (82)	<i>Citrus aurantium</i> L.	1,000
Флоризин (83)	<i>Symplocos lancifolia</i> Sieb. Et Zucc. (Symplocaceae)	H.o. ^c
Трилобатин (84)	<i>Symplocos microcalyx</i> Hayata	H.o. ^c
Дигидрофлавоновые и дигидрофлавонольные гликозиды		
3-ацетокси-5,7-дигидрокси-4'-метоксифлаванон (85)	<i>Aframomum hanburyi</i> K. Schum. (Zingiberaceae)	H.o. ^c
2R,3R-(+)-3-ацетокси-5-7-4'-тригидроксифлаванон (86)	<i>A. hanburyi</i>	H.o. ^c
Дигидроквирцетин 3-О-ацетат 4'-метилэфир ^c (87)	<i>Tessaria dodoneifolia</i> (Hook. & Arn.) Cabrera (Compositae)	400
(2R,3R)-дигидроквирцетин 3-О-ацетат (88)	<i>T. dodoneifolia</i> ; <i>Hymenoxys turneri</i> K. Parker (Compositae)	80
(2R,3R)-2,3-дигидро-5,7,3',4'-тетрагидрокси-6-метокси-3-О-ацетилфлаванол (89)	<i>H. turneri</i>	25
(2R,3R)-2,3-дигидро-5,7,3',4'-тетрагидрокси-6-метоксифлаванол (90)	<i>H. turneri</i>	15
(2R,3R)-2,3-дигидро-5,7,4'-тригидрокси-6-метокси-3-О-ацетилфлаванол (91)	<i>H. turneri</i>	20
Хуанциозид Е. (92)	<i>Engelhardtia chrysolepis</i> Hance (Juglandaceae)	H.o. ^c
Неоастильбин (93)	<i>F. chrysolepis</i>	H.o. ^c
ПРОАНТОЦИАНИДИНЫ		
Циннамтаннин В-1 (94)	<i>Cinnamomum sieboldii</i> Meisner (Lauraceae)	H.o. ^c
Циннамтаннин D-1 (95)	<i>C. sieboldii</i>	H.o. ^c
Селлигуаин А (96)	<i>Selliguea feei</i> Bory (Polypodiaceae)	35
Без названия (97)	<i>Arachniodes sporadosora</i> Nakaike; <i>A. eXllis</i> Ching (Aspidiaceae)	H.o. ^c
Без названия (98)	<i>A. sporadosora</i> ; <i>A. eXllis</i>	H.o. ^c
БЕНЗО[Ь]ИНДЕНО[1,2-Ь]ПИРАН		
Гематоксиллин (99)	<i>Haematoxylon campechianum</i> L. (Leguminosae)	120
АМИНОКИСЛОТЫ		
Монатин (100)	<i>Schlerochiton ilicifolius</i> A. Meeuse (Acanthaceae)	1,200- 1,400 ^d
БЕЛКИ		
Браззеин	<i>Pentadiplandra brazzeana</i> Baillon (Pentadiplandraceae)	2,000
Куркулин	<i>Curculigo latifolia</i> Dryand. (HypoXidaceae)	550
Мабинлин	<i>Capparis masaikai</i> Levl. (Capparidaceae)	H.o. ^c
Монеллин	<i>Dioscoreophyllum cumminsii</i> (Stapf) Diels. (Menispermaceae)	3,000
Пентадин	<i>Pentadiplandra brazzeana</i> Bailon (Pentadiplandraceae)	500
Тауматин	<i>Thaumatococcus danielli</i> (Bennett) Benth. (Marantaceae)	1,600

^a Значения относительной сладости в пересчете на массу, по сравнению с сахарозой (= 1,0).

^b Полусинтетическое производное природного продукта.

^c Н.о. = Степень сладости не указана.

^d Относительная сладость, варьирующая в зависимости от концентрации сахарозы.

^e Прежние названия - *Momordica grosvenorii* Swingle и *Thladiantha grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey (Kinghorn and Kennelly, 1995).

^f Идентифицирован как компонент со сладким вкусом указанных шести видов. Вместе с

тем, это соединение более широко распространено в царстве растений.

[§] Растение-источник может быть измельчено или ферментировано для получения филодульцина.

Специалистам в данной области техники известно множество лигандов хемосенсорных рецепторов помимо перечисленных в настоящем изобретении и цитируемых источниках, и многие другие могут быть идентифицированы с применением способов, известных в данной области техники и способов, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации неметаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора, например вкусовой агент, вводят отдельно. В определенных случаях введение одного или более неметаболизируемого хемосенсорного лиганда может приводить к описанному в настоящем изобретении модулированию гормона. Например, вводят сукралозу саму по себе или в сочетании с сахаринном.

Согласно другим вариантам реализации неметаболизируемый(е) лиганд(ы) хемосенсорного(ых) рецептора(ов) вводят совместно с метаболизируемым(и) лигандом(ами) хемосенсорного(ых) рецептора(ов), например, метаболитом. Так, комбинация вкусового агента для рецептора сладкого вкуса и когнатного метаболита может состоять из сукралозы и глюкозы. Другие метаболизируемые лиганды рецептора сладкого вкуса включают, не ограничиваясь перечисленными, фруктозу и галактозу. Комбинирование неметаболизируемого лиганда хемосенсорного рецептора (например, вкусового агента) с метаболизируемым лигандом хемосенсорного рецептора (например, метаболита) может в некоторых случаях усиливать результирующее модулирование гормона. Согласно соответствующим вариантам реализации комбинирование неметаболизируемого лиганда одного рецептора с метаболизируемым лигандом другого рецептора усиливает итоговое модулирование гормональной экспрессии. Согласно некоторым вариантам реализации стимулирование L-клеток различными комбинациями неметаболизируемых лигандов и метаболизируемых лигандов обуславливает различные профили гормональной экспрессии. Определенные профили являются более предпочтительными в зависимости от состояния, лечение которого проводят или даже конкретного индивидуума, лечение которого проводят. Необходимые эффекты при лечении состояния или модулировании концентрации гормона могут быть достигнуты введением субъекту разных типов и количеств лигандов хемосенсорных рецепторов. Согласно некоторым вариантам реализации субъекту вводят два лиганда хемосенсорных рецепторов. Согласно определенным вариантам реализации субъекту вводят три лиганда хемосенсорного рецептора. Согласно дальнейшим вариантам реализации субъекту вводят четыре лиганда хемосенсорных рецепторов. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят пять лигандов хемосенсорного рецептора. Согласно другим вариантам реализации субъекту вводят шесть или более лигандов хемосенсорных рецепторов. В том случае, если субъекту вводят несколько лигандов, указанные лиганды могут входить в одну и ту же или в разные композиции. Из нескольких лигандов хемосенсорных рецепторов каждый может быть нацелен на отдельный тип рецепторов, либо некоторые или все указанные лиганды могут быть нацелены на один тип рецепторов. Например, в композиции с пятью лигандами хемосенсорных рецепторов три лиганда могут быть нацелены на рецептор сладкого вкуса, один лиганд - на рецептор горького вкуса, и один лиганд - на рецептор умами. В предложенные в настоящем изобретении варианты реализации входят любые комбинации.

В большинстве систем эндокринных клеток (например, в бета-клетках островка Лангерганса) для достижения необходимого уровня секреции гормона необходимо, чтобы клетка получила стимул (в случае бета-клеток это глюкоза); в случае запускаемого питательными веществами высвобождения гормонов для полной секреторной активации необходим метаболизм являющегося стимулом питательного вещества. Установлено, что и восприятие, и метаболизм могут приводить к секреции гормона. Например, в случае кальция, который не является питательным веществом, восприятия достаточно для высвобождения паратиреоидного гормона. Таким образом, для полной энтероэндокринной активации может быть важно, чтобы нутриент и воспринимался соответствующим вкусовым рецептором, и метаболизировался.

Согласно определенным вариантам реализации агонизм рецепторов сладкого вкуса достигается совместным введением композиции, содержащей агонист рецептора сладкого вкуса (например, сукралозу, аспартам, стевизид и т.п.) и некоторое количество D-глюкозы, например от 0,1 до 10 мг/кг/мин. В зависимости от представляющего интерес гормона совместное введение может давать более выраженный эффект на высвобождение гормона, чем указанный вкусовой агент или глюкоза по отдельности.

Согласно другим вариантам реализации модификатор хемосенсорного рецептора вводят с лигандом хемосенсорного рецептора, чтобы преобразовать или изменить активность рецептора в ответ на лиганд. Согласно дальнейшим вариантам реализации усилитель хемосенсорного рецептора вводят с лигандом хемосенсорного рецептора для усиления, потенцирования или многократного увеличения эффекта указанного лиганда. Например, усилитель рецептора сладкого вкуса может вводиться с лигандом рецептора сладкого вкуса, таким как сахарин, для увеличения степени сладости и/или усиления модуляции гормонов. В определенных случаях модификаторы и/или усилители вводят до введения лиганда хемосенсорного рецептора для усиления, потенцирования или многократного увеличения эффекта указанного лиганда. В других случаях модификаторы и/или усилители вводят совместно с лигандом хемосенсорного рецептора для усиления, потенцирования или многократного увеличения эффекта указанного лиганда. Согласно дальнейшим вариантам реализации, усилитель хемосенсорного рецептора вводят одновремен-

но с приемом пищи или до приема пищи. Пища служит в качестве источника лигандов хемосенсорных рецепторов, эффекты которых могут быть усилены, потенцированы или многократно увеличены. Например, усилитель рецептора сладкого вкуса может вводиться до употребления сладкой пищи, такой как конфета. В другом неограничивающем примере твердые составы для перорального применения, описанные в настоящем изобретении (например, таблетки, порошки, капсулы и т.п.) могут быть покрыты усилителями рецепторов умами, такими как ИМФ (инозинмонофосфат), для усиления эффекта пищи умами на рецепторы умами в ЖКТ. Усилители рецепторов умами могут также быть приготовлены в виде капсул с гранулятом или порошка. Модулирование и усиление хемосенсорных рецепторов модуляторами и усилителями может приводить к более выраженному эффекту на высвобождение гормонов, чем хемосенсорные рецепторы или пища по отдельности.

Модуляторы и усилители могут быть специфическими для определенного типа хеморецепторов и/или нескольких типов хеморецепторов. Специфические модуляторы и усилители хеморецепторов могут включать, не ограничиваясь перечисленными, модуляторы и усилители рецепторов умами, модуляторы и усилители рецепторов сладкого вкуса, модуляторы и усилители рецепторов горького вкуса, модуляторы и усилители рецепторов жиров, модуляторы и усилители рецепторов желчных кислот, модуляторы и усилители рецепторов кислого вкуса и т.п.

Согласно некоторым вариантам реализации усилитель рецептора горького вкуса выбран из соединений-усилителей, описанных в настоящем изобретении или известных в данной области техники. Усилители рецепторов горького вкуса включают, не ограничиваясь перечисленными, лиганды рецепторов сладкого вкуса в субгорьких количествах, т.е. в количествах, не вызывающих ответ на горький вкус. Согласно некоторым вариантам реализации усилитель рецептора горького вкуса представляет собой соль серебра. Соли серебра включают ацетат серебра и лактат серебра.

Идентификация лигандов хемосенсорных рецепторов.

Ряд известных в данной области техники и описанных в литературе аналитических методов могут применяться для анализа передачи вкусового сигнала. Например, в патенте США № 7105650 описаны *in vitro* анализ связывания, флуоресцентный поляризационный анализ, высокопроизводительный анализ твердой фазы и растворов, компьютерный анализ, анализ связывания на основе клеток и анализ с применением трансгенных животных, экспрессирующих вкусовые рецепторы. Клетки или клеточные мембраны ЖКТ человека могут применяться для тестирования соединений, которые взаимодействуют с белками вкусовой сигнализации и/или белковыми гормонами ЖКТ, нейротрансмиттерами или растворимыми медиаторами, вовлеченными в метаболизм, усвоение или аппетит прямо или опосредованно, например, вкусовыми агентами, активаторами, ингибиторами, усилителями, стимуляторами, агонистами, антагонистами, модуляторами и миметиками. Анализ модулирования вкуса может применяться в случаях, когда белок(ки) вкусовой сигнализации и/или белковый(е) гормон(ы) ЖКТ, нейротрансмиттер(ы), или растворимые медиатор(ы), вовлеченные в метаболизм, усвоение или аппетит, действуют непосредственно или опосредованно в качестве репортерной(ных) молекул(ы) на эффект соединения на передачу сигнала. Для такого анализа, например для измерения или детекции изменения концентраций одного или более белка вкусовой сигнализации и/или одного или более белкового гормона ЖКТ, нейротрансмиттеров или растворимых медиаторов, синтезируемых или секретируемых клеткой, или для детекции или оценки изменений мембранного потенциала, электротока, потока ионов, транскрипции, фосфорилирования, дефосфорилирования, передачи сигнала, взаимодействий рецептор-лиганд, концентраций вторичных мессенджеров и т.п., могут применяться клетки ЖКТ человека или их мембраны.

Модулятор передачи вкусового сигнала может быть идентифицирован с помощью приведения в контакт с клеткой ЖКТ человека или ее мембраной тестового соединения, отличающегося тем, что указанная клетка или мембрана содержит один или более вкусовой сигнальный белок, для оценки эффекта указанного соединения на передачу вкусового сигнала. Клетки ЖКТ человека или их мембраны могут применяться при непрямом репортерном анализе для определения, влияет ли тестовое соединение на передачу вкусового сигнала и/или передачу сигнала одного или более белкового гормона ЖКТ, нейротрансмиттера или растворимого медиатора, вовлеченного в метаболизм (см., например, Mistili & Spector, 1997, *Nature Biotechnology*, 15, 961-64).

Клетки ЖКТ или их мембраны могут применяться для анализа связывания тестового соединения, которое влияет на передачу сигнала, с помощью исследования, например, изменений спектроскопических характеристик (например, флуоресценции, поглощения, рефракционного индекса) или гидродинамических свойств (например, формы), хроматографических свойств или растворимости. Клетки ЖКТ человека или их мембраны могут применяться для изучения эффекта соединения на взаимодействия между рецептором и G-белком. Например, может исследоваться связывание G-белка с рецептором или отделение G-белка от рецептора. В отсутствие GTP активатор приводит к формированию плотного комплекса из всех трех субъединиц G-белка с рецептором. Этот комплекс может быть обнаружен разными способами, как отмечалось выше. Такой анализ может быть модифицирован для поиска ингибиторов передачи вкусового сигнала или ингибиторов передачи сигнала одного или более белкового гормона ЖКТ, нейротрансмиттера или растворимого медиатора. Например, активатор может быть добавлен к рецептору и G-белку в отсутствие GTP таким образом, что образуется плотный комплекс, который может

быть затем использован для скрининга ингибиторов путем исследования диссоциации указанного комплекса рецептор-G-белок. В присутствии GTP, отсоединение альфа-субъединицы G-белка от двух других субъединиц G-белка служит в качестве критерия активации.

Активированный или ингибированный G-белок, в свою очередь, влияет на последующие этапы указанного пути передачи сигнала, воздействуя, например, на характеристики целевых ферментов, каналов и других эффекторов. Примеры последующих этапов включают активацию цГМФ-фосфодиэстеразы трансдуцином в зрительной системе, аденилатциклазы - стимулирующим G-белком, фосфолипазы C - Gq и другими когнатными G-белками и модулирование различных каналов Gi и другими G-белками. Согласно некоторым вариантам реализации клетки ЖКТ человека или их мембраны могут применяться для изучения эффекта соединений на промежуточные этапы передачи сигнала, такие как синтез диацилглицерина и IP₃ фосфолипазой C и, в свою очередь, вызываемая IP₃ мобилизация кальция. Согласно некоторым вариантам реализации соединение может действовать непосредственно, например, на G-белок, опосредованно воздействуя на последующие события. Согласно некоторым вариантам реализации соединение может прямо влиять на подчиненный эффектор. Общий обзор и описание способов анализа передачи вкусового сигнала и передача сигнала белковых гормонов ЖКТ, см., например, *Methods in Enzymology*, vol. 237 и 238 (1994) и vol. 96 (1983); Bourne et al., *Nature*, 10, 117-27 (1991); Bourne et al., *Nature*, 348, 125-32 (1990); Pitcher et al., *Annu. Rev. Biochem.*, 67, 653-92 (1998); Brubaker et al., *Receptors Channels*, 8, 179-88 (2002); Kojima et al., *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2, 665-68 (2002); Bold et al., *Arch Surg.*, 128, 1268-73 (1993).

Эффекты соединений на полипептиды вкусовой сигнализации и/или белковые гормоны ЖКТ, нейротрансмиттеры или растворимые медиаторы могут быть исследованы с помощью выполнения анализов, описанных в настоящем документе, и известных в данной области техники. Любая подходящая физиологическая реакция, влияющая на указанные сигнальные пути, может применяться для оценки влияния на клетки соединения согласно настоящему изобретению.

Эффекты соединений на передачу сигнала в любом из перечисленных выше тестов могут быть обнаружены или измерены разными способами. Например, возможно обнаружить или измерить такие эффекты, как высвобождение трансммиттеров, высвобождение гормона, транскрипционные изменения как для известных, так и для неохарактеризованных генетических маркеров (например, с применением нозерн-блоттинга), изменения клеточного метаболизма, например, клеточный рост или изменения pH, потока ионов, фосфорилирование, дефосфорилирование; и изменения, касающиеся внутриклеточных вторичных мессенджеров, таких как Ca²⁺, IP₃, DAG, ФДЭ, цГМФ или цАМФ. Изменения концентраций вторичных мессенджеров могут быть опционально измерены с применением, например, флуоресцентных красителей-индикаторов Ca²⁺ и флуорометрической визуализации.

Согласно некоторым вариантам реализации эффекты соединения на рецепторы, связанные с G-белками, могут быть измерены с применением клеток, нагруженных ионо- или потенциалочувствительными красителями, регистрирующими активность рецепторов. В тестах для исследования активности таких белков в качестве негативного или позитивного контроля могут также применяться известные агонисты и антагонисты других рецепторов, связанных с G-белками, для оценки активности тестового соединения. Для идентификации соединений-модуляторов могут отслеживаться изменения уровня ионов в цитоплазме или мембранный потенциал с применением ионно-чувствительного или чувствительного к мембранному потенциалу флуоресцентного индикатора, соответственно. В частности, могут применяться ионно-чувствительные индикаторы и зонды для измерения потенциала, продаваемые компаниями Molecular Probes или Invitrogen. Для выбранного варианта анализа рецепторов, связанных с G-белками, могут применяться неспецифические G-белки, такие как Gal5 и Gal6 (Wilkie et al., 1991, *PNAS*, 88, 10049-53). Такие неспецифические G-белки могут связываться с широким диапазоном рецепторов.

Эффекты соединения могут быть измерены с помощью определения изменений цитоплазматических концентраций ионов кальция. Согласно некоторым вариантам реализации концентрации вторичных мессенджеров, таких как IP₃, могут быть измерены для оценки функции связанных с G-белками рецепторов (Berridge & Irvine, 1984, *Nature*, 312, 315-21). В клетках, экспрессирующих такие рецепторы, связанные с G-белками, может наблюдаться повышение цитоплазматических концентраций кальция как за счет внутриклеточных депо, так и за счет активации ионных каналов; в таком случае может быть желателен, хотя и не необходимо, проводить такие тесты в бескальциевом буфере, опционально дополненном хелатирующим агентом, таким как EGTA (ЭГТК), для отличия флуоресценции в результате высвобождения кальция из внутренних депо. Эффекты соединения могут быть измерены посредством определения активности белков, которые при активации вызывают изменение уровня внутриклеточных циклических нуклеотидов, например, цАМФ или цГМФ, активацией или ингибированием ферментов, таких как аденилатциклаза. Существуют управляемые циклическими нуклеотидами ионные каналы, например, каналы фоторецепторов-палочек и каналы обонятельных нейронов, проницаемые для катионов при активации связыванием цАМФ или цГМФ (см., например, Altenhofen et al., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88, 9868-72 и Dhallan et al., 1990, *Nature*, 347, 184-87). В тех случаях, когда активация указанного белка приводит к уменьшению уровней циклического нуклеотида, может быть предпочтительно подвергнуть клетки действию агентов, которые увеличивают внутриклеточные уровни циклического нуклеотида, напри-

мер, форсколина, перед добавлением указанного соединения к клеткам в пробе.

Эффекты соединения могут быть оценены с помощью измерения изменений внутриклеточных уровней цАМФ или цГМФ с применением иммуноанализа или биоанализа (Simon, 1995, *J. Bid. Chem.*, 270, 15175-80; Felley-Bosco et al., 1994, *Am. J. Resp. Cell и Mol. Biol.*, 11, 159-64; и патент США № 4115538), либо анализа гидролиза фосфатидилинозитола (ФИ) в соответствии, например, с патентом США № 5436128. Могут также быть измерены уровни транскрипции. Клетку человека или ее мембрану, содержащую представляющий интерес белок, можно привести в контакт с соединением на время, достаточное для влияния на любые взаимодействия, после чего измеряют уровни генной экспрессии. Время, необходимое для оказания эффекта на такие взаимодействия, может быть определено эмпирически, например, с помощью проведения эксперимента по определению зависимости от времени и измерения уровня транскрипции как функции от времени. Объем транскрипции может быть измерен посредством применения любого подходящего известного специалистам в данной области техники способа. Например, с применением нозерн-блоттинга может быть обнаружена экспрессия мРНК представляющего интерес белка или могут быть идентифицированы полипептидные продукты с применением иммуноанализа или биоанализа. Как вариант, может применяться анализ на основе транскрипции с применением репортерного(ых) ген(ов) согласно описанию в патенте США № 5436128. Указанный(е) репортерный(е) ген(ы) может(гут) представлять собой, например, ген хлорамфениколацетилтрансферазы, люциферазы светлячка, бактериальной люциферазы, бета-галактозидазы и щелочной фосфатазы. Кроме того, указанный представляющий интерес белок может функционировать в качестве опосредованного репортера за счет присоединения ко второму репортеру, такому как зеленый флуоресцентный белок (см., например, Mistili & Spector, 1997, *Nature Biotechnology*, 15, 961-64).

Далее, объем транскрипции сравнивают с объемом транскрипции в той же клетке в отсутствие соединения. Как вариант, объем транскрипции может сравниваться с объемом транскрипции в идентичной в существенной степени клетке, в которой отсутствует представляющий интерес белок. Например, в существенной степени идентичная клетка может быть получена из тех же клеток, что и рекомбинантная, но не быть модифицирована введением гетерологичной ДНК. Любое различие в объемах транскрипции свидетельствует о том, что соединение определенным образом изменило активность представляющего интерес белка. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят в комбинации с известным агонистом или антагонистом транскрипции, чтобы определить, способно ли соединение изменять активность указанного агониста или антагониста.

Тестируемые соединения могут представлять собой любое малое химическое соединение, или биологический материал или соединение, например белок, аминокислота, сахар, нуклеиновую кислоту или липид. Как вариант, тестируемые соединения могут представлять собой варианты белков вкусовой сигнализации. Как правило, соединения представляют собой малые химические молекулы и пептиды. Практически любое химическое соединение может применяться в качестве потенциального лиганда хемосенсорного рецептора в тестах согласно настоящему изобретению, однако чаще всего применяются соединения, растворенные в водном или органическом растворе. Указанные тесты могут применяться для скрининга больших химических библиотек за счет автоматизации этапов анализа (например, при микротитровании в микротитрационных планшетах при роботизированном анализе).

Регионарные концентрации гормонов.

Гормоны ЖКТ, секретируемые энтероэндокринными клетками, выделяются с базолатеральной стороны в брыжеечный венозный кровоток. Таким образом, указанные гормоны проходят через область воротной вены, обеспечивающей отток всего объема брыжеечного венозного кровотока. Гормоны ЖКТ, обычно пептиды, также являются нейротрансмиттерами и в качестве таковых могут стимулировать афферентные нервные окончания, отходящие от ЖКТ и печени. Общеизвестно, что ХЦК (ССК) вызывает активацию вагусных афферентов и что его физиологические эффекты почти полностью обусловлены указанной невралной активацией. Гормоны, такие как ГПП-1, оксинтомодулин, РУУ и ГИП, и продукты их распада при разложении ДПП-IV могут оказывать физиологические эффекты на уровне нервов ЖКТ и могут активировать портальные рецепторы/сигнальные пути, вызывая активацию печеночных афферентных нервов. Действие ГПП-1, вызывающего глюкозозависимую секрецию инсулина, предположительно обусловлено в основном невралной активацией, поскольку разложение его под действием ДПП-IV при выделении начинается немедленно, так что период полуразложения циркулирующего ГПП-1 составляет менее 2 мин. Более того, портально/артериальный градиент для ГПП-1 значителен (>2:1), таким образом, его эндокринная функция в бета-клетках чрезвычайно неэффективна. С учетом его портально/периферического градиента и действия в качестве нейротрансмиттера, активирующего афферентные нервы ЖКТ, и его роли, обуславливающей портальную активацию печеночных афферентных нервов, вероятно, что физиологическое и фармакологическое действие ГПП-1 возможно получить в отсутствие значительных флуктуаций (и даже, возможно, недетектируемых изменений) циркулирующих периферических (артериальных или постгепатических венозных концентраций) ГПП-1. В качестве такового ГПП-1 обладает сходством с норэпинефрином, который представляет собой нейротрансмиттер, однако выходит в кровоток; как и ГПП-1, норэпинефрин можно инфузировать периферически с воспроизведением многих его физиологических функций как гормона. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализа-

ции композиции и способы, предложенные в настоящем документе, обеспечивают благотворные эффекты на уровне глюкозы в крови и потерю веса, за счет повышения портовых концентраций гормонов ЖКТ, в то же время минимально увеличивая периферические концентрации.

Комбинации.

Лиганды хемосенсорных рецепторов могут вводиться отдельно или в комбинации друг с другом. Согласно определенным вариантам реализации неметаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов или их комбинации вводят с одним или более метаболизируемым лигандом хемосенсорных рецепторов, например метаболитом(ами). Дозировки для каждого лиганда хемосенсорного рецептора (т.е. лиганды, которые связывают и/или модулируют рецепторы сладкого вкуса, умами, горького вкуса, жиров, кислого вкуса и/или желчных кислот) могут быть определены с помощью способов, раскрытых в настоящем изобретении и описанных в примерах. Дозы максимального отклика и максимальные переносимые дозы могут быть определены с применением экспериментальных протоколов на животных и людях согласно описанию в настоящем изобретении и описанных в примерах. Дополнительные относительные дозировки, выраженные как процент от дозы максимального отклика или максимальной переносимой дозы, легко получить в применении указанных протоколов.

В типовом эксперименте для исследования дозозависимости лиганды хемосенсорных рецепторов, соответствующие пяти хемосенсорным рецепторам (например, сукралозу, МГН, хинин, эмульсию жирных кислот и хенодесоксихолевую кислоту), и глюкозу по отдельности вводят модельным животным (например, в моделях на крысах с диабетом или ожирением) для определения оптимальных доз для каждого лиганда хемосенсорного рецептора. Лиганды хемосенсорных рецепторов вводят по отдельности в возрастающем количестве (мг/кг/мин), при этом каждому субъекту вводят установленную дозу (мг/кг/мин) и указанную дозировку поддерживают на этом установленном уровне в течение определенного периода. Образцы крови собирают через короткие промежутки времени (например, каждые 1, 2, или 5 мин) на протяжении указанного периода и анализируют концентрации гормона. Анализируемые гормоны включают ХЦК, ГИП, \rightarrow П-1, оксинто модулин, РУУ, инсулин, С-пептид и \rightarrow П-2. Для каждого лиганда хемосенсорного рецептора определяют 50% от дозы максимального отклика и 50% от максимальной переносимой дозы.

Согласно некоторым вариантам реализации по меньшей мере один лиганд хемосенсорного рецептора вводят в концентрации, составляющей 50% от дозы максимального отклика. Согласно определенным вариантам реализации по меньшей мере один лиганд хемосенсорного рецептора вводят в концентрации, составляющей 50% от максимальной переносимой дозы. Может вводиться 5, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% от дозы максимального отклика или максимальной переносимой дозы лигандов хемосенсорных рецепторов, включая все целочисленные промежуточные значения.

Как вариант, описанные в настоящем изобретении лиганды хемосенсорных рецепторов могут вводиться согласно установленным диапазонам эффективных концентраций или предельных количеств указанных лигандов хемосенсорных рецепторов для соответствующих рецепторов. Например, в вышеприведенной таблице типовых лигандов рецепторов сладкого вкуса растительного происхождения степень (мощность) сладости может быть выражена относительно эквивалентной массы сахарозы (=1,0). Так, например, согласно некоторым вариантам реализации композиция, содержащая лиганд рецептора сладкого вкуса, может вводиться в ежедневной дозировке, степень сладости которой по меньшей мере примерно в 10 раз, по меньшей мере примерно в 100 раз, по меньшей мере примерно в 200 раз, по меньшей мере примерно в 300 раз, по меньшей мере примерно в 400 раз, по меньшей мере примерно в 500 раз, по меньшей мере примерно в 600 раз, по меньшей мере примерно в 700 раз, по меньшей мере примерно в 800 раз, по меньшей мере примерно в 900 раз, по меньшей мере примерно в 1000 раз, по меньшей мере примерно в 1500 раз, по меньшей мере примерно в 2000 раз, по меньшей мере примерно в 2500 раз, по меньшей мере примерно в 3000 раз, по меньшей мере примерно в 4000 раз, по меньшей мере примерно в 5000 раз, по меньшей мере в 7500 раз или по меньшей мере в 10000 раз больше, чем у эквивалентной массы сахарозы.

Согласно определенным вариантам реализации композиция, содержащая лиганд рецептора сладкого вкуса, может вводиться в ежедневной дозировке, степень сладости которой примерно в 10-100 раз, примерно в 100-10000 раз, примерно в 500-5000 раз, примерно в 700-4000 раз или примерно в 1000-3000 раз больше, чем у сахарозного эквивалента. Дозы лигандов других хемосенсорных рецепторов, например горечи, кислого или соленого вкуса, могут быть подобраны сходным образом в соответствии с мощностью известных эталонов горького, кислого или соленого вкуса. Например, размеченная шкала магнитуд позволяет оценить воспринимаемую интенсивность или мощность ощущения горького или соленого вкуса. См., например, Green et al., 1996, *Chemical Senses*, 2:323-334. Указанную измеряемую интенсивность затем можно сравнить с эталонным стандартом, таким как соль NaCl или хинин. Вводимая доза может быть выражена как, например, обеспечивающая степень сладости, по меньшей мере примерно в 1000 раз большую, чем сахароза, степень горечи, по меньшей мере примерно в 2 раза большую,

чем хинин, и т.п. Также для достижения требуемой мощности дозы могут применяться несколько лигандов определенного рецептора; например, два или более лиганда сладкого вкуса могут применяться для достижения степени сладости, примерно в 1000 раз большей, чем у сахарозы. Как вариант, лиганды хемосенсорных рецепторов, описанные в настоящем документе, могут вводиться с учетом измеренной массы. Например, лиганды рецептора сладкого, умами и горького вкуса (например, сукралоза, глюкоза, моноглутамат натрия, хинин) могут вводиться в количествах, варьирующих от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг, включая все целочисленные промежуточные значения. Лиганды рецептора жиров (например, Intralipid®) могут вводиться в виде эмульсии/раствора в диапазоне концентраций от примерно 0,5 до примерно 20% раствора, поступающего со скоростью 0,5-10 мл/мин. Сходным образом, лиганды рецептора желчных кислот (например, хенодезоксихолевая кислота, или ХДХ) могут вводиться в виде раствора, имеющего диапазон концентраций от примерно 1 до примерно 50 мМ при доставке со скоростью 1-10 мл/мин. Метаболиты, включая неограничивающие примеры, такие как глюкоза и глутаматы, могут вводиться в количествах, варьирующих от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг, включая все целочисленные промежуточные значения.

Такой способ расчета по массе дозы для введения может быть основан на массе лиганда хемосенсорного рецептора для достижения определенной кратности относительно природного лиганда, такого как сахароза (например, количество в дозе соответствует сладости по меньшей мере 100 г сахарозы). Например, согласно некоторым вариантам реализации композиция, содержащая лиганд рецептора сладкого вкуса, может вводиться в дозировке, которая эквивалентна степени сладости по меньшей мере 10 г, по меньшей мере 100 г, по меньшей мере 500 г, по меньшей мере 750 г, по меньшей мере 1000 г, по меньшей мере 1250 г, по меньшей мере 1500 г, по меньшей мере 1750 г, по меньшей мере 2000 г, по меньшей мере 2500 г, по меньшей мере 3000 г, по меньшей мере 4000 г, по меньшей мере 5000 г или по меньшей мере 10000 г сахарозы в день.

Согласно определенным вариантам реализации композиция, содержащая лиганд рецептора сладкого вкуса, может вводиться в дозировке, которая эквивалентна степени сладости примерно от 100 до 10000 г, примерно от 500 до 5000 г, от примерно 750 до примерно 4000 г или от примерно 1000 до примерно 3000 г сахарозы в день. Дозы лигандов других хемосенсорных рецепторов, например горьких, кислых или соленых лигандов, могут измеряться сходным образом относительно известных эталонных степеней горечи, кислого или соленого вкуса. Введенная доза может описываться, например, как обеспечивающая степень сладости, соответствующей по меньшей мере примерно 1000 г сахарозы, степени горечи, соответствующей по меньшей мере примерно 2 г хинина, и т.п. Также для достижения необходимой мощности дозы могут применяться несколько лигандов определенного рецептора; например, для достижения степени сладости, эквивалентной примерно 1000 г сахарозы, могут применяться два или более лиганда сладкого вкуса.

Комбинации лигандов хемосенсорных рецепторов могут вводиться в виде одной композиции или в виде нескольких композиций. Несколько композиций могут вводиться одновременно или в разное время. Указанные композиции могут вводиться в виде различных форм для доставки (т.е. таблеток, порошков, капсул, гелей, жидкостей, пищевых добавок, съедобных пищевых продуктов (например, продуктов лечебного питания, батончиков, гелей, капсул с гранулами, жевательной резинки, пастилок, леденцов, жидкостей и т.п.) и в любой комбинации таких форм.

В одном из неограничивающих примеров для обеспечения необходимой дозы таблетку, содержащую по меньшей мере один лиганд хемосенсорного рецептора, вводят одновременно с другой таблеткой, содержащей по меньшей мере один лиганд хемосенсорного рецептора. В другом примере указанные две указанные таблетки вводят в разное время. В другом неограничивающем примере полную дозу обеспечивают введением таблетки, содержащей требуемую комбинацию лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов. Настоящем изобретение предусмотрена любая комбинация форм доставки, композиций и времени доставки.

Компоненты композиций, предложенных в настоящем изобретении, могут варьировать как в отношении индивидуальных компонентов, так и в отношении относительных пропорций этих компонентов. Согласно вариантам реализации относительные пропорции указанных компонентов оптимизируют для получения требуемой синергетической активности комбинации лекарственных веществ. Например, в композиции, содержащей два компонента, или согласно способу, включающему введение двух компонентов, к примеру двух лигандов хемосенсорного рецептора, указанные компоненты могут присутствовать в соотношениях, составляющих точно или примерно, например, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:200, 1:300, 1:400, 1:500, 1:1000 и т.п. В композиции, содержащей три компонента, или согласно способу, включающему введение трех компонентов, к примеру двух неметаболизируемых лигандов хемосенсорных рецепторов и метаболизируемого лиганда хемосенсорного рецептора, указанные компоненты могут присутствовать в соотношениях, составляющих точно или примерно, например, 1:1:1, 2:1:1, 2:2:1, 3:1:1, 3:3:1, 3:2:2, 3:3:2, 3:2:1, 4:1:1, 4:4:1, 4:2:2, 4:4:2, 4:2:3, 4:3:3, 4:4:3, 4:2:1, 5:1:1, 5:5:1, 5:2:1, 5:3:1, 5:3:2, 5:3:4, 5:5:2, 5:5:3, 5:5:4, 10:1:1, 10:10:1 и т.п. Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено комбинированное лечение для имитации смешанной пищи. Например, один или более углеводов

(сладкий вкус) и один или более белков (умами) могут применяться в комбинациях по два и по три. Указанные комбинации могут оцениваться с применением способов, предложенных в настоящем изобретении и описанных в настоящем документе. Например, комбинация обеспечивает требуемое высвобождение гормонов, снижение уровней глюкозы и подавление аппетита при состоянии, на которое направлено лечение. Согласно вариантам реализации дополнительные лиганды (например, вкусовые агенты), специфические для других хемосенсорных рецепторов, могут оцениваться и подходящим образом включаться в указанные комбинации с применением способов согласно настоящему изобретению. При рассмотрении пяти вкусовых агентов T1-T5 (сладкого вкуса, горького вкуса, умами, жиров и желчных кислот соответственно) имеется одна комбинация всех пяти вкусовых агентов (T1T2T3T4T5); пять возможных комбинаций четырех (T1T2T3T4, T1T2T3T5, T1T2T4T5, T1T3T4T5, T2T3T4T5); 10 потенциальных комбинаций трех (T1T2T3, T1T2T4, T1T2T5, T1T3T4, T1T3T5, T1T4T5, T2T3T4, T2T3T5, T2T4T5, T3T4T5) и 10 потенциальных комбинаций двух (T1T2, T1T3, T1T4, T1T5, T2T3, T2T4, T2T5, T3T4, T3T5, T4T5) вкусовых агентов. Согласно некоторым вариантам реализации один или более неметаболизируемых лигандов хемосенсорного рецептора вводят отдельно или в комбинации с другими неметаболизируемыми лигандами хемосенсорного рецептора. Согласно определенным вариантам реализации указанный один или более неметаболизируемых лигандов хемосенсорного рецептора предложен в комбинации с одним или более метаболизируемыми лигандами хемосенсорного рецептора. Согласно некоторым вариантам реализации неметаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора вводят до метаболизируемого лиганда хемосенсорного рецептора. Согласно определенным вариантам реализации неметаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора вводят после метаболизируемого лиганда хемосенсорного рецептора. Согласно дальнейшим вариантам реализации неметаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора вводят в то же время, что и метаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора. В определенных случаях один или более метаболизируемых лигандов хемосенсорного рецептора представляют собой пищевой продукт или его получают из пищи. Согласно определенным аспектам необходимая комбинация стимулирует и многократно усиливает гормональную сигнализацию и секрецию, вызванные приемом пищи. Неограничивающий пример комбинации представлен введением сукралозы до, после или одновременно с введением сахара. Согласно некоторым аспектам неметаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора доставляют в толстый кишечник, а метаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора доставляют в верхние отделы кишечника. Метаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора может присутствовать или не присутствовать также в толстом кишечнике. Согласно другим аспектам неметаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора доставляют в тот же сегмент желудочно-кишечного тракта, что и метаболизируемый лиганд хемосенсорного рецептора.

Понятно, что при применении более чем одного лиганда хемосенсорного рецептора в комбинации по меньшей мере с одним другим лигандом или соединением программы комбинированного лечения включают программы лечения, при которых введение одного соединения начинается до, во время или после лечения вторым или дополнительным агентом из комбинации, и продолжается до любого момента времени на протяжении лечения любым другим агентом указанной комбинации или после окончания лечения любым другим агентом. Программы лечения также включают такие, при которых агенты, применяемые в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или через уменьшающиеся или увеличивающиеся интервалы времени на протяжении периода лечения. Комбинированное лечение включает периодическое лечение для поддержки клинического ведения пациента, начинающееся и заканчивающееся в различные моменты времени.

Показания к применению.

Способы согласно вариантам реализации, предложенным в настоящем изобретении, предназначены для лечения состояний или расстройств, связанных с хемосенсорным рецептором, в том числе с рецептором горького вкуса. В частности, указанные состояния включают такие, при которых требуемый эффект обеспечивает модулирование метаболических гормонов, регулируемых стимуляцией хемосенсорных рецепторов. Лечение с применением композиций и способов согласно предложенным в настоящем изобретении вариантам реализации подходит в том числе для таких состояний, связанных с хемосенсорным рецептором, как метаболический синдром, диабет I типа, диабет II типа, ожирение, компульсивное переживание, нежелательная тяга к пище, пищевая зависимость, потребность снизить потребление пищи или уменьшить массу тела или поддерживать потерю веса, желание поддерживать здоровый вес, потребность поддерживать нормальный метаболизм глюкозы в крови, анорексия, предиабет, нарушение толерантности к глюкозе, гестационный сахарный диабет (ГСД), нарушенная гликемия натощак (IFG), постпрандиальная гипергликемия, стремительное опорожнение желудка (синдром сбрасывания), замедленное опорожнение желудка, дислипидемия, постпрандиальная дислипидемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, постгипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, расстройства с потерей костной ткани, остеопения, остеопороз, мышечная атрофия, дегенеративные заболевания мышечной ткани, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), неалкогольная жировая дистрофия печени (НАЖДП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), иммунологические расстройства ЖКТ (например, целиакия), нерегулярный стул, синдром раздражённой кишки (СРК) или воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), включая, например, язвенный колит, болезнь Крона и синдром короткой кишки, периферическая нейропатия (на-

пример, диабетическая нейропатия).

Согласно определенным вариантам реализации указанные способы включают модулирование концентрации гормонов у субъекта, имеющего заболевание или расстройство, связанное с хемосенсорным рецептором, где указанное заболевание или расстройство представляет собой подавленность, стресс, горе, беспокойство, тревожное расстройство (например, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство либо расстройство настроения (например, депрессия, биполярное расстройство, дистимическое расстройство и циклотимическое расстройство).

Согласно определенным вариантам реализации указанные способы включают способы индуцирования ощущений счастья, благополучия или удовлетворения у субъектов посредством введения композиции, содержащей модулятор хемосенсорного рецептора, который модулирует концентрации одного или более гормонов у субъекта.

Дополнительно описанные в настоящем изобретении композиции и способы могут применяться для диетотерапии состояний, связанных с хемосенсорным рецептором, включая перечисленные выше. Согласно некоторым вариантам реализации композиции и способы, предложенные в настоящем документе, предназначены для лечения, предотвращения и /или поддерживающей терапии метаболического расстройства, заболевания или дефекта. Метаболические расстройства, заболевания или дефекты могут включать расстройства, заболевания или дефекты гомеостаза энергии и расстройства, заболевания или дефекты гомеостаза калорий.

Согласно определенным вариантам реализации композиции и способы, предложенные в настоящем изобретении, предназначены для лечения, предотвращения и/или поддерживающей терапии расстройств, заболеваний и дефектов, связанных с гомеостазом энергии. Гомеостаз энергии, как правило, взаимосвязан с сигнальными путями, молекулами и гормонами, связанными с потреблением пищи и расходом энергии. Расстройства, заболевания и дефекты, связанные с гомеостазом энергии, включают, не ограничиваясь перечисленными, диабет I типа, диабет II типа, предиабет, нарушение гликемии натощак (IFG), нарушения постпрандиальных уровней глюкозы и гестационный диабет. В некоторых случаях композиции и способы, предложенные в настоящем документе, предназначены для лечения, предотвращения и/или для поддерживающей терапии диабета I типа или II типа.

Согласно определенным вариантам реализации композиции и способы, предложенные в настоящем документе, предназначены для лечения, предотвращения и/или для поддерживающей терапии расстройств, заболеваний и дефектов, связанные с гомеостазом калорий. Расстройства, заболевания и дефекты, связанные с гомеостазом калорий, включают, не ограничиваясь перечисленными, неалкогольную жировую дистрофию печени (НАЖДП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), гиперлипидемию, постгипертриглицеридемию, гипертриглицеридемию, инсулинорезистентность и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Согласно настоящим вариантам реализации также предложены композиции и способы, подходящие для лечения состояний, при которых благоприятным является повышение секреции инсулина или контроль концентраций глюкозы в результате модулирования гормонов энтероэндокринных клеток (например, ГПП-1 или ГИП). Указанные состояния включают, не ограничиваясь перечисленными, метаболический синдром, диабет I типа, диабет II типа, гестационный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и сопряженные состояния, включая такие, при которых субъекты страдают от нарушения толерантности к глюкозе.

Согласно настоящим вариантам реализации также предложены композиции и способы модулирования роста (пролиферации), и/или генерации (неогенеза), и/или предотвращения клеточной смерти (апоптоза) инсулинсинтезирующих и секретирующих клеток (бета-клеток) за счет высвобождения нейрональных и гормональных сигналов, исходящих из ЖКТ в ответ на люминальную хемосенсорную стимуляцию. Все гормоны ЖКТ, такие как ГПП-1, PYY, ГПП-2 и гастрин, задействованы в процессе сохранения бета-клеток или увеличения массы бета-клеток. Согласно одному из аспектов хемосенсорная стимуляция обеспечивает гормональный сигнал в сочетании с нервным сигналом. Гормональный сигнал может возникать до, после или в тех же временных рамках, что и нервный сигнал.

Согласно настоящим вариантам реализации также предложены композиции и способы лечения состояний, при которых является благоприятным подавление аппетита, происходящее в результате модулирования, например, PYY, оксинтомодулина и/или ХЦК. Указанные состояния включают, не ограничиваясь перечисленными, ожирение, компульсивное переедание, нежелательную тягу к пище, потребность снизить потребление пищи, уменьшить массу тела или поддерживать потерю веса и сопряженные состояния.

Также предложены композиции и способы лечения состояний, при которых является благоприятной пролиферация клеток ЖКТ в результате модулирования, например, ГПП-2, таких как синдром короткой кишки, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит и другие состояния, приводящие к повреждению кишечника, включая остеопороз.

Способы лечения

Расстройства метаболизма глюкозы.

Согласно описанным в настоящем изобретении вариантам реализации предложены композиции и способы лечения и предотвращения расстройств метаболизма глюкозы и связанных с ними состояний.

Например, в настоящем изобретении предложены способы лечения млекопитающих с диабетом, в том числе первичного эссенциального диабета, такого как диабет I типа или диабет II типа (ИНСД), и вторичного неэссенциального диабета, включающие введение субъекту по меньшей мере одного лиганда хемосенсорного рецептора согласно описанию в настоящем документе. В соответствии со способом согласно настоящему изобретению может ослабляться такой симптом диабета или вероятность развития такого симптома диабета, как атеросклероз, ожирение, гипертензия, гиперлипидемия, жировая болезнь печени, нефропатия, нейропатия, ретинопатия, изъязвление стоп и катаракта, при условии, что любой из таких симптомов связан с диабетом.

Способы и композиции, предложенные в настоящем изобретении, подходят для предотвращения или облегчения заболеваний и симптомов, связанных с гипергликемией и инсулинорезистентностью либо с низкими концентрациями инсулина. Несмотря на то, что у конкретного субъекта может одновременно наблюдаться кластер сопряженных признаков и симптомов, во многих случаях, ввиду индивидуальных различий в чувствительности ряда физиологических систем к воздействию инсулинорезистентности, доминирует всего один симптом. Тем не менее, так как гипергликемия и инсулинорезистентность вносят основной вклад во многие болезненные состояния, агенты, направленные на указанные клеточные и молекулярные дефекты, подходят для предотвращения или облегчения практически любого симптома, относящегося к любой системе органов, который может возникать или обостряться в результате гипергликемии и инсулинорезистентности.

Метаболический синдром представляет собой кластер метаболических аномалий, включающий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, диабет, гипертензию и дислипидемию. Известно, что указанные аномалии связаны с повышенным риском сосудистых осложнений.

В добавление к описанным выше метаболическим расстройствам, связанным с инсулинорезистентностью, у субъектов с ИНСД также возникают болезненные симптомы, развивающиеся на фоне гипергликемии. Они включают нефропатию, периферическую нейропатию, ретинопатию, микроваскулярную болезнь, изъязвление конечностей и последствия неферментативного гликозилирования белков, например, повреждения коллагена и других соединительных тканей. Ослабление гипергликемии замедляет начало и снижает тяжесть указанных последствий диабета. Так как композиции и способы, предложенные в настоящем изобретении, помогают уменьшить гипергликемию при диабете, они подходят для предотвращения и облегчения осложнений хронической гипергликемии.

От повышенных концентраций триглицеридов и свободных жирных кислот в крови страдает значительная часть населения, и это важный фактор риска развития атеросклероза и инфаркта миокарда. В настоящем изобретении предложены композиции и способы, подходящие для снижения циркулирующих концентраций триглицеридов и свободных жирных кислот у субъектов с гиперлипидемией. У субъектов с гиперлипидемией часто также имеются повышенные концентрации холестерина в крови, которые также увеличивают риск сердечно-сосудистого заболевания. Снижающие уровни холестерина лекарственные средства, такие как ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы ("статины"), опционально включаемые в ту же фармацевтическую композицию, могут вводиться субъектам с гиперлипидемией наряду с композициями лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов согласно настоящему изобретению.

Значительная часть популяции страдает от жировой болезни печени, также известной как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); НАСГ часто связан с ожирением и диабетом. Гепатостеатоз, присутствие вкраплений триглицеридов в гепатоцитах, обуславливает предрасположение печени к хроническому воспалению (обнаруживаемому в биопсийных пробах в виде инфильтрации воспалительных лейкоцитов), которые могут приводить к фиброзу и циррозу. Жировую болезнь печени, как правило, обнаруживают в результате определения в сыворотке повышенных концентраций печеночно-специфических ферментов, таких как трансаминазы ALT и AST, которые служат в качестве индикаторов повреждения печени, а также появления симптомов, включающих слабость и боль в области печени, хотя для доказательной диагностики часто необходима биопсия. Предполагаемое преимущество заключается в уменьшении воспаления печени и снижении содержания жира, приводящих к смягчению, приостановке или инверсии прогрессирования НАСГ в фиброз и цирроз.

Гипоинсулинемия представляет собой состояние, при котором циркулирующие в организме количества инсулина ниже нормы и, как правило, не сопровождающиеся ожирением. Такое состояние включает диабет I типа.

Диабет II типа, или аномальный метаболизм глюкозы, может быть обусловлен разнообразными факторами и может сопровождаться гетерогенными симптомами. Ранее диабет II типа рассматривался как вполне самостоятельное заболевание, но в сегодняшнем понимании признается, что диабет II типа (и ассоциированная с ним гипергликемия или дисгликемия) часто является проявлением более общего основного расстройства, в том числе, как уже отмечалось выше, метаболического синдрома. Данный син-

дром иногда называют синдромом X, и он представляет собой кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые, наряду с нарушением толерантности к глюкозе, включает гиперинсулинемию, дислипидемию, гипертензию, висцеральное ожирение, повышенную свёртываемость крови и микроальбуминурию.

Также в настоящем изобретении предложены композиции и способы лечения ожирения, включающие введение субъекту по меньшей мере одного лиганда хемосенсорного рецептора согласно описанию в настоящем изобретении в количестве, эффективном для лечения указанного состояния. Указанный агент может вводиться перорально или другим способом; другие маршруты введения, которые могут применяться в соответствии с настоящим изобретением, включают ректальный, парентеральный, инъекционный (например, интралюминальная интестинальная инъекция). Как люди, так и другие млекопитающие могут получать лечение согласно предложенным в настоящем изобретении способам. Согласно вариантам реализации в настоящем изобретении предложены композиции и способы предотвращения или лечения диабета у большого числа млекопитающих, в частности, у субъектов-людей, которые имеют, либо предположительно имеют диабет или предрасположенность к развитию диабета. Сахарный диабет выбран из группы, состоящей из инсулинозависимого сахарного диабета (ИСД, или диабета I типа) и инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД, или диабета II типа). Примеры расстройств, связанных с сахарным диабетом, были описаны и включают, не ограничиваясь перечисленными, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ); диабет взрослого типа у молодых (MODY); лепречаунизм (мутация рецептора инсулина), тропический диабет, вторичный диабет в результате заболевания поджелудочной железы или хирургической операции; диабет, связанный с генетическим синдромом (например, синдромом Прадера-Вилли); панкреатит; вторичный диабет в результате эндокринопатий; тучность; и метаболический синдром (синдром X). Субъектов с диабетом, подходящих для лечения с применением композиций и способов, предложенных в настоящем изобретении, легко может идентифицировать врач; для них характерны, например, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, гликозилированный гемоглобин и, в ряде случаев, кетоацидоз, связанный с травмой или болезнью. Гипергликемия, или высокий уровень сахара в крови, представляет собой состояние, при котором в плазме крови циркулирует избыточное количество глюкозы. Как правило, это относится к уровню глюкозы в крови 10^+ ммоль/л, но симптомы и эффекты могут быть незаметны до достижения более высоких значений, таких как $15\text{-}20^+$ ммоль/л. У субъектов с ИНСД наблюдается аномально высокая концентрация глюкозы в крови натощак и отсроченное клеточное усвоение глюкозы после приемов пищи или после диагностического теста, известного как тест на толерантность к глюкозе. ИНСД диагностируют на основании установленных критериев (American Diabetes Association, Physician's Guide to Insulin-Dependent (Type I) Diabetes ("Руководство для врачей по инсулинозависимому диабету (диабету I типа)" Американской диабетической ассоциации), 1988; American Diabetes Association, Physician's Guide to Non-Insulin-Dependent (Type II) Diabetes ("Руководство для врачей по инсулиннезависимому диабету (диабету II типа)" Американской диабетической ассоциации), 1988). Оптимальная дозировка конкретной композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов для конкретного субъекта может быть подобрана опытным клиницистом в условиях клинической практики.

Хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, макулярная дегенерация и связанные с диабетом состояния.

Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, могут применяться для предотвращения или лечения болезней почек. Диабет является самой частой причиной хронической болезни почек и почечной недостаточности, вызывая примерно 44% новых случаев. Даже когда диабет находится под контролем, указанное заболевание может приводить к хронической болезни почек и почечной недостаточности. У большинства людей с диабетом не развивается настолько тяжелая хроническая болезнь почек, чтобы прогрессировать в почечную недостаточность. Диабет имеется примерно у 24 миллионов людей в Соединенных Штатах, и примерно 180000 людей страдают от почечной недостаточности в результате диабета. Повышенное кровяное давление, или гипертензия, представляет собой ведущий фактор в развитии проблем с почками у людей с диабетом. Аккумуляция клубочкового мезангиального экстраклеточного матрикса (ЕСМ), приводящая к гломерулосклерозу, часто обнаруживается при диабетической нефропатии и других хронических болезнях почек. Некоторые данные указывают на то, что накопление ЕСМ при таких хронических заболеваниях почек являются результатом как усиленного синтеза, так и пониженного распада компонентов ЕСМ, и общепризнано, что разложение ЕСМ в клубочках и гломерулярных клетках опосредован каскадом активатора плазминогена-плазмина-матриксной металлопротеиназы-2 (ММП)-2. В дополнение к этому, различные исследования показали сниженную активность активатора плазминогена (РА), сниженную активность плазмина или повышенные концентрации ингибитора 1 РА (РАI-1; основного ингибитора РА), в клубочках, полученных от животных с экспериментально индуцированными повреждениями клубочков, приводящими, по имеющимся сведениям, к накоплению мезангиального матрикса (Baricos, et al., "Extracellular Matrix Degradation by Cultured Mesangial Cells: Mediators and Modulators" (2003), Exp. Biol. Med. 228:1018-1022).

Макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой потерю фоторецепторов на участке центральной сетчатки, называемом "желтым пятном" и отвечающем за высокую остроту зрения. Дегенерация

желтого пятна связана с аномальным отложением компонентов экстраклеточного матрикса и другого дегрида в мембране между пигментным эпителием сетчатки и сосудистой оболочкой глаза. Этот дегридоподобный материал называют друзами. Друзы видны при фундоскопическом исследовании глаза. Желтое пятно нормального глаза может не содержать друзов, при этом друзы могут, тем не менее, присутствовать в избытке на периферии сетчатки. Присутствие мягких друзов в желтом пятне при отсутствии какого-либо ухудшения макулярного зрения считается ранней стадией ВМД.

Хороидальная неоваскуляризация (ХНВ), наряду с другими глазными расстройствами, часто встречается при макулярной дегенерации и связана с пролиферацией хороидальных эндотелиальных клеток, избыточным синтезом экстраклеточного матрикса и образованием фиброзно-сосудистой субретинальной мембраны. Пролиферация клеток пигментного эпителия сетчатки и синтез ангиогенных факторов, очевидно, оказывает эффект на хороидальную неоваскуляризацию. Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет собой глазное расстройство, которое развивается при диабете из-за утолщения базальных мембран капилляров и недостаточности контакта между перипицитами и эндотелиальными клетками капилляров. Потеря перипицитов повышает проницаемость капилляров и приводит к нарушению гематоретинального барьера.

Пролиферативная витреоретинопатия связана с пролиферацией клеток клеточной и фиброзной мембран в мембранах стекловидного тела и на поверхности сетчатки. Пролиферация и миграция клеток пигментного эпителия сетчатки часто встречаются при этом глазном расстройстве. Мембраны, связанные с пролиферативной витреоретинопатией, содержат компоненты экстраклеточного матрикса, такие как коллаген типов I, II, и IV и фибронектин, и постепенно фиброзируются. Композиции согласно описанным в настоящем изобретении вариантам реализации могут при необходимости вводиться в комбинации с одним или более известным в данной области техники стандартным терапевтическим лечением. Например, для лечения диабетической нефропатии соединения, предложенные в настоящем изобретении, могут вводиться в комбинации, например, с ингибиторами АХЭ (или АСЕ), блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА, или АRB) или с любой другой общеупотребительной терапией, такой как, например, контроль уровней глюкозы.

Ожирение и расстройства пищевого поведения.

Также в настоящем изобретении предложены композиции способы, которые могут применяться для потери веса или для предотвращения или лечения ожирения. Центральное ожирение, характеризующееся высоким соотношением окружностей талии бедер, представляет собой важный фактор риска развития метаболического синдрома. Метаболический синдром согласно приведенному выше описанию представляет собой комбинацию медицинских расстройств, которые часто включают сахарный диабет II типа, повышенное кровяное давление, повышенное содержание холестерина и концентраций триглицеридов в крови (Grundey S.M. (2004), J. Clin. Endocrinol. Metab. 89(6):2595-600). Ожирение и другие расстройства пищевого поведения описаны, например, в опубликованной заявке на патент США № 2009/0062193, "Compositions and Methods for the Control, Prevention and Treatment of Obesity and Eating Disorders".

И "избыточный вес", и "ожирение" представляют собой термины, означающие диапазон массы тела, большей, чем это в общем случае представляется здоровым для определенного роста. Указанные термины также определяют диапазоны массы тела, которые, как было показано, увеличивают возможность возникновения определенных заболеваний и других проблем со здоровьем. Как правило, считается, что взрослый человек, ИМТ которого составляет примерно от 25 до 25,9, имеет избыточный вес. Как правило, считается, что у взрослого человека, ИМТ которого составляет 30 или выше, имеется ожирение. Вместе с тем, любой человек, которому необходимо или который желает снизить массу тела или предотвратить увеличение массы тела, может считаться имеющим избыточный вес или ожирение. Морбидное ожирение обычно относится к состоянию, при котором ИМТ составляет 40 или более. Согласно вариантам реализации описанных в настоящем изобретении способов ИМТ субъектов составляет менее чем примерно 40. Согласно вариантам реализации описанных в настоящем изобретении способов ИМТ субъектов составляет менее чем примерно 35. Согласно вариантам реализации описанных в настоящем изобретении способов ИМТ субъектов составляет менее чем примерно 35, но более чем примерно 30. Согласно другим вариантам реализации ИМТ субъектов составляет менее чем примерно 30, но более чем примерно 27. Согласно другим вариантам реализации ИМТ субъектов составляет менее чем примерно 27, но более чем примерно 25. Согласно вариантам реализации указанный субъект может страдать от состояния или быть подверженным состоянию, связанному с потреблением пищи, такому как компульсивное переедание или тяга к пище.

Состояния, расстройства или заболевания, связанные с психическим здоровьем, такие как подавленность, стресс, горе, беспокойство, тревожное расстройство (например, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство, или расстройство настроения (например, депрессия, биполярное расстройство, дистимическое расстройство и циклотимическое расстройство), могут быть диагностированы специалистами по психическому здоровью. Сходным образом, меры по обеспечению ощущения счастья, благополучия или удовлетворения могут быть осуществлены специалистами по психическому здоровью.

Термин "субъект" может включать любое млекопитающее, включая человека. Термин "субъект" может также включать других млекопитающих, содержащихся в качестве домашних или сельскохозяйственных животных (например, собак, кошек, лошадей, коров, овец, свиней, коз). Субъекты, на которых могут оказывать благоприятное воздействие способы, предложенные в настоящем документе, могут иметь избыточный вес или ожирение; вместе с тем, они могут быть и худощавыми. Субъекты, на которых могут оказывать благоприятное воздействие способы, могут желать сбросить вес или могут иметь расстройство пищевого поведения, такое как компульсивное переедание, или связанное с приемом пищи состояние, такое как тяга к пище. Субъекты, на которых могут оказывать благоприятное воздействие способы, предложенные в настоящем документе, могут желать изменить пищевые предпочтения. Они могут иметь метаболическое расстройство или состояние наряду с указанными состояниями. Типовые метаболические расстройства включают диабет, метаболический синдром, инсулинорезистентность и дислипидемию. Возраст субъектов может быть любым. Соответственно, указанные расстройства могут обнаруживаться у молодежи и зрелых людей (например, возрастом 65 лет или менее), а также у детей младшего и более старшего возраста, подростков и пожилых людей (например, старше 65 лет).

Термин "скорость метаболизма" означает количество энергии, высвобождаемое /расходуемое за единицу времени. Метаболизм на единицу времени может быть измерен исходя из потребления пищи, энергии, высвобождаемой в виде тепла, или кислорода, используемого для метаболических процессов. Как правило, в случаях, когда требуется потеря веса, желательна более высокая скорость метаболизма. Например, индивидуум с высокой скоростью метаболизма может тратить больше энергии (и сжигать больше калорий) при осуществлении какой-либо активности, чем индивидуум с низкой скоростью метаболизма при той же активности.

В настоящем изобретении термин "нежировая масса" или "масса нежировых тканей тела" относится к мышцам и костям. Масса нежировых тканей тела необязательно означает не содержащую жира массу. Масса нежировых тканей тела содержит небольшой процент жира (около 3%) в центральной нервной системе (головном мозге и спинном мозге), костном мозге и внутренних органах. Нежировую массу тела выражают в пересчете на плотность. Способы измерения жировой массы и нежировой массы включают, не ограничиваясь перечисленными, подводное взвешивание, плетизмографию с вытеснением воздуха, рентген, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA-сканирование), МРТ- и КТ-сканирование. Согласно одному из вариантов реализации жировую массу и нежировую массу измеряют с применением подводного взвешивания.

Под термином "распределение жировой ткани" понимают локализацию жировых отложений в организме. Такие локализации отложений жира включают депо подкожного, висцерального и эктопического жира.

Под термином "подкожный жир" понимают отложение липидов непосредственно под поверхностью кожи. Количество подкожного жира у субъекта может быть измерены с применением любого доступного способа для измерения подкожного жира. Способы измерения подкожного жира известны в данной области техники, например, описаны в патенте США № 6530886.

Под термином "висцеральный жир" понимают отложение жира в виде интраабдоминальной жировой ткани. Висцеральный жир окружает жизненно важные органы и может метаболизироваться печенью с образованием холестерина крови. Для висцерального жира была выявлена связь с повышенным риском таких состояний, как синдром поликистозных яичников, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания.

Под термином "эктопическое жировое депо" понимают отложения липидов внутри и вокруг тканей и органов, составляющих массу нежировых тканей тела (например, скелетные мышцы, сердце, печень, поджелудочная железа, почки, кровеносные сосуды). Как правило, отложение эктопического жира представляет собой накопление липидов вне классических депо жировой ткани организма.

Жировая масса может быть выражена как процент от общей массы тела. Согласно некоторым аспектам жировая масса снижается по меньшей мере на 1%, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 25% на протяжении курса лечения. Согласно одному из аспектов нежировая масса субъекта не уменьшается на протяжении курса лечения.

Согласно другому аспекту нежировая масса субъекта остается прежней или увеличивается на протяжении курса лечения. Согласно другому аспекту указанный субъект соблюдает диету с пониженной калорийностью или ограниченную диету. Под "диетой с пониженной калорийностью" понимается, что указанный субъект потребляет меньше калорий в день по сравнению с нормальным рационом этого же субъекта. В одном случае указанный субъект потребляет по меньшей мере на 50 калорий меньше в день. В других случаях указанный субъект потребляет по меньшей мере на 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 калорий меньше в день. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ включает метаболизм висцерального жира или эктопического жира либо и того, и другого, скорость которого по меньшей мере примерно на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, или 50% выше, чем у подкожного жира. Согласно одному из аспектов указанные способы приводят к благоприятному распределению жировой ткани. Согласно одному из вариантов реализации благоприятное распределение жировой ткани

представляет собой увеличение доли подкожного жира относительно висцерального жира, эктопического жира, или и того, и другого. Согласно одному из аспектов указанный способ включает увеличение нежировой массы тела, например, в результате увеличения массы мышечных клеток. Согласно одному из вариантов реализации количество подкожного жира снижается у субъекта по меньшей мере примерно на 5%. Согласно определенным вариантам реализации количество подкожного жира снижается по меньшей мере примерно на 10, 15, 20, 25, 30, 40, или 50% по сравнению с количеством подкожного жира у указанного субъекта до введения композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов.

Описанные в настоящем изобретении способы могут применяться для уменьшения количества висцерального жира у субъекта. В одном случае количество висцерального жира снижается у субъекта по меньшей мере примерно на 5%. В других случаях количество висцерального жира снижается у субъекта по меньшей мере примерно на 10, 15, 20, 25, 30, 40, или 50% по сравнению с количеством висцерального жира у указанного субъекта до введения композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов. Количество висцерального жира может быть оценено с помощью любого доступного способа определения количества висцерального жира у субъекта. Такие способы включают, например, абдоминальную томографию с помощью КТ-сканирования и МРТ. Другие способы определения количества висцерального жира описаны, например, в патентах США № 6864415, 6850797 и 6487445.

Согласно одному из вариантов реализации предложен способ предотвращения накопления эктопического жира или снижения количества эктопического жира у субъекта, отличающийся тем, что указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, эффективной для предотвращения накопления эктопического жира или снижения количества эктопического жира у указанного субъекта. Понятно, что лечение может представлять собой серию индивидуальных доз, или программу лечения, предоставляемую субъекту в течение периода времени. В одном случае количество эктопического жира снижается у субъекта по меньшей мере примерно на 5% по сравнению с количеством эктопического жира у не получавшего лечения субъекта. В других случаях количество эктопического жира снижается по меньшей мере примерно на 10, 15, 20, 25, 30, 40 или 50%. Как вариант, количество эктопического жира пропорционально уменьшается на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с количеством подкожного жира у субъекта. Количество эктопического жира у субъекта может быть измерено с применением любого доступного способа измерения эктопического жира. Согласно другому варианту реализации предложены способы изменения антропометрических параметров, например, окружности талии, окружности бедер и соотношения окружностей талии бедер. Окружность талии представляет собой меру абдоминального ожирения. Согласно одному из вариантов реализации предложены способы уменьшения окружности талии субъекта, отличающиеся тем, что указанные способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в количестве, эффективном для уменьшения окружности талии указанного субъекта. Согласно одному из вариантов реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 1%. Согласно определенным вариантам реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% по сравнению с окружностью талии у указанного субъекта до введения предложенной в настоящем изобретении композиции лиганда хемосенсорного рецептора. Согласно одному из вариантов реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 1 см. Согласно определенным вариантам реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 2, 3, 4, 5 или 6 см по сравнению с окружностью талии у указанного субъекта до введения композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов. Согласно другому варианту реализации предложены способы изменения антропометрических параметров, например, окружности талии, окружности бедер и соотношения окружностей талии бедер. Окружность талии представляет собой меру абдоминального ожирения. Согласно одному из вариантов реализации предложены способы уменьшения окружности талии субъекта, отличающиеся тем, что указанные способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в количестве, эффективном для уменьшения окружности талии указанного субъекта. Согласно одному из вариантов реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 1%. Согласно определенным вариантам реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% по сравнению с окружностью талии у указанного субъекта до введения предложенной в настоящем изобретении композиции лиганда хемосенсорного рецептора. Согласно одному из вариантов реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 1 см. Согласно другим вариантам реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 2, 3, 4, 5 или 6 см по сравнению с окружностью талии у указанного субъекта до введения композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов.

Согласно другому варианту реализации предложены способы уменьшения окружности бедер субъекта, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту предложенной в настоящем изобретении композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в количестве, эффективном для уменьшения окружности бедер указанного субъекта. Согласно одному из вариантов реализации окружность бедер указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 1%. Согласно определенным вариантам ре-

лизации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 2, 3, 4, 5, или 6% по сравнению с окружностью талии у указанного субъекта до введения композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов. Согласно одному из вариантов реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 1 см. Согласно определенным вариантам реализации окружность талии указанного субъекта уменьшается по меньшей мере примерно на 2, 3, 4, 5 или 6 см по сравнению с окружностью талии у указанного субъекта до введения композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов.

Также предложены способы снижения массы тела у субъекта с морбидным ожирением сначала за счет снижения массы тела субъекта до уровня, меньшего, чем при морбидном ожирении, а затем введения эффективного количества композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов для дальнейшего уменьшения массы тела субъекта. Способы уменьшения масса тела субъекта до уровня меньшего, чем при морбидном ожирении, включают уменьшение потребления калорий, повышение физической активности, медикаментозное лечение, бариатрическую хирургию, например операцию шунтирования желудка, или любую комбинацию перечисленных способов. Согласно одному из аспектов применение указанного лечения приводит к уменьшению потребления калорий, в результате чего вес указанного субъекта снижается. Согласно другому варианту реализации предложены способы уменьшения индекса массы тела (ИМТ) у субъекта с ИМТ, составляющим 40 или менее, посредством введения композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в количестве и согласно программе, эффективных для дальнейшего снижения массы тела субъекта. Согласно другому варианту реализации предложены способы уменьшения индекса массы тела (ИМТ) у субъекта с ИМТ, составляющим 35 или менее посредством введения композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в количестве и согласно программе, эффективных для дальнейшего снижения массы тела субъекта.

Согласно вариантам реализации предложены способы уменьшения риска развития метаболических расстройств, отличающиеся тем, что указанные способы включают введение субъекту композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в количестве, эффективном для уменьшения веса или контроля уровня глюкозы в крови субъекта. Также в настоящем изобретении предложены способы поддержания нормального, или здорового веса и/или концентраций глюкозы, отличающиеся тем, что указанные способы включают введение субъекту композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в количестве, эффективном для поддержания нормального или здорового веса и/или нормальных или здоровых концентраций глюкозы.

Согласно другому варианту реализации предложены способы контроля или изменения пищевого поведения, отличающиеся тем, что указанные способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, эффективных для контроля или изменения пищевого поведения субъектом. Согласно одному из вариантов реализации предложены способы контроля компульсивного переедания, при этом указанные способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в количестве, эффективном для контроля или ограничения компульсивного переедания для субъекта. Согласно одному из вариантов реализации композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов вводят в то время суток, когда указанный субъект наиболее склонен к перееданию. Согласно одному из аспектов компульсивное переедание характеризуется 1) употреблением через определенный интервал времени (например, в течение любого 2-часового периода) количества еды, определенно превышающего количество, которое большинство людей употребляют в течение сходного периода времени при сходных обстоятельствах; и 2) чувством потери контроля над употреблением пищи во время эпизода (например, ощущением невозможности прекратить потребление пищи или контролировать, что и в каких количествах употребляется в пищу). Уменьшение компульсивного переедания включает уменьшение частоты эпизодов компульсивного переедания, продолжительности эпизодов компульсивного переедания, общего количества употребляемой в течение эпизода компульсивного переедания пищи, сложности сопротивления наступлению эпизода компульсивного переедания и любой их комбинации по сравнению с такими частотой, продолжительностью, количеством и сопротивлением в отсутствие указанной композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов. Например, согласно одному из вариантов реализации способ может включать снижение частоты эпизодов компульсивного переедания. Согласно другому варианту реализации способ может включать снижение продолжительности эпизодов компульсивного переедания. Согласно еще одному варианту реализации способ может включать снижение общего количества, потребляемого во время эпизода переедания. Согласно еще одному варианту реализации способ может включать снижение сложности сопротивления наступлению эпизода переедания.

Примеры признаков компульсивного переедания включают употребление больших количеств пищи в отсутствие физического голода, большая скорость поглощения пищи, прятание пищи из-за того, что человек испытывает смущение по поводу количества употребляемой им пищи, употребление пищи до появления неприятного чувства пресыщения или любую комбинацию указанных признаков. У многих компульсивно переедающих людей наблюдается эмоциональное переедание, т.е. компульсивное переедание у них запускается эмоциональным состоянием (например, некоторые компульсивно переедающие люди едят, когда испытывают грусть, некоторые едят, когда испытывают радость, и некоторые едят, ко-

гда испытывают стресс). Значительное число компульсивно передающих людей страдают от тревожных расстройств, таких как обсессивно-компульсивное расстройство; расстройства импульсного контроля; или личностные расстройства, такие как пограничное личностное расстройство или депрессия. Согласно одному из вариантов реализации компульсивное переедание возникает в ответ на стрессовые условия. Другие компульсивно передающие люди злоупотребляют психоактивными веществами, например употребляют наркотики или злоупотребляют алкоголем. Не каждый человек, страдающий от компульсивного переедания, имеет избыточный вес, как компульсивно передающие люди, у которых диагностирована булимия.

Субъекты часто передают в определенные периоды суток, и, таким образом, время проведения лечения должно корректироваться в соответствии с периодом, когда субъект наиболее склонен к перееданию. Например, если субъект переедает чаще всего после 7 ч вечера, указанному субъекту необходимо вводить композицию лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в 7 ч вечера либо незадолго до этого времени. Согласно одному из вариантов реализации указанному субъекту вводят композицию лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов во время, когда он подвержен компульсивному перееданию.

Согласно определенным вариантам реализации указанному субъекту вводят композицию лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов по меньшей мере примерно за 5 мин, по меньшей мере примерно за 15 мин, по меньшей мере примерно 30 мин, по меньшей мере примерно за 45 мин, по меньшей мере примерно за 1 ч, по меньшей мере примерно за 1 ч и 30 мин или по меньшей мере примерно за 2 ч до наступления времени, когда он подвержен компульсивному перееданию. Эффективное количество композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов согласно этому варианту реализации представляет собой количество, эффективное для ограничения или контроля стремления субъекта к перееданию. Таким образом, указанное эффективное количество композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов будет различным в зависимости от субъекта и уровня его тяги к перееданию. Кроме того, если тяга субъекта к перееданию меньше в какой-либо момент дня по сравнению с другим моментом, дозировка может быть скорректирована соответствующим образом, чтобы обеспечивать меньшую дозу в периоды суток, когда у указанного субъекта наблюдается более слабая тяга к перееданию, и обеспечивать более высокую дозу в те периоды суток, когда у указанного субъекта имеется более сильная тяга к перееданию. Согласно одному из вариантов реализации указанному субъекту вводят максимальную дозу композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в то время, когда у него имеется сильная тяга к перееданию. Согласно определенным вариантам реализации указанному субъекту вводят пиковую дозу композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов по меньшей мере примерно за 5 мин, по меньшей мере примерно 15 мин, по меньшей мере примерно за 30 мин, по меньшей мере примерно за 45 мин, по меньшей мере примерно за 1 ч, по меньшей мере примерно за 1 ч и 30 мин или по меньшей мере примерно за 2 ч до наступления времени, когда у него имеется сильная тяга к перееданию. Согласно другому варианту реализации предложены способы модификации пищевых предпочтений у субъекта, отличающиеся тем, что способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту композиции лиганда хемосенсорного рецептора в количестве, эффективном для модификации пищевых предпочтений у указанного субъекта. Хемосенсорный рецептор, на который нацелена композиция, может влиять на тягу субъекта к потреблению соответствующей пищи. Например, композиция, содержащая лиганды рецептора сладкого вкуса, может снижать тягу субъекта к сладкой пище. Таким образом, согласно вариантам реализации пищевые предпочтения субъекта, на которые влияет указанное лечение, могут включать предпочтение сладкой пищи, пищи со вкусом умами, пищи с высоким содержанием жиров, соленой пищи, кислой пищи и любой их комбинации.

Указанные модификации пищевых предпочтений могут включать снижение предпочтения такой пищи, уменьшение количества потребления такой пищи, усиление предпочтения пищи одного типа по сравнению с пищей другого типа, изменение частоты тяги к такой пище, продолжительности тяги к такой пище, интенсивности тяги к такой пище, сложности преодоления тяги к такой пище, частоты потребления в результате тяги к такой пище, и любой их комбинации, по сравнению с такими частотой, продолжительностью, интенсивностью или сопротивлением в отсутствие лечения. Согласно еще одному варианту реализации способ может включать снижение предпочтения субъектом сладкой пищи, пищи со вкусом умами, пищи с высоким содержанием жиров, соленой пищи, кислой пищи любой их комбинации. Согласно одному из вариантов реализации способ может включать снижение частоты тяги субъекта к сладкой пище, пище со вкусом умами, пище с высоким содержанием жиров, соленой пище, кислой пище и любой их комбинации. Согласно другому варианту реализации способ может включать снижение продолжительности тяги субъекта к сладкой пище, пище со вкусом умами, пище с высоким содержанием жиров, соленой пище, кислой пище и любой их комбинации и т.п. Согласно еще одному варианту реализации способ может включать снижение интенсивности тяги субъекта к сладкой пище, острой пище, пище с высоким содержанием жиров, соленой пище, кислой пище и любой их комбинации. Согласно еще одному варианту реализации способ может включать снижение сложности сопротивления тяге субъекта к сладкой пище, острой пище, пище с высоким содержанием жиров, соленой пище, кислой пище и любой их комбинации. Согласно еще одному варианту реализации способ может включать снижение частоты употребления субъектом пищи в ответ на тягу к сладкой пище, острой пище, пище с высоким содержа-

нием жиров, соленой пище, кислой пище и любой их комбинации. Согласно еще одному варианту реализации способ может включать снижение потребления субъектом сладкой пищи, острой пищи, пищи с высоким содержанием жиров, соленой пищи, кислой пищи любой их комбинации.

Лечение повреждений кишечника.

Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, могут применяться для лечения синдрома короткой кишки и нарушений функции кишечника (например, резекции тонкой кишки, колита, энтерита, синдрома воспаленного кишечника, ишемии кишечника, и повреждение кишечника в результате химиотерапии). Синдром короткой кишки относится к совокупности симптомов, вызываемых резекцией кишечника. Его симптомы включают профузную диарею, обезвоживание, мальабсорбцию макро-нутриентов, потерю веса, мальабсорбцию витаминов и микроэлементов, и расстройства питания. Известно, что ГПП-2 замедляет опорожнение желудка, увеличивает время прохождения через кишечник и ингибирует секрецию желудочной кислоты в ответ на мнимый прием пищи. У субъектов после еюнотомии часто нарушен стимулируемый пищей ГПП-2-ответ, и, таким образом, нарушена абсорбция. Показано, что введение ГПП-2 субъектам после еюнотомии улучшает усвоение энергии в кишечнике и абсорбцию сырой массы в кишечнике, а также замедляет эвакуацию из желудка твердых веществ и жидкости. См. Jeppesen, P.B., 2003, "Clinical significance of GLP-2 in short-bowel syndrome", *Journal of Nutrition*, 133(11):3721-4. Также, согласно имеющимся данным, ГПП-2 стимулирует рост кишечного эпителия наряду с ингибированием желудочной секреции и перистальтики желудка. Burrin et al., 2001, "Glucagon-like peptide 2: a nutrient-responsive gut growth factor", *Journal of Nutrition*, 131(3):709. Модулирование секреции ГПП-2 посредством введения описанных в настоящем изобретении композиций может подходить для лечения синдрома короткой кишки и нарушений функций кишечника, включая, но не ограничиваясь перечисленными, резекцию тонкой кишки, колит, энтерит, синдром воспаленного кишечника, ишемию кишечника и повреждение кишечника в результате химиотерапии.

Доставка в конкретные участки кишечника.

Плотность L-клеток увеличивается на протяжении кишечника, с минимальной плотностью на уровне двенадцатиперстной кишки и наиболее высокой - в прямой кишке. Плотность L-клеток возрастает 80-кратно в прямой кишке по сравнению с двенадцатиперстной кишкой, судя по содержанию пептида YY. См. Adrian et al., *Gastroenterology*, 1985; 89:1070-77. С учетом того, что в толстую кишку не должны попадать значительно меньшие количества питательных веществ или солей жёлчных кислот, чем в прямую кишку, механизм влияния указанных L-клеток на регуляцию метаболизма не полностью ясен. Гипотетически возможно, что продукты, синтезируемые флорой толстой кишки, могут информировать ЖКТ о массе и составе микроорганизмов через L-клеточные сенсоры, а эта информация, в свою очередь, может передаваться в ЦНС посредством гормональных и нервных сигналов, исходящих из областей толстой и прямой кишки, которые иннервируются совершенно иначе, чем тонкий кишечник. Независимо от роли нейроэндокринных клеток в толстой кишке и прямой кишке, настоящее изобретение основано на стимуляции клеток, где бы не располагались указанные клетки (например, можно предположить, что у разных индивидуумов и у субъектов с диабетом распределение и количество указанных клеток может быть разным), посредством предъявления одного или более вкусового стимула и/или стимула для рецепторов питательных веществ и других стимуляторов с целью лечения метаболических расстройств.

В верхних отделах кишечника присутствуют иные ЭЭК, чем в толстом кишечнике. Например, ХЦК и ГИП выделяются из верхних отделов и обычно не выделяются из толстого кишечника, что соответствует преимущественному расположению I-клеток и K-клеток в верхних отделах ЖКТ. Напротив, L-клетки расположены преимущественно в толстом кишечнике. Паттерны высвобождения гормонов специфичны не только в отношении лигандов хемосенсорных рецепторов и в отношении комбинаций, но также и в отношении участков кишечника. Согласно вариантам реализации предполагается, что восприятие и/или метаболизм питательных веществ в верхних отделах кишечника многократно усиливает специфичные ответы со стороны толстого кишечника. Далее, L-клетки, расположенные в верхних отделах кишечника, могут функционировать иначе, чем в расположенной ниже области, обеспечивая другой уровень контроля нацеленных на хемосенсорные рецепторы лигандов. Например, согласно некоторым вариантам реализации для получения паттерна высвобождения гормонов для лечения одного расстройства, например диабета, может быть более благоприятной доставка определенных комбинаций лиганда хемосенсорного рецептора в верхние отделы кишечника, в то время как для другого расстройства, например ожирения, может больше подходить доставка той же комбинации в толстый кишечник. Также предполагается, что та же комбинация может обеспечивать получение более благоприятного гормонального профиля в случае присутствия как в верхних отделах, так и в толстом кишечнике.

Таким образом, согласно описанным в настоящем изобретении вариантам реализации предложен способ лечения, включающий комбинацию лигандов хемосенсорных рецепторов, которая разработана так, чтобы доставлять определенные лиганды хемосенсорных рецепторов в один или более участков кишечника, например, для оптимизации итоговых гормональных паттернов.

Согласно некоторым предложенным вариантам реализации настоящего изобретения лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют в одну или более областей кишечника. Согласно некоторым предложенным вариантам реализации настоящего изобретения лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют

в одну или более областей, расположенную ниже, или дистальнее, относительно желудка. Согласно определенным вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют в одну или более областей верхних отделов кишечника. Согласно определенным вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку или их комбинацию. Согласно определенным вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют в одну или более областей толстого кишечника. Согласно определенным вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют в слепую кишку, толстую кишку, прямую кишку или их комбинацию. Согласно дальнейшим вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют ниже, или дистальнее, двенадцатиперстной кишки. Согласно дополнительным вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют ниже, или дистальнее, тощей кишки.

Согласно дальнейшим вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют в одну или более областей верхних отделов кишечника и одну или более областей толстого кишечника. Например, лиганды хемосенсорных рецепторов могут доставляться в двенадцатиперстную кишку и в толстую кишку. В другом неограничивающем примере лиганды хемосенсорных рецепторов могут доставляться в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку и толстую кишку.

Согласно другим вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют как в желудок, так и в одну или более областей кишечника. Например, некоторые лиганды хемосенсорных рецепторов могут высвобождаются из перорального состава в желудке, а позже - в кишечнике. Дополнительные варианты реализации описаны в разделе "Составы".

Введение лигандов хемосенсорных рецепторов в определенные области или участки кишечника осуществляется любым известным способом. Согласно определенным вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов вводят энтерально, например, грызунам или человеку. Интубирование/канюлирование силиконовыми трубками проводят субъектам под легкой анестезией. Трубки размещают в постпилорической области и в прямой кишке и продвигают как можно глубже. Эти участки исследуют по отдельности и вместе, так как пища, воспринимаемая в верхних отделах кишечника, может обеспечивать сигналы для толстого кишечника, и наоборот. Согласно определенным вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов вводят в состав композиции для модифицированного высвобождения для перорального введения, направлено доставляющей лиганды хемосенсорных рецепторов в определенные области или участки кишечника. Согласно дальнейшим вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов вводят в состав для ректального введения в виде суппозитория, с помощью спринцевания, промывания или т.п. для направленной доставки в нужные области или участки кишечника, например прямую кишку или толстую кишку. Согласно некоторым аспектам начало доставки может происходить, где угодно после вкусовых почек, в том числе может происходить частичное, существенное, преобладающее высвобождение лигандов хемосенсорных рецепторов в желудке, так что естественное движение приводит к доставке лигандов хемосенсорных рецепторов в одну или более областей кишечника. Такой способ доставки может быть скомбинирован с направленной доставкой в конкретную область кишечника.

В тех случаях, когда осуществляется доставка лигандов хемосенсорных рецепторов в две или более области желудочно-кишечного тракта, указанные лиганды могут доставляться в любых пропорциях и любым способом. Согласно некоторым вариантам реализации определенные лиганды хемосенсорных рецепторов предназначены для направления и доставки в конкретные области, так, например, лиганды рецептора сладкого вкуса - в подвздошную кишку, а лиганды рецептора умами - в толстую кишку; или в другом примере рецептор соединений с горьким вкусом - в желудок, лиганды рецептора сладкого вкуса - в двенадцатиперстную кишку и соли желчных кислот - в толстую кишку. Согласно определенным вариантам реализации лиганды хемосенсорных рецепторов доставляют в определенных пропорциях в каждую область ЖКТ. В одном из неограничивающих примеров один или более лиганд хемосенсорного рецептора может доставляться в желудок в количестве 20% и в кишечник в количестве 80%; в равных количествах в две или более области кишечника или в любых других предусмотренных пропорциях.

Введение.

Комбинированная терапия.

Композиции согласно описанным в настоящем изобретении вариантам реализации могут быть введены совместно с известными медикаментами для лечения любых состояний, описанных в настоящем документе. Совместное введение может также обеспечивать аддитивные или синергетические эффекты, что приводит к потребности в более низких дозировках известного препарата, описанных в настоящем изобретении композиций, или и того, и другого. Дополнительные преимущества совместного введения включают снижение токсичности, сопряженной с любым известным препаратом. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение композиции, в которой присутствуют оба агента. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации композиции, описанные в настоящем документе, и известный препарат вводят однократно. Согласно некоторым вариантам реализации композиции, описанные в настоящем документе, и известный препарат смешивают с получением финальной композиции. Согласно некоторым вариантам реализации композиции, описанные в настоящем документе, и известный препарат вво-

дят в виде отдельных композиций или в отдельные приемы.

Введение композиций, описанных в настоящем документе, и известных препаратов, описанных в настоящем документе, может осуществляться любым подходящим способом. Введение композиции, описанной в настоящем документе, и второго соединения (например, лекарства от диабета или лекарства от ожирения) может осуществляться любым подходящим способом. Если композиции, описанные в настоящем документе, и второе соединение вводят как отдельные композиции, они могут вводиться тем же путем или разными путями. Если композиции, описанные в настоящем документе, и второе соединение вводят в составе одной композиции, они могут вводиться любым подходящим путем таким как, например, пероральное введение. Согласно определенным вариантам реализации композиции хемосенсорных лигандов и второго соединения могут вводиться в ту же область или в разные области желудочно-кишечного тракта. Например, хемосенсорные лиганды могут вводиться в комбинации с противодиабетическим лекарственным средством для доставки в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку или толстую кишку.

Наряду с лигандами хемосенсорных рецепторов может(гут) применяться терапия, лекарственные средства и соединения, подходящие для лечения диабета, метаболического синдрома (включая нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и дислипидемию) и/или связанных с ними заболеваний или состояний. Лекарственные средства и соединения для лечения диабета включают, не ограничиваясь перечисленными, снижающие концентрации триглицеридов, снижающие концентрации глюкозы и/или модуляторы инсулина (например, стимулирующие синтез инсулина, миметики инсулина, усиливающие глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляющие секрецию или действие глюкагона, улучшающие действие инсулина, или усилители чувствительности к инсулину, или экзогенные формы инсулина). Лекарственные средства, снижающие уровни триглицеридов, включают, не ограничиваясь перечисленными, аскорбиновую кислоту, аспарагиназу, клофибрат, колестипол, фенофибрат, мевастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин или жирную кислоту омега-3. Лекарственные средства, снижающие уровень ЛНП-холестерина, включают, не ограничиваясь перечисленными, клофибрат, гемфиброзил и фенофибрат, никотиновую кислоту, мевинолин, мевастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, холестилин, колестипол или пробукол.

Согласно другому аспекту композиции согласно описанным в настоящем изобретении вариантам реализации могут вводиться в комбинации со снижающими уровни глюкозы соединениями.

Для смежной терапии гипергликемии, сахарного диабета (типа 2) и сопряженных заболеваний применялись такие классы лекарственных средств, как тиазолидинионы (также называемые глитазонами), сульфонилмочевина, меглитиниды, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы ДПП-IV и миметики инкретина. Лекарственные средства, снижающие уровень глюкозы, включают, не ограничиваясь перечисленными, глипизиды, глибуриды, эксенатид (Byetta®), инкретины, ситаглиптин (Янувия; Januvia®), пиаглитизон, глимепирид, розиглитазон, метформин, видаглиптин, саксаглиптин (Onglyza™), сульфонилмочевина, меглитинид (например, Prandin®) ингибитор глюкозидазы, бигуаниды (например, Glucophage®), репаглинид, акарбозу, троглитазон, натеглинид, природный, синтетический или рекомбинантный инсулин и его производные; амилин и производные амилина. В определенных случаях композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, предложенные в настоящем документе, применяют в комбинации с бигуанидами. Бигуаниды включают метформин, фенформин, буформин и родственные соединения. В определенных случаях композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, предложенные в настоящем документе, применяют в комбинации с метформином.

При последовательном введении указанная комбинация может быть введена за два или более раза. Согласно альтернативному варианту реализации возможно введение одного или более лиганда хемосенсорного рецептора и одного или более дополнительного активного ингредиента разными путями. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что различные активные ингредиенты могут вводиться в комбинации с одним или более лигандом хемосенсорного рецептора, что может усиливать или синергетически усиливать контроль предотвращения, уменьшения, ослабления или лечения ожирения или расстройства или состояния, связанного с пищевым поведением. В соответствии с описанными в настоящем изобретении способами при совместном введении по меньшей мере с одним другим лекарственным средством для уменьшения ожирения (или против ожирения) или снижения веса лиганд(ы) хемосенсорного(ых) рецептора(ов) могут (1) совместно входить в состав и вводиться или доставляться одновременно в виде комбинированного состава; (2) доставляться поочередно или параллельно в виде отдельных составов или (3) доставляться в рамках любой другой известной в данной области техники программы комбинированной терапии. При доставке в рамках чередующейся терапии предложенные способы могут включать введение или доставку активных ингредиентов последовательно, например, в виде отдельного раствора, эмульсии, суспензии, таблеток, пилюль или капсул, или в виде разных инъекционных составов в отдельных шприцах. Как правило, при чередующейся терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, т.е. серийно, тогда как при одновременной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят совместно. Периодическая комбинированная терапия также может проводиться в различной последовательности.

Согласно определенным вариантам реализации композиции, предложенные в настоящем документе, могут применяться с другими коммерчески доступными диетическими средствами или другими агентами для борьбы с ожирением, такими как, например, РУУ и агонисты РУУ, ГПП-1 и агонисты ГПП-1, ингибитор ДПП-IV, ХЦК и агонисты ХЦК, эксендин и агонисты эксендина, ГИП и агонисты ГИП, амилин и агонисты амилина, модуляторы грелина (например, ингибиторы), лептин и агонисты лептина. В определенных случаях композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, предложенные в настоящем документе, применяют в комбинации с амилином, агонистами или миметиками амилина. Типовые агонисты амилина или миметики включают прамлинтид и родственные соединения. В определенных случаях композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, предложенные в настоящем документе, применяют в комбинации с лептином, агонистами или миметиками лептина. Дополнительные агонисты или миметики лептина могут быть идентифицированы с применением способов, описанных в патенте США № 7247427, включенном в настоящее описание посредством ссылки. В других случаях композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, предложенные в настоящем документе, увеличивают чувствительность к лептину и повышают эффективность лептина, агонистов или миметиков лептина.

Дополнительные средства от ожирения для применения в предложенных способах, которые на настоящий момент находятся в разработке, также представляют интерес для способов согласно настоящему изобретению. Другие средства от ожирения включают фентермин, фенфлурамин, сибутрамин, римонабант, топирамат, зонизамид бупропион, налтрексон, лоркасерин и орлистат, по отдельности или в любой комбинации. Терапия, лекарственные средства и соединения, подходящие для лечения потери веса, компульсивного переедания, пищевых зависимостей и тяги к пище, могут применяться вместе с описанными в настоящем изобретении композициями. Например, субъекту можно вводить также по меньшей мере одно другое лекарственное средство, которое, как известно, подавляет голод или контролирует аппетит. Такие виды терапии, лекарственные средства и соединения включают, не ограничиваясь перечисленными, фентермины, такие как Меридиа® и Ксеникал®. Настоящее изобретение охватывает дополнительную(ые) терапию, лекарственные средства и соединения, известные в данной области техники. Соответственно, согласно одному из аспектов лиганда хемосенсорных рецепторов могут применяться как часть комбинированной терапии для контроля, предотвращения или лечения ожирения или расстройств или состояний, связанных с пищевым поведением. Соединения, применяемые как часть комбинированной терапии при лечении ожирения или снижении веса, включают, не ограничиваясь перечисленными, агенты центральной нервной системы, оказывающие действие на нейротрансмиттеры или нейральные ионные каналы, включая антидепрессанты (бупропион), ингибиторы обратного захвата норадреналина (GW320659), селективные агонисты рецептора серотонина 2с, селективные агонисты рецептора 5HT 2с, противосудорожные агенты (топирамат, зонизамид), некоторые антагонисты допамина и антагонисты рецептора каннабиоидов-1 (антагонисты рецептора СВ-1) (римонабант); агенты путей лептина/инсулина/центральной нервной системы, включая аналоги лептина, активаторы транспорта лептина и/или рецептора лептина, цилиарный нейротрофический фактор (Аксонин), антагонисты нейропептида Y и агуты-связанного пептида, проопиомеланокортин-, кокаин- и амфетамин-регулируемые промоторы транскрипции, аналоги альфа-меланоцит-стимулирующего гормона, агонисты рецептора меланокортина-4, и агенты, которые влияют на метаболизм/активность инсулина, которые включают ингибиторы протенин-тирозин-фосфатазы-1В, антагонисты активируемого пролифератором перекисом рецептора гамма, бромкриптин кратковременного действия (Ergoset), агонисты соматостатина (октреотид) и адипонектин/Аср30 (Фамоксин (Famoxin) или индуктор метаболического окисления жирных кислот); агенты нервного проводящего пути ЖКТ, в том числе увеличивающие активность холецистокинина (ХЦК), активность РУУ, активность НРУ и активность РР, увеличивающие активность глюкагоноподобного пептида-1 (эксендин 4, лираглутид, ингибиторы дипептидил пептидазы IV), и снижающие активность грелина, а также аналоги амилина (прамлинтид); агенты, которые способны повышать скорость метаболизма в покое (селективные стимуляторы/агонисты β -3, гомологи разобщающего белка и агонисты тиреоидного рецептора); другие более разнотипные агенты, включая антагонисты меланинконцентрирующего гормона, аналоги фитостанола, функциональные масла, P57, ингибиторы амилазы, фрагменты гормона роста, синтетические аналоги дегидроэпиандростерон-сульфата, антагонисты активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 в адипоцитах, кортикотропин-высвобождающий гормон агонисты, ингибиторы синтеза жирных кислот (церуленин и С75), ингибиторы карбоксипептидазы, инданол/инданолы, аминостеролы (тродусквемин/тродуламин) и другие ингибиторы гастроинтестинальной липазы (ATL962); амфетамины, такие как декстроамфетамин; другие симпатомиметические адренергические агенты, включая фентермин, бензфетамин, фендиметразин, мазиндол и диэтилпропион.

Другие соединения включают экопипам; оксинтомодулин (ОМ); ингибиторы глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП); гастрин-высвобождающий пептид; нейромедин В; энтеростатин; амфebutамон, SR-58611; CP-045598; AOD-0604; QC-BT16; рекомбинантный ГПП-1 (rGLP-1); 1426 (HMR-1426); N-5984; ISIS-113715; солабегрон; SR-147778; Org-34517; меланотан-П; цетилистат; c-2735; c-5093; c-2624; APD-356; радафаксин; флуастерон; GP-389255; 856464; S-2367; AVE-1625; T-71; олеоил-эстрон; пептид YY [3-36] интраназально; агонисты рецептора андрогенов; РУУ 3-36; DOV-102677; тага-

тозу; SLV-319; 1954 (Aventis Pharma AG); оксинтомодулин от Thiakis; бромкриптин от PLIVA; противодиабетические/антигиперлипидемические препараты от Yissum; СКD-502; агонисты тиреоидного бета-рецептора; агонист бета-3 адренорецептора; агонисты CDK-A; антагонист галанина; агонисты допамина D1/D2; модуляторы меланокортина; веронгамин; антагонисты нейропептида Y; антагонисты рецептора меланинконцентрирующего гормона; двойные агонисты PPAR альфа/гамма; CGEN-P-4; ингибиторы киназ; антагонисты рецептора MCH человека; антагонисты GHS-R; агонисты рецептора грелина; ингибиторы DG70; котинин; ингибиторы CRF-BP; агонисты урокортина; UCL-2000; импентамин; бета-3-адренергический рецептор; агонисты пентапептида MC4; тродусквемин; GT-2016; C-75; CPOP; антагонисты рецептора MCH-1; RED-103004; аминостеролы; антагонисты орексина-1; антагонисты рецептора нейропептида Y5; DRF-4158; PT-15; ингибиторы фосфотирозинфосфатазы; A37215; SA-0204; метаболиты гликолипидов; агонист MC-4; продулестан; ингибиторы PTP-1B; GT-2394; антагонисты нейропептида Y5; модуляторы рецептора меланокортина; MLN-4760; двойные агонисты рецептора нейропептида Y5 (аналоги фенолмочевины); антагонисты AGRP/MC4; антагонисты нейропептида Y5 (бензимидазол); антагонисты глюкокортикоидов; антагонисты MCHR1; ингибиторы ацетил-СоА карбоксилазы; R-1496; модуляторы NOB1; NOX-B11; пептид YY 3-36 (элиген); модуляторы 5-HT 1; ингибиторы панкреатической липазы; GRC-1087; антагонисты CB-1; антагонисты MCH-1; LY-448100; агонисты бомбезина BRS3; антагонисты грелина; антагонисты MC4; модуляторы стеароил-СоА десатуразы; антагонисты H3-гистаминовых рецепторов; пан-PPAR-агонисты; EP-01492; ингибиторы гормон-чувствительной липазы; ингибиторы связывающего жирные кислоты белка 4; производные тиолактона; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы 1B; антагонист MCH-1; P-64; лиганды PPAR-гамма; антагонисты меланинконцентрирующего гормона; тиазольные гастропрокинетики; PA-452; T-226296; A-331440; иммунологические вакцины; терапевтические средства от диабета/ожирения (Bioagency, Biofrontera Discovery GmbH); P-7 (Genfit); DT-011 M; PTP1B ингибитор; противодиабетические пептидные конъюгаты; агонисты KATP; терапевтические средства от ожирения (LeXIcon); агонисты 5-HT2; антагонисты рецептора MCH-1; GMAD-1/GMAD-2; STG-a-MD; антагонист нейропептида Y; ингибиторы ангиогенеза; агонисты рецепторов, сопряженных с G-белком; антеникотининовые терапевтические средства (ChemGenex); средства от ожирения (Abbott); модуляторы нейропептида Y; меланинконцентрирующий гормон; GW-594884A; агонист MC-4R; антагонисты гистамина H3; модуляторы орфанных GPCR; MITO-3108; NLC-002; HE-2300; IGF/IBP-2-13; агонисты 5-HT2C; ML-22952; антагонисты рецептора нейропептида Y; AZ-40140; средства против ожирения (Nisshin Flour); GNTI; модуляторы рецептора меланокортина; ингибиторы альфа-амилазы; антагонист нейропептида Y1; агонисты бета-3 адренорецептора; продукты гена ob (Eli Lilly & Co.); SWR-0342-SA; агонист бета-3-адренорецептора; SWR-0335; SP-18904; пероральные миметики инсулина; агонисты бета-3 адренорецептора; антагонисты NPY-1; агонисты бета-3; терапевтические средства от ожирения (7TM Pharma); ингибиторы 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (HSD)1; QRX-431; E-6776; RI-450; антагонисты меланокортина-4; агонисты меланокортина 4 рецептора; терапевтические средства от ожирения (CugaGen); миметики лептина; A-74498; лептин второго поколения; NBI-103; CL-314698; CP-114271; агонисты бета-3-адренорецептора; NMI-8739; UCL-1283; BMS-192548; CP-94253; PD-160170; агонисты никотиновых рецепторов; LG-100754; SB-226552; LY-355124; CKD-711; L-751250; ингибиторы PPAR; терапевтические средства на основе G-белков; средства от ожирения (Amylin Pharmaceuticals Inc.); BW-1229; моноклональное антитело (ObeSys/CAT); L-742791; (S)-сIBUTРАМИН; MBU-23; YM-268; BTS-78050; гены tubby-подобных белков; геномику (расстройств пищевого поведения; Allelix/Lilly); MS-706; GI-264879A; GW-409890; аналоги FR-79620; средства от ожирения (Hybrigenics SA); ICI-198157; ESP-A; агонисты 5-HT2C; PD-170292; AIT-202; LG-100641; GI-181771; терапевтические средства против ожирения (Genzyme); модулятор лептина; миметики GHRH; средства от ожирения (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.); SB-251023; CP-331684; BIBO-3304; холестен-3-оны; LY-362884; BRL-48962; антагонисты нейропептида NPY-1; A-71378; RTM-дидесметилсIBUTРАМИН; производные амидов; терапевтические средства от ожирения (Bristol-Myers Squibb Co.); терапевтические средства от ожирения (Ligand Pharmaceuticals Inc.); LY-226936; антагонисты нейропептида Y (NPY); агонисты ХЦК-A; FPL-14294; PD-145942; ZA-7114; CL-316243; SR-58878; R-1065; BIBP-3226; HP-228; галибегрон; FR-165914; AZM-008; AZM-016; AZM-120; AZM-090; вомероферин; BMS-187257; D-3800; AZM-131; поиск генов (Axys/Glaxo); BRL-26830A; SX-013; модуляторы ERR; адипсин; AC-253; A-71623; A-68552; BMS-210285; TAK-677; MPV-1743; терапевтические средства от ожирения (Modex); GI-248573; AZM-134; AZM-127; AZM-083; AZM-132; AZM-115; экзопипам; SSR-125180; терапевтические средства от ожирения (Melacure Therapeutics AB); BRL-35135; SR-146131; P-57; AZM-140; CGP-71583A; RF-1051; BMS-196085; манифаксин; агонисты бета-3; DMNJ (Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology); BVT-5182; LY-255582; SNX-024; антагонисты галанина; антагонисты нейрокинина-3; дексфенфлурамин; мазиндол; диэтилпропион; фендиметразин; бензфетамин; амфебутамон; сертралин; метформин; AOD-9604; ATL-062; BVT-933; GT389-255; SLV319; HE-2500; PEG-аксокин; L-796568 и АВТ-239.

Согласно некоторым вариантам реализации соединения для применения в комбинации с композицией лиганда(ов) хемосенсорного(ых) рецептора(ов), предложенной в настоящем описании, включают

римонабант, сибутрамин, орлистат, РУУ или его аналог, антагонист СВ-1, аналоги лептина, фентермина и эксендина. Типовые диапазоны доз включают фентерминовую смолу (30 мг по утрам), гидрохлорид фенфлурамина (20 мг в день), и комбинацию фентерминовой смолы (15 мг по утрам), гидрохлорида фенфлурамина (30 мг перед вечерним приемом пищи) и сибутрамина (10-20 мг). Weintraub et al. (1984), Arch. Intern. Med. 144:1143-1148.

Согласно другим вариантам реализации соединения для применения в комбинации с композицией лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, предложенные в настоящем документе, включают агонисты GPR119 (например, анандамид; AR-231, 453; MBX-2982; олеоилэтаноламид; PSN-365,963; PSN-632,408; пальмитоилэтаноламид), агонисты GPR120 (например, омега-3 жирные кислоты, включая, но не ограничиваясь перечисленными, α -линоленовую кислоту, докозапентаеновую кислоту, докозагексаеновую кислоту, эйкозатриеновую кислоту, эйкозатетраеновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, генэйкозапентаеновую кислоту, гексадекатриеновую кислоту, стеарионовую кислоту, тетракозагексаеновую кислоту и тетракозапентаеновую кислоту) и агонисты GPR 40 (например, свободные жирные кислоты, включая коротко-, средне-, и длинноцепочечные насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты).

Согласно некоторым вариантам реализации композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, предложенную в настоящем описании, применяют в качестве дополнительной терапии при бариатрических хирургических процедурах. Бариатрическая хирургия представляет собой процедуру для потери веса, относится к модификациям желудочно-кишечного тракта и включает такие процедуры, как бандажирование желудка, рукавная резекция желудка, процедура шунтирования ЖКТ (например, операция по Ру, желчно-дуоденальный анастомоз, петлевой желудочный анастомоз), внутрижелудочный баллон, вертикальное бандажирование, гастропластика, эндолюминальный рукав, билиопанкреатическое шунтирование и т.п. В определенных случаях композиция лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов служит дополнением к бандажированию желудка. В определенных случаях композиция лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов служит дополнением к процедуре шунтирования ЖКТ. В других случаях композиция лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов служит дополнением к рукавной резекции желудка. Согласно определенным вариантам реализации композицию лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в качестве дополнительной терапии при бариатрической хирургии вводят до бариатрической процедуры. Согласно определенным вариантам реализации композицию лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов в качестве дополнительной терапии при бариатрической хирургии вводят после бариатрической процедуры. В определенных случаях при использовании в качестве дополнительной терапии дозировка и количества композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов могут быть скорректированы требуемым образом с учетом бариатрической процедуры. Например, количества композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, вводимые в качестве дополнительной терапии при бариатрической процедуре, могут быть снижены до половины нормальной дозы, либо согласно назначению медицинского работника. Комбинированная терапия может использоваться, например, при модулировании метаболического синдрома (или при лечении метаболического синдрома и связанных с ним симптомов, осложнения и расстройства), при этом композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, предложенные в настоящем документе, могут эффективно применяться в комбинации, например, с описанными выше активными агентами для модулирования, предотвращения или лечения диабета, ожирения, гиперлипидемии, атеросклероза и/или соответствующих связанных с ними симптомов, осложнений и расстройств.

Составы.

Составы с композициями, предложенными в настоящем документе, включают подходящие для перорального или ректального введения, хотя наиболее подходящий маршрут может зависеть, например, от состояния пациента и имеющегося у него расстройства. Указанные составы могут быть удобно представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любым из общеизвестных в области фармакологической техники способов. Все способы включают этап связывания активного ингредиента с носителем, в который входит один или более дополнительных ингредиентов. Составы, подходящие для перорального введения, могут быть представлены дискретными единицами, такими как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество указанного активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водосодержащей жидкости или неводосодержащей жидкости либо в виде жидкой эмульсии "масло в воде" или жидкой эмульсии типа "вода в масле".

Содержащие композицию составы, которые могут применяться перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие запечатанные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Указанные таблетки могут быть получены прессованием или формованием, опционально с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессование таблеток может выполняться посредством сжатия в подходящем аппарате активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, опционально смешанной со связывающими веществами (например, повидоном, желатином, гидроксипропилметилцеллюлозой), инертными разбавителями, консервантом, разрыхлителем (например, натрия крахмалгликолатом, поперечно сшитым повидоном, поперечно сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозой) или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формование указанной таблетки может выполняться по-

средством формования в подходящем аппарате смеси порошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. На указанные таблетки может опционально быть нанесено покрытие или риска, и они могут иметь состав, обеспечивающий медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в нем активного ингредиента. Указанные таблетки опционально могут быть снабжены растворимым в кишечнике покрытием, обеспечивающим высвобождение в отличных от желудка областях ЖКТ. Все составы для перорального введения должны содержать дозировки, подходящие для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими веществами, такими как крахмалы, и/или скользящими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, опционально, стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспензированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Дополнительно могут быть добавлены стабилизаторы. Сердцевину драже покрывают подходящими покрытиями. Для этого могут применяться концентрированные растворы сахара, опционально содержащие гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбоповый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лакирующие растворы, и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Для идентификации или различения разных дозровок комбинаций активного соединения в покрытия для таблеток или драже могут быть добавлены красящие вещества или пигменты.

Для буккального или сублингвального введения указанные композиции могут быть представлены в форме таблеток, составов для рассасывания, пастилок или гелей с общеупотребительными составами. Такие композиции могут содержать активный ингредиент со вкусоароматической основой, такой как сахароза, аравийская камедь или трагакантовая камедь. Такие композиции могут быть введены в состав для доставки лиганды хемосенсорных рецепторов в требуемую область желудочно-кишечной системы. Следует понимать, что наряду с ингредиентами, конкретно упомянутым выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие общеупотребительные в данной области техники агенты с учетом требуемого типа состава; например, подходящие для перорального введения составы могут включать вкусоароматические агенты.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно содержать лиганды хемосенсорных рецепторов в форме, подходящей для перорального применения, например в виде таблеток, троше, составов для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым известным в данной области техники способом для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агент, выбранный в качестве неограничивающих примеров из подсластителей, вкусоароматических агентов, окрашивающих агентов и консервантов для получения привлекательных приятных на вкус фармацевтических составов. Указанные таблетки содержат активный ингредиент в смеси с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, подходящими для получения таблеток. Такие вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например крахмал, желатин, поливинилпирролидон или гуммиарабик, и смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Указанные таблетки могут не иметь покрытия или иметь покрытие, нанесенное посредством известных техник, для маскировки вкуса лекарственного средства или задержки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, и обеспечения за счет этого пролонгированного действия на протяжении более продолжительного периода. Например, по мере необходимости может применяться водорастворимый маскирующий вкус материал, такой как гидроксипропилметил-целлюлоза или гидроксипропилцеллюлоза, или замедляющий материал, такой как этилцеллюлоза или бутират ацетатцеллюлозы. Составы для перорального применения могут также быть представлены твердыми желатиновыми капсулами, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или мягкими желатиновыми капсулами, в которых активный ингредиент смешан с водорастворимым носителем, таким как полиэтиленгликоль или масляное связующее, например масло арахиса, жидкий парафин или оливковое масло.

Согласно различным вариантам реализации композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, предложенные в настоящем документе, представлены в жидкой форме. Жидкие формы включают в качестве неограничивающих примеров чистые жидкости, раствор, суспензии, дисперсии, коллоиды, пены и т.п. В определенных случаях жидкие формы содержат также питательный компонент или основу (например, получаемые из молока, йогурта, коктейля или сока). Согласно некоторым аспектам лиганды хемосенсорных рецепторов микронизированы или находятся в виде наночастицы в жидкой форме. В определенных случаях на лиганды хемосенсорных рецепторов наносят покрытие, чтобы замаскировать свойства вкусового агента. В других случаях на лиганды хемосенсорных рецепторов наносят покрытие, чтобы модифицировать доставку в кишечник и толстую кишку.

Водные растворы или суспензии содержат активный(е) ингредиент(ы) в смеси со вспомогательными

ми веществами, подходящими для получения водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметил-целлюлозу, альгинат натрия, поливинил-пирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять собой встречающийся в природе фосфатид, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтилена стеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтилен-оксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, получаемыми из жирных кислот и гексита, таких как полиоксиэтилен сорбитол моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, получаемыми из жирных кислот и ангидридов гексита, такими как полиэтилен сорбитанмоноолеат. Водные растворы или суспензии могут также дополнительно один или более консервантов, например этил или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или более окрашивающий агент, один или более вкусоароматический агент и один или более подсластители, такие как сахароза, сахарин или аспартам. В определенных случаях указанные вкусоароматические агенты представляют собой лиганды хемосенсорных рецепторов.

Масляные суспензии могут быть получены суспензированием активного(ых) ингредиента(ов) в растительном масле, например в масле арахиса, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Указанные масляные суспензии могут содержать загущающий агент, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подслащивающие агенты, такие как перечисленные выше, и вкусоароматические агенты могут быть добавлены для получения состава, привлекательного для перорального употребления. Для предохранения указанных композиций к ним может добавляться антиоксидант, такой как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

В диспергируемых порошках и гранулах, подходящих для приготовления водных растворов или суспензии посредством добавления воды, активный ингредиент представлен в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантом. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов уже приводились выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подслащивающие, вкусоароматические и окрашивающие агенты. Для предохранения указанных композиций к ним может добавляться антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота. Композиции могут также находиться в форме эмульсии типа "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или масло арахиса, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгирующие агенты могут представлять собой встречающиеся в природе фосфатиды, например соевый лецитин, и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, получаемые из жирных кислот и ангидридов гексита, например сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Указанные эмульсии могут дополнительно содержать подсластители, вкусоароматические агенты, консерванты и антиоксиданты. В состав сиропов и эликсиров могут входить подсластители, например глицерин, пропилен гликоль, сорбит или сахароза. Такие составы могут дополнительно содержать смягчающий агент, консервант, вкусоароматические и окрашивающие агенты и антиоксидант.

Композиции могут также быть получены в виде ректальных составов, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие общеупотребительные основы для суппозиторий, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды. Указанные композиции могут быть получены смешиванием ингибиторов с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, твердым при обычной температуре, но жидким при ректальной температуре и, таким образом, плавящимся в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао, глицеринированный желатин, гидрогенизированные растительные масла, смеси полиэтиленгликолей с различной молекулярной массой и сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля.

Указанная композиция может, например, быть представлена формой, подходящей для перорального введения в виде таблеток, капсул, облаток, пилюль, пастилок, порошка или гранул, составов с замедленным высвобождением, раствора, жидкости или суспензии. Указанная фармацевтическая композиция может быть представлена единичными лекарственными формами, подходящими для однократного введения точных доз. Указанная фармацевтическая композиция содержит общеупотребительный фармацевтический носитель или вспомогательное вещество и соединение в соответствии с настоящим изобретением в качестве активного ингредиента. Помимо этого, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адьюванты и т.п.

Подходящие носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители. Указанные композиции могут при необходимости содержать дополнительные ингредиенты, такие как вкусоароматические вещества, связывающие вещества, вспомогательные вещества и т.п. Таким образом, в таблетках для перорального введения вместе с различными вспомогательными веществами, такими как лимонная кислота, могут применяться различные разрыхлители, такие как крахмал или другой целлюлозный материал, альгиновая кислота и определенные комплексы силикаты,

и со связывающими агентами, такими как сахароза, желатин и гуммиарабик. Дополнительно, для таблетирования часто полезны смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Могут также добавляться другие реагенты, такие как ингибитор, поверхностно-активное вещество или соллобилизатор, пластификатор, стабилизатор, увеличивающий вязкость агент, или пленкообразующий агент. Твердые композиции сходного типа могут также применяться в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах. Материалы включают лактозу или молочный сахар и полиэтиленгликоли с большой молекулярной массой. Если для перорального введения требуются водные суспензии или эликсиры, активное соединение в их составе может быть скомбинировано с различными подслащивающими или вкусоароматическими агентами, окрашивающими веществами или красителями, и, при необходимости, эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Также настоящим изобретением предусмотрены пищевые композиции, в том числе композиции продуктов лечебного питания и составы, содержащие описанные в настоящем изобретении композиции согласно настоящему изобретению, а также пищевые или диетические добавки, содержащие композиции согласно настоящему изобретению. Продукты, например продукты лечебного питания, содержащие композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, включают съедобные формы, такие как батончики, леденцы, порошки, гели, снеки, супы и жидкости. К пищевым композициям относятся и жевательные резинки. Продукты лечебного питания с композициями лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов могут быть введены в состав для контроля количества и типов лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, а также содержания других съедобных добавок и ингредиентов (например, углеводов, белков, жиров, наполнителей, вспомогательных веществ). Типовые продукты лечебного питания композиции включают, не ограничиваясь перечисленными, батончики с заданными и/или установленными лигандами хемосенсорных рецепторов. Пищевые композиции могут быть заключены в готовые к подаче или готовые к употреблению формы, в которых присутствует установленное количество лиганда хемосенсорного рецептора в заданной дозировке. Примеры включают замороженные пищевые продукты, йогурты, коктейли и т.п. Согласно другому аспекту пищевые композиции могут быть "полуприготовленными", отличающимися тем, что индивидуум объединяет различные компоненты, такие как вкусоароматические вещества, соусы, экстракты и т.п., в готовый потребительский продукт, например, могут представлять собой суповую основу, предварительно упакованную лапшу, десертное желе. Указанные лиганды хемосенсорных рецепторов могут присутствовать в одном или более компоненте полуприготовленной пищевой композиции, адаптированной для смешивания с лигандом(ми) хемосенсорного(ых) рецептора(ов) при приготовлении пищевого продукта или опрыскивания/посыпания ими конечного приготовленного пищевого продукта.

Составы для модифицированного высвобождения.

Согласно различным вариантам реализации способы и композиции, имеющие отношение к лиганду(ам) хемосенсорного(ых) рецептора(ов), получают в форме составов для контролируемого, пролонгированного или продленного высвобождения, известные под общим названием составов для "модифицированного высвобождения". Композиции могут вводиться обеспечивающими модифицированное высвобождение способами или с помощью средств доставки, общеизвестных специалистам в данной области техники. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, описанные в патентах США № 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556 и 5733566. Такие дозированные формы могут применяться для обеспечения модифицированного высвобождения одного или более активного ингредиента с применением, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации для обеспечения требуемого профиля высвобождения в варьирующих пропорциях. Подходящие составы для модифицированного высвобождения, известные специалистам в данной области техники, включая описанные в настоящем документе, могут быть легко выбраны для применения с активными ингредиентами согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение, таким образом, охватывает единичные дозированные формы, подходящие для перорального введения, такие как, не ограничиваясь перечисленными, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и каплеты, адаптированные для контролируемого или пролонгированного высвобождения.

Для обеспечения модифицированного высвобождения могут применяться многочисленные стратегии, при которых скорость высвобождения превосходит скорость метаболизма, если таковой имеет место, лигандов хемосенсорных рецепторов и/или контролируется локализация высвобождения. Например, модифицированное высвобождение может обеспечиваться за счет надлежащего выбора параметров и ингредиентов состава (например, подходящих композиций и покрытий для контролируемого высвобождения). Примеры включают одноэлементные и многоэлементные таблетки или капсулы, масляные растворы, суспензии, эмульсии, микрокапсулы, микросферы, наночастицы, пластыри и липосомы. Механизм высвобождения может управляться таким образом, что соединения высвобождаются в (некие) интервалы времени; высвобождение может быть одновременным; может использоваться отсроченное высвобождение одного из агентов из комбинации, если предпочтительно раннее высвобождение какого-

либо конкретного агента относительно другого, или контролируют локализацию высвобождения (например, высвобождение в толстом кишечнике, верхних отделах кишечного тракта или и там, и там, в зависимости от числа и типа композиций, которые предполагается вводить, требуемого эффекта указанных композиций и требуемой локализацией высвобождения каждого из лигандов). Различные системы доставки, описанные в настоящем документе, могут также быть скомбинированы для многократного высвобождения в определенные интервалы времени (например, примерно через 30 мин, примерно через 120 мин, примерно через 180 мин и примерно через 240 мин после перорального введения) или в разных локализациях (например, высвобождение в толстом кишечнике, верхних отделах кишечного тракта, двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, подвздошной кишке, слепой кишке, толстой кишке и/или прямой кишке) или их комбинации. Например, pH-зависимая система может быть скомбинирована с системой замедленного высвобождения или любой другой системой, описанной в настоящем документе, для достижения требуемого профиля высвобождения.

Согласно некоторым вариантам реализации системы модифицированного высвобождения разработаны таким образом, чтобы высвободить лиганд(ы) хемосенсорных рецепторов на протяжении примерно 30 мин, примерно 40 мин, примерно 50 мин, примерно 60 мин, примерно 70 мин, примерно 80 мин, примерно 90 мин, примерно 100 мин, примерно 110 мин, примерно 120 мин, примерно 130 мин, примерно 140 мин, примерно 150 мин, примерно 160 мин, примерно 170 мин, примерно 180 мин, примерно 190 мин, примерно 200 мин, примерно 210 мин, примерно 220 мин, примерно 230 мин, примерно 240 мин, примерно 250 мин, примерно 260 мин, примерно 270 мин, примерно 280 мин, примерно 290 мин, примерно 300 мин, примерно 310 мин, примерно 320 мин, примерно 330 мин, примерно 340 мин, примерно 350 мин, примерно 360 мин, примерно 370 мин, примерно 380 мин, примерно 390 мин, примерно 400, примерно 400, примерно 410 или примерно 420 мин после начала высвобождения. Согласно вариантам реализации с многократным высвобождением системы модифицированного высвобождения разработаны таким образом, чтобы высвобождение происходило на протяжении более чем одного периода в разные моменты времени.

Согласно различным вариантам реализации композиция(и) лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов представлена(ы) в форме составов для модифицированного высвобождения в сочетании с компонентом для немедленного высвобождения в составе единичной дозированной формы. Указанный компонент для немедленного высвобождения может быть получен любым известным способом, например может представлять собой слой, который окружает компонент для модифицированного высвобождения и т.п. Типовые доли активного агента для немедленного высвобождения ("IR") относительно активного агента для модифицированного высвобождения ("MR") составляют от примерно 10% IR до примерно 90% MR, от примерно 15% IR до примерно 85% MR, от примерно 20% IR до примерно 80% MR, от примерно 25% IR до примерно 75% MR, от примерно 30% IR до примерно 70% MR, от примерно 35% IR до примерно 65% MR, от примерно 40% IR до примерно 60% MR, от примерно 45% IR до примерно 55% MR или от примерно 50% IR до примерно 50% MR. Согласно определенным вариантам реализации доля активного агента для немедленного высвобождения относительно активного агента для модифицированного высвобождения составляет от примерно 25% IR до примерно 75% MR. Согласно определенным вариантам реализации доля активного агента для немедленного высвобождения относительно активного агента для модифицированного высвобождения составляет от примерно 20% IR до примерно 80% MR. Единичные дозированные формы с компонентами IR и MR включают любые известные составы, в том числе двуслойные таблетки, пеллеты с покрытием и т.п.

Системы замедленного высвобождения.

Согласно одному из вариантов реализации механизм высвобождения представляет собой систему "регулируемого во времени", или временного высвобождения ("TR"), которая высвобождает активный агент, например, лиганд(ы) хемосенсорного(ых) рецептора(ов), в определенные моменты времени после введения. Системы замедленного высвобождения общеизвестны в данной области техники; подходящая система замедленного высвобождения может включать любое известное вспомогательное вещество и/или покрытие. Так, вспомогательные вещества в матрице, слое или покрытии могут задерживать высвобождение активного агента, замедляя диффузию указанного активного агента во внешнюю среду. Подходящие вспомогательные вещества для замедленного высвобождения включают, не ограничиваясь перечисленными, арабийскую камедь (гуммиарабик), агар, алюмосиликат магния, альгинаты (альгинат натрия), стеарат натрия, фукус пузырчатый, бентонит, карбомер, каррагинан, карбопол, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, рожковое дерево, хондрус, декстозу, фурцелларан, желатин, камедь гхатти, гуаровую камедь, галактоманнан, гекторит, лактозу, сахарозу, мальтодекстрин, маннит, сорбит, мед, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, камедь стеркулии, ксантановую камедь, глицерилбегенат (например, компритол 888 ато), глицерилдистеарат (например Прецирол ато 5), полиэтиленгликоль (например, PEG 200-4500), полиэтиленоксид, адипиновую кислоту, трагакантовую камедь, этилцеллюлозу (например, этилцеллюлозу 100), этилгидроксипропилцеллюлозу, этилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поли(гидроксиэтилметилцеллюлозу (например, K100LV, K4M, K15M), гидроксипропилцеллюлозу, поли(гидроксиэтилметакрилат), ацетатцеллюлозу (например ацетатцеллюлозу CA-398-10 NF), фталат ацетатцеллюлозы,

пропионат ацетатцеллюлозы, бутират ацетатцеллюлозы, гидроксипропилметилсукцинат ацетатцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, бутират целлюлозы, нитроцеллюлозу, оксиполижелатин, пектин, полигелин, повидон, пропиленкарбонат, полиангидриды, сополимер метилвинилового эфира/малеинового ангидрида (PVM/МА), поли(метоксиэтил метакрилат), поли(метоксиэтокситил метакрилат), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, Na-карбоксиметил-целлюлозу (СМС), диоксид кремния, виниловые полимеры, например, поливинилпирролидоны (PVP: повидон), поливинилацетаты, или поливинилацетатфталаты и смеси, Kollidon SR, акриловые производные (например полиакрилаты, например, поперечно сшитые полиакрилаты, сополимеры метакриловой кислоты), Splenda® (декстроза, мальтодекстрин и сукралоза) или их комбинации. Указанное вспомогательное вещество для замедленного высвобождения может находиться в матрице вместе с активным агентом, в другой части или слое указанного состава, входить в состав покрытия или представлять собой любую комбинацию указанных вариантов. Для достижения высвобождения в определенное время могут использоваться варьирующие количества одного или более вспомогательного вещества для замедленного высвобождения.

Согласно некоторым вариантам реализации системы замедленного высвобождения разработаны таким образом, чтобы высвобождать лиганд(ы) хемосенсорных рецепторов примерно через 5 мин, примерно через 10 мин, примерно через 20 мин, примерно через 30 мин, примерно через 40 мин, примерно через 50 мин, примерно через 60 мин, примерно через 70 мин, примерно через 80 мин, примерно через 90 мин, примерно через 100 мин, примерно через 110 мин, примерно через 120 мин, примерно через 130 мин, примерно через 140 мин, примерно через 150 мин, примерно через 160 мин, примерно через 170 мин, примерно через 180 мин, примерно через 190 мин, примерно через 200 мин, примерно через 210 мин, примерно через 220 мин, примерно через 230 мин, примерно через 240 мин, примерно через 250 мин, примерно через 260 мин, примерно через 270 мин, примерно через 280 мин, примерно через 290 мин, примерно через 300 мин, примерно через 310 мин, примерно через 320 мин, примерно через 330 мин, примерно через 340 мин, примерно через 350 мин, примерно через 360 мин, примерно через 370 мин, примерно через 380 мин, примерно через 390 мин, примерно через 400, примерно через 400, примерно через 410 или примерно через 420 мин после введения. Согласно вариантам реализации с многократным высвобождением системы замедленного высвобождения разработаны так, чтобы высвобождение происходило более чем в один момент времени. Согласно определенным вариантам реализации системы замедленного высвобождения разработаны так, чтобы высвобождение происходило примерно через 10 мин, примерно через 30 мин, примерно через 120 мин, примерно через 180 мин и примерно через 240 мин после введения. Согласно определенным вариантам реализации системы замедленного высвобождения разработаны так, чтобы высвобождение происходило примерно через 5-45 мин, примерно через 105-135 мин, примерно через 165-195 мин, примерно через 225-255 мин или в соответствии с комбинацией указанных моментов времени после введения субъекту.

Согласно различным вариантам реализации способы и композиции, ориентированные на лиганд(ы) хемосенсорного(ых) рецептора(ов), представлены в форме составов для замедленного высвобождения в сочетании с компонентом для немедленного высвобождения в единичной дозированной форме. Компонент для немедленного высвобождения может быть получен любым известным способом, например, может представлять собой слой, окружающий компонент для замедленного высвобождения, и т.п. Указанный компонент для замедленного высвобождения может быть введен в состав для высвобождения в типовые моменты времени, описанные выше. Типовые доли активного агента для немедленного высвобождения ("IR") относительно активного агента для замедленного высвобождения ("TR") составляют от примерно 10% IR до примерно 90% TR, от примерно 15% IR до примерно 85% TR, от примерно 20% IR до примерно 80% TR, от примерно 25% IR до примерно 75% TR, от примерно 30% IR до примерно 70% TR, от примерно 35% IR до примерно 65% TR, от примерно 40% IR до примерно 60% TR, от примерно 45% IR до примерно 55% TR или от примерно 50% IR до примерно 50% TR. Согласно определенным вариантам реализации доля активного агента для немедленного высвобождения относительно активного агента для замедленного высвобождения составляет от примерно 25% IR до примерно 75% TR. Согласно определенным вариантам реализации доля активного агента для немедленного высвобождения относительно активного агента для замедленного высвобождения составляет от примерно 20% IR до примерно 80% TR.

Растворимые в кишечнике покрытия и pH-зависимые системы.

Состав может также быть покрыт растворимым в кишечнике покрытием, которое защищает активный агент, например лиганд хемосенсорного рецептора, от разложения в кислой среде, например в желудке, и обеспечивает отсроченное высвобождение для поглощения в целевой области, например в двенадцатиперстной кишке.

Указанное растворимое в кишечнике покрытие может представлять собой в качестве неограничивающего примера воск или воскоподобное вещество, такое как карнаубский воск, жирные спирты, гидрогенизированные растительные масла, зеин, шеллак, сахарозу, гуммиарабик, желатин, декстрин, порошок оболочки семян подорожника, полиметакрилаты, анионные полиметакрилаты, смеси поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата), полимеры или сополимеры, получаемые из сложных эфиров акриловой и/или метакриловой кислоты, фталат ацетатцеллюлозы, тримеллиат ацетатцеллюлозы,

фталаат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), пропионатфталаат целлюлозы, малеат ацетатцеллюлозы, фталаат поливинилового спирта, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат (HPMCAS), гидроксипропилметилцеллюлозы гексагидрофталаат, поливинилацетата фталаат, смеси поли(метакриловой кислоты, этилакрилата), этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, пропилцеллюлозу, хитозана сукцинат, хитозана сукцинат, поливинилацетата фталаат (PVAP), полимеры поливинилацетата, карбоксиметилэтилцеллюлозу и их совместимые смеси. В добавление к этому, неактивная промежуточная пленка может быть нанесена между активным агентом, например лигандом(ами) хемосенсорного(ых) рецептора(ов), и растворимым в кишечнике покрытием для предотвращения взаимодействия активного агента с указанным растворимым в кишечнике покрытием.

Указанные растворимые в кишечнике покрытия могут быть введены в состав для высвобождения активного агента, например лиганда хемосенсорного рецептора, при требуемом pH с применением комбинаций растворимых в кишечнике полимеров. Общеизвестно, что разным локализациям в желудочно-кишечной системе соответствуют специфические pH. Например, двенадцатиперстной кишке может соответствовать среда с pH 5,5, а тощей кишке может соответствовать среда с pH 6,0. Согласно некоторым вариантам реализации указанные растворимые в кишечнике покрытия составлены так, чтобы высвободить лиганд хемосенсорного рецептора при значениях pH, включающих примерно 1, примерно 1,5, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 3,5, примерно 4, примерно 4,5, примерно 5, примерно 5,5, примерно 6, примерно 6,5, или при pH, равном примерно 7. Согласно вариантам реализации с многократным высвобождением растворимые в кишечнике покрытия составлены так, чтобы высвобождение происходило при двух или более значениях pH. Согласно определенным вариантам реализации растворимые в кишечнике покрытия составлены так, чтобы высвобождение происходило при значениях pH 5,5; 6,0; 6,5 и 7,0. Согласно определенным вариантам реализации растворимые в кишечнике покрытия составлены так, чтобы высвобождение происходило при значениях pH 5,5; 6,0 и 6,5. Согласно определенным вариантам реализации растворимые в кишечнике покрытия составлены так, чтобы высвобождение происходило в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, подвздошной кишке и толстом кишечнике. Согласно дальнейшим вариантам реализации растворимые в кишечнике покрытия применяют в комбинации с другими системами высвобождения, такими как система замедленного высвобождения.

Согласно дальнейшим вариантам реализации растворимые в кишечнике покрытия применяют в комбинации с единичными дозированными формами для немедленного высвобождения/модифицированного высвобождения. Например, единичная дозированная форма, такая как двуслойная таблетка с соотношением 20% IR/80% MR компонентов-лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов, может быть покрыта растворимым в кишечнике покрытием, которое высвобождается при pH 6,5, так что высвобождение отсрочено до тех пор, пока указанная дозированная форма не достигнет pH 6,5, за счет чего IR-компонент высвободится немедленно, а MR-компонент - в соответствии с его характеристиками MR-высвобождения. В определенных случаях растворимые в кишечнике покрытия применяют в комбинации с единичными дозированными формами немедленного высвобождения/замедленного высвобождения.

Гастроретентивные системы.

Ниже описаны дозированные формы, которым свойственно продленное пребывание в желудке, обладающие некоторой сопротивляемостью к паттерну волн двигательной активности, присутствующих в желудочно-кишечном тракте, которые служат для продвижения по нему материала. Согласно некоторым вариантам реализации этого достигают за счет одновременного применения дозированной формы с комбинацией, обладающей увеличивающими время пребывания в желудке свойствами, включая плавучесть в желудочном соке, адгезию к поверхностям слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и набухание до размера, обеспечивающего задержку прохождения через привратник желудка. Согласно некоторым вариантам реализации при контакте с желудочным соком происходит формирование микрогеля.

Руководствуясь изложенными в настоящем изобретении рекомендациями, специалисты в данной области техники смогут получить и применить композиции, относящиеся к способам, предложенным в настоящем изобретении. Согласно некоторым вариантам реализации в способах согласно настоящему изобретению применяют описанные в настоящем изобретении гастроретентивные системы (продолжительного высвобождения).

Удерживающиеся на поверхности системы.

Удерживающаяся на поверхности дозированная форма разработана так, чтобы иметь низкую плотность и, таким образом, держаться на поверхности желудочных соков до тех пор, пока указанная лекарственная форма либо распадается (и образующиеся частицы удаляются из желудка), либо абсорбирует жидкость до такого уровня, что уже не держится на поверхности и может более свободно эвакуироваться из желудка с волной двигательной активности, обеспечивающей опорожнение желудка.

Согласно некоторым вариантам реализации, описанным в настоящем документе, в то время как система удерживается на поверхности содержимого желудка, активный ингредиент медленно высвобождается из системы с требуемой скоростью. После высвобождения активного ингредиента остатки системы эвакуируются из желудка. Для указанной системы может требоваться минимальное заполнение желудка (по меньшей мере примерно 200 мл) для обеспечения нужного уровня удержания на поверхности, кото-

рое может быть достигнуто приемом указанной лекарственной формы со стаканом воды. Также минимальный уровень выталкивающей силы (F) требуется для надежного удержания лекарственной формы на поверхности содержимого желудка/пищи. В зависимости от требуемых свойств указанной композиции может быть целесообразным применение одной или более из следующих систем: одноэлементные и многоэлементные гидродинамически сбалансированные системы (ГСС), одноэлементные и многоэлементные газогенерирующие системы, полые микросферы, и рафт-образующие системы. Различные факторы, такие как физиология ЖКТ, характеристики лекарственной формы и факторы, связанные с пациентом, влияют на плавучесть лекарственной формы. Обладающие познаниями в данной области техники специалисты с помощью описанных в настоящем изобретении методов смогут легко получить указанные системы. При получении удерживающихся на поверхности лекарственных форм плавучести можно добиться за счет использования трех возможных механизмов. Первый механизм состоит во включении в состав компонентов с достаточно низкой плотностью, позволяющей удерживаться на поверхности содержимого желудка. Такие системы не обязательно должны распадаться на небольшие фрагменты для эвакуации из желудка, они скорее медленно эродируют, постепенно теряя плавучесть, и в конечном итоге удаляются из желудка. Этот метод может в особенности подходить для указанных активных ингредиентов или других активных ингредиентов, вводимых в низких дозировках (несколько сотен мг в день или менее) либо плохо растворимых в воде. Вместе с тем полезность указанных свойств ограничена в тех случаях, когда требуются более высокие дозы или хорошо растворимые в воде активные ингредиенты. В указанных случаях требуются большие количества полимера для замедления высвобождения лекарственного средства или активного ингредиента. В зависимости от количества полимера лекарственная форма в виде капсул может быть неприменима ввиду ограничения по размеру. Кроме того, однородное распределение лекарственного средства или других активных ингредиентов в таблетке указанной формы может сопровождаться нежелательным быстрым начальным высвобождением лекарственного средства или активного ингредиента. Опять же, это чаще всего наблюдается в случае очень хорошо растворимых в воде лекарственных средств или активных ингредиентов. Второй механизм состоит в формировании двуслойной лекарственной формы, плавучесть которой обусловлена отдельным от активного слоем. Этот подход может разрешить некоторые из проблем, возникающих в описанных выше системах. Третий механизм состоит во встраивании одного или более газогенерирующего агента. Газогенерирующие агенты реагируют с желудочным соком с образованием газа. Указанный газ затем включается в состав лекарственной формы, что приводит к удержанию ее на поверхности желудочного сока. Указанный подход может обеспечить улучшенный контроль степени, времени начала и стабильности удержания на поверхности. В патенте США № 4844905 описана система с нагруженной активным ингредиентом сердцевиной, окруженной газогенерирующим слоем, который, в свою очередь, окружен полимерным слоем, отвечающим за контроль высвобождения активного ингредиента из системы. Согласно некоторым вариантам реализации при взаимодействии газогенерирующего компонента с желудочным соком образуется углекислый газ или диоксид серы, который захватывается гидратированной микрогелевой матрицей гелеобразующего агента.

Газогенерирующие компоненты, подходящие для композиций, описанных в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленными, комбинацию одного или более из бикарбонатных и карбонатных солей металлов I группы и II группы, в том числе водорастворимые карбонаты, сульфиты и бикарбонаты натрия, калия и кальция, такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия, метабисульфит натрия, карбонат кальция. Указанный газогенерирующий компонент может присутствовать в количестве от примерно 2 до 50% по массе.

Удерживающиеся на поверхности таблетки могут иметь насыпную плотность, меньшую, чем желудочный сок, так что они продолжают держаться на поверхности в желудке, не влияя на скорость опорожнения желудка в течение продленного периода времени.

Ограничения для удерживающихся на поверхности лекарственных форм включают необходимость введения с подходящим количеством жидкости (в норме объем содержимого желудка может составлять всего несколько десятков миллилитров) и возможную зависимость от позы. Сидя прямо, пациент может обеспечить надежное продленное нахождение в желудке плавающей лекарственной формы, в то время как у лежащего на спине пациента легко может происходить контакт удерживающейся на поверхности лекарственной формы с привратником желудка и, таким образом, возможен быстрый выход указанной лекарственной формы из желудка (см. Timmermans et al., J. Pharm. Sci. 1994, 83, 18-24).

Биоадгезивные системы.

Биоадгезивные системы доставки разработаны для впитывания желудочного сока таким образом, что внешний слой превращается в вязкий, клейкий материал, который пристает к слизистой желудка/слизистому слою. Это продлевает нахождение в желудке до тех пор, пока адгезионные силы не ослабятся, например, за счет продолжающегося увлажнения внешнего слоя указанной лекарственной формы или за счет постоянного трения. Поликарбофил был идентифицирован как полимер, подходящий для адгезии вводимых перорально лекарственных форм к слизистой желудка (см. Longier et al., J. Pharm. Sci., 1985, 74, 406-411). Необходимо отметить, что успешность применения таких систем, наблюдаемая в животных моделях, как обнаружено, не может быть с надежностью перенесена на человека ввиду различий

между животными и человеком в количествах, консистенции и циркуляции слизистого секрета.

Согласно описанию в настоящем изобретении комбинация биоадгезивности с материалами низкой плотности (т.е. менее плотными, чем желудочный сок) обеспечивает плавучесть с продленной задержкой в желудке (GRT) за счет удержания состава на поверхности в верхней части желудка. Так как указанная лекарственная форма обладает также биоадгезивными свойствами, согласно некоторым вариантам реализации указанная лекарственная форма также прилипает к слизистой желудка.

Одна из типовых биоадгезивных систем описана у Lichtenberger et al., патент США № 5763422; где цвиттер-ионные фосфолипиды, такие как дипальмитоил фосфатидилхолин, связаны с активными ингредиентами ковалентным или нековалентным способом. Цвиттер-ионные фосфолипиды могут покрывать люминальную сторону слизистого гелевого слоя верхних отделов ЖКТ. Предполагается, что этот состав приводит к индуцированию снижения гидрофобности и барьерных свойств слизистой в отношении активного ингредиента. Одну из коммерчески доступных систем такого типа предлагает PLx Phagma под торговым наименованием PLxGuard™.

Набухающие системы.

Объем составов, описанных в настоящем документе, должен быть таким, чтобы позволять проглатывание лекарственной формы. После проглатывания композиции, описанные в настоящем документе, набухают. Согласно некоторым вариантам реализации указанные композиции набухают до размера, который исключает возможность прохождения через привратник желудка до достижения требуемой степени высвобождения активного ингредиента.

Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут содержать гидрофильные эродируемые полимеры. В этих вариантах реализации при пропитывании желудочным соком лекарственная форма набухает за короткий период времени до размера, способствующего продленной задержке в желудке. Это обеспечивает пролонгированную доставку активного ингредиента в сайт абсорбции. Согласно некоторым вариантам реализации указанный сайт абсорбции указанного активного ингредиента расположен в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. В том случае, если указанные лекарственные формы изготавливаются из эродируемого(ых) гидрофильного(ых) полимера(ов), они легко разлагаются за умеренный период времени, позволяя эвакуацию из желудка. Время, затрачиваемое на увеличение, таково, что последнее не происходит в пищеводе, а если лекарственная форма проходит в кишечник в частично набухшем состоянии, эродируемость и эластичная природа гидратируемого полимера исключают вероятность обструкции кишечника лекарственной формой.

Доступны различные типы полимеров для получения систем, набухающих и затем постепенно высвобождающих активный ингредиент из набухшей лекарственной формы. Например, лекарственные формы с растворяющимся активным ингредиентом могут содержать линейные гидрофильные полимеры. При увлажнении указанные линейные гидрофильные полимеры, которые не имеют сшитой ковалентными поперечными связями структуры, могут формировать гелеобразный слой на поверхности лекарственной формы. Толщина и прочность этого гелеобразного слоя зависит от ряда факторов, таких как концентрация, молекулярная масса и вязкость полимера(ов), содержащих лекарственную форму. При более высоких концентрациях цепи линейных полимеров в большей степени переплетены. Это может приводить к возможному перекрестному связыванию и формированию более прочного гелевого слоя. По мере того как набухшие линейные цепи гидрофильного полимера растворяются, гелевый слой разрушается и высвобождается активный ингредиент. В этих вариантах реализации скорость эрозии лекарственной формы помогает контролировать высвобождение скорость указанного активного ингредиента.

Для получения матрицы лекарственной формы могут применяться поперечно сшитые полимеры, такие как полимер полиакриловой кислоты (ПАА). В сухом состоянии лекарственные формы, в состав которых входят поперечно сшитые полимеры полиакриловой кислоты, содержат активный ингредиент, заключенный внутри стекловидной сердцевинки. Когда внешняя поверхность указанной таблетки гидратирована, она формирует гелеобразный слой. Считается, что этот слой отличается от обычной матрицы, так как гидрогели представляют собой не переплетенные цепи полимера, а дискретные микрогели из множества полимерных частиц. Сеть поперечных связей позволяет удерживать активные ингредиенты в доменах (участках) гидрогеля. Так как указанные гидрогели не являются водорастворимыми, они не растворяются или не эродируют так, как линейные полимеры. Вместо этого, если указанный гидрогель полностью гидратирован, осмотическое давление способствует разрушению структуры изнутри за счет отслоения отдельных фрагментов гидрогеля. Указанный активный ингредиент способен диффундировать через гелевый слой с равномерной скоростью. Без ограничения какой-либо конкретной теорией постулируется, что из-за увеличения концентрации указанного активного ингредиента в гелевой матрице и повышения его термодинамической активности или химического потенциала гелевый слой вокруг сердцевинки с активным ингредиентом действует как регулирующая скорость мембрана, что приводит к линейному высвобождению указанного активного ингредиента. В указанных системах на скорости растворения активного ингредиента влияют небольшие различия в скоростях гидратирования и набухания индивидуальных полимерных гидрогелей. Указанные свойства полимерных гидрогелей зависят от различных факторов, таких как молекулярная структура указанных полимеров, в том числе плотности перекрестного связывания, переплетения цепей и степени кристаллизации полимерной матрицы. Степень и скорость

набухания также зависят от pH и среды растворения. На каналы, которые образуются между полимерными гидрогелями, также влияют концентрация указанного полимера и степень набухания. Увеличение количества полимера или степени набухания указанного полимера уменьшает размер указанных каналов.

Поперечно сшитые полимеры полиакриловой кислоты обеспечивают быстрое и эффективное набухание как в искусственном желудочном соке (SGF), так и в искусственном кишечном соке (SIF) и получение лекарственных форм с очень высокой прочностью и низкой истираемостью. Более того, поперечно сшитые полимеры полиакриловой кислоты могут также обеспечивать большую продолжительность растворения при более низких концентрациях, чем другие вспомогательные вещества. Растворимость соединения также важна для высвобождения активного ингредиента из лекарственных форм, содержащих поперечно сшитые полимеры полиакриловой кислоты. У плохо растворимых соединений имеется склонность к выделению в более гидрофобные домены системы, такие как акриловый остов указанного полимера. Хорошо водорастворимые соединения подвергаются контролируемому высвобождению благодаря диффузии за счет быстрого растворению указанного активного ингредиента в наполненных водой пустотах между микрогелями.

В случае комбинации, обладающей свойствами достаточного набухания, способности удерживаться на поверхности и/или биоадгезивными свойствами, достигается задержка в желудке описанных подходящих для применения согласно настоящему изобретению лекарственных форм независимо от того, находится ли субъект в состоянии "после приема пищи" или в состоянии "натощак".

Одним из способов получения набухаемой частицы является диспергирование активного ингредиента в твердой матрице, образованной веществом, которое абсорбирует желудочный сок и набухает благодаря абсорбированной жидкости. (См., например, патенты США № 5007790, 5582837 и 5972389, а также WO 98/55107.) Полимерные матрицы подходят для достижения контролируемого высвобождения указанного активного ингредиента на протяжении продленного периода времени. Такое пролонгированное или контролируемое высвобождение осуществляется либо за счет ограничения скорости, с которой окружающий желудочный сок может диффундировать через матрицу и достигать активного ингредиента, растворять указанный активный ингредиент и диффундировать в обратном направлении с растворенным активным ингредиентом, либо за счет применения матрицы, которая медленно разрушается. (См., например, патенты США № 4915952, 5328942, 5451409, 5783212, 5945125, 6090411, 6120803, №6210710, 6217903, а также WO 96/26718 и WO 97/18814).

В патенте США № 4434153 описано применение гидрогелевой матрицы, которая впитывает жидкость, набухая до достижения размера, способствующего продленной задержке в желудке. Указанная матрица окружает совокупность микропилюль, состоящих из активного ингредиента с контролирующей скоростью высвобождения стенкой из жирной кислоты и воска, окружающей каждую пилюлю.

В патентах США № 5007790 и 5582837 и в WO 93/18755 описан набухающий гидрогелевый полимер с внедренными в него частицами активного ингредиента. Указанные частицы растворяются, после того как гидрогелевая матрица подвергается гидратированию. Размер набухшей матрицы способствует задержке в желудке, однако только растворенный активный ингредиент достигает слизистой оболочки и может, таким образом, доставляться пролонгированно. Такая система, таким образом, не повреждает слизистую оболочку твердыми частицами раздражающего активного ингредиента и подходит для доставки активного ингредиента в верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Указанные системы применяются только для активных ингредиентов с ограниченной водорастворимостью.

Многослойные гастроретентивные системы.

Многослойные гастроретентивные системы доставки активного ингредиента описанные, например, в патенте США № 6685962, могут применяться для описанной в настоящем изобретении доставки с замедленным высвобождением. Как правило, в таких системах доставки активный агент или лекарственное средство связаны с матрицей, которая прикреплена или присоединена к мембране. Указанная мембрана предотвращает эвакуацию из желудка, за счет этого позволяя активному агенту/матрице оставаться в желудке в течение 3-24 ч.

Система матрица/мембрана может представлять собой многослойную систему, включая, но не ограничиваясь указанной, двуслойную систему. В дополнение к этому, указанная матрица/мембрана может вводиться в сложной конфигурации внутри капсулы, включая, но не ограничиваясь указанной, желатиновую капсулу. Матрица в таких системах доставки может быть одно- или многослойной и иметь двух- или трехмерную геометрическую конфигурацию. Указанная матрица может содержать полимер, выбранный из разлагаемого полимера, включая, но не ограничиваясь перечисленными, гидрофильный полимер, не сразу растворяющийся в желудочных соках, кишечнорастворимый полимер, в значительной степени нерастворимый при pH менее 5,5, гидрофобный полимер или любую их смесь. В дополнение к этому, матрица может содержать неразлагаемый полимер либо представлять собой смесь по меньшей мере одного разлагаемого полимера и по меньшей мере одного неразлагаемого полимера. Гидрофильные полимеры таких систем доставки могут представлять собой любые гидрофильные полимеры, включая, но не ограничиваясь перечисленными, белок, полисахарид, полиакрилат, гидрогель или любое их производное. Исключительно в качестве примера такие белки представляют собой белки, получаемые из соединительных тканей, такие как желатин и коллаген, или альбумина, такого как сывороточный альбу-

мин, молочный альбумин или соевый альбумин. Исключительно в качестве примера, такие полисахариды представляют собой альгинат натрия или карбоксиметилцеллюлоза. Исключительно в качестве примера другие гидрофильный полимеры могут представлять собой поливиниловый спирт, поливинилпирролидон или полиакрилаты, такие как полигидроксиэтилметакрилат. В добавление к этому, указанный гидрофильный полимер может быть поперечно сшитым с помощью подходящего перекрестносшивающего агента.

Такие перекрестно сшивающие агенты общеизвестны в данной области техники и включают, не ограничиваясь перечисленными, альдегиды (например, формальдегид и глутаровый альдегид), спирты, ди-, три- или тетравалентные ионы (например, ионы алюминия, хрома, титана, или циркония), ацилхлориды (например себакоил хлорид, тетрафталоил хлорид) или любой другой подходящий перекрестно сшивающий агент, такой как мочевины, бис-диазобензидин, фенол-2,4-дисульфонил хлорид, 1,5-дифтор-2,4-динитробензен, 3,6-бис-(ртутьметил)диоксанмочевина, диметиладипимидат, N,N'-этилен-бис-(йодацетамид) или N-ацетилгомоцистеин тиолактон. Другие подходящие гидрогели и подходящие для них перекрестно сшивающие агенты перечислены, например, в руководстве Handbook of Biodegradable Polymers ("Справочник биоразлагаемых полимеров") [A.J. Domb, J. Kost & D.M. Weisman, Eds. (1997) Harwood Academic Publishers].

Энтерополимер, используемый в таких многослойных системах доставки, представляет собой полимер, по существу нерастворимый при pH менее 5,5. Исключительно в качестве примера, такие растворимые в кишечнике полимеры включают шеллак, фталат ацетатцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропил метилцеллюлоза ацетат сукцинат или сополимеры метилметакрилат-метакриловой кислоты.

Неразлагаемые гидрофобные полимеры, используемые в таких многослойных системах доставки, включают, не ограничиваясь перечисленными, этилцеллюлозу, сложные эфиры сополимера акриловой кислоты-метакриловой кислоты, полиэтилен, полиамид, поливинилхлорид, поливинилацетат и их смеси.

Разлагаемые гидрофобные полимеры, используемые в таких многослойных системах доставки, включают, не ограничиваясь перечисленными, поли(альфа-гидроксикислоты), такие как поли(молочная кислота), поли(гликолевая кислота), их сополимеры и смеси.

Мембраны, используемые для таких многослойных систем доставки, обладают существенной механической прочностью и могут быть сплошными или несплошными. Такие мембраны могут содержать исключительно в качестве примера эфиры целлюлозы и другие производные целлюлозы, такие как нитроцеллюлоза, ацетатцеллюлоза, бутират ацетатцеллюлозы или пропионат ацетатцеллюлозы; сложные полиэфиры, такие как полиэтилен терефталат, полистирен, включая сополимеры и смеси таковых; полилактиды, включая их сополимеры с п-диоксаном, полигликолиды, полилактидгликолиды; полиолефины, включая полиэтилен, и полипропилен; фторопласты, такие как поливинилиден фторид и политетрафторэтилен, включая сополимеры таковых с гексафторпропиленом или этиленом; поливинилхлорид, сополимеры поливинилиденхлорида, сополимеры этиленвинилового спирта, поливиниловые спирты, сополимеры аммония-метакрилата и другие полиакрилаты и полиметакрилаты; полиакрилонитрилы; полиуретаны; полифталамиды; полиамиды; полиимиды; полиамид-имиды; полисульфоны; полиэфирсульфоны; полиэтиленсульфиды; полибутадиен; полиметилпентен; полифениленоксид (который может быть модифицированным); полиэфиримиды; полигидроксиалканоксиды; получаемые из тирозина полиарилаты и поликарбонаты, включая полиэфиркарбонаты, полиангидриды, полифенилен эфиры, полиалкенамеры, ацетальные полимеры, полиаллилы, фенольные полимеры, полимеламин формальдегиды, эпокси-полимеры, поликетоны, поливинилацетаты и поливинилкарбазолы.

Активный агент или соединение, связанный(ое) с матрицей, может быть в форме частиц, или может находиться в форме сырого порошка, или быть растворен, диспергирован или внедрен в подходящие жидкие, полутвердые, микро- или наночастицы, микро- или наносферы, таблетки или капсулы. Соединение или смеси соединений, в любой из таких форм, могут быть внедрены по меньшей мере в один слой матрицы системы доставки. Как вариант, в многослойной матрице, включая, но не ограничиваясь указанной, двуслойную матрицу, активный ингредиент может быть заключен между любыми двумя слоями, находиться в свободной форме или быть заключен в содержащие соединения составы, такие как исключительно в качестве пример, таблетки или капсулы.

Микрокапсульные гастроретентивные системы.

Микрокапсульные гастроретентивные системы, описанные в патентах США № 6022562, 5846566 и 5603957, могут применяться в способах доставки с замедленным высвобождением, описанных в настоящем документе. Микрочастицы активного агента или лекарственного средства покрывают напылением материала, состоящего из смеси производного плёнкообразующего полимера, гидрофобного пластификатора, функционального агента и азотсодержащего полимера. Размер полученных микрокапсул составляет менее чем или равен 1000 мкм, а в определенных случаях размер таких микрокапсул составляет от 100 до 500 мкм. Указанные микрокапсулы остаются в тонком кишечнике на протяжении по меньшей мере 5 ч.

Производные плёнкообразующих полимеров, используемые в таких микрокапсулах, включают, не ограничиваясь перечисленными, этилцеллюлозу, ацетатцеллюлозу и неводорастворимые производные

целлюлозы. Азотсодержащие полимеры включают, не ограничиваясь перечисленными, полиакриламид, поли-N-виниламид, поли-N-винил-лактан и поливинилпирролидон. Пластификаторы, используемые в таких микрокапсулах, включают, не ограничиваясь перечисленными, сложные эфиры глицерина, фталаты, цитраты, себацаты, сложные эфиры цетилового спирта, касторовое масло и кутин. Поверхностно-активные и/или смазывающие агенты, применяемые в таких микрокапсулах, включают, не ограничиваясь перечисленными, анионные поверхностно-активные вещества, такие как, например, соли жирных кислот и щелочных или щелочно-земельных металлов, стеариновая кислота и/или олеиновая кислота, неионные поверхностно-активные вещества, такие как, например, полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбитана и/или полиоксиэтиленированные сложные эфиры сорбитана и/или полиоксиэтиленированные производные касторового масла; и/или скользящие вещества, такие как стеараты, например, стеарат кальция, магния, алюминия, стеарат цинка, стеарилфумарат, стеарилфумарат натрия и глицерилбенат.

Другие системы модифицированного высвобождения/гастроретентивные системы.

Следующие типовые модифицированного высвобождения и гастроретентивные системы подходят для композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецептов. В одном из неограничивающих примеров применяли хитозан и смеси хитозана с Na-карбоксиметилцеллюлозой (СМС-Na) в качестве основы для пролонгированного высвобождения активных ингредиентов согласно описанию у Inouye et al., *Drug Design and Delivery*, 1:297-305, 1987. Из смесей указанных соединений и агентов комбинаций согласно настоящему изобретению прессованием при 200 кг/см² формируют таблетку, из которой после введения субъекту медленно высвобождается активный агент. Профиль высвобождения можно изменять варьированием долей хитозана, СМС-Na и активного(ых) агента(ов). Указанные таблетки могут дополнительно содержать другие добавки, в том числе лактозу, СаНРО₄ дигидрат, сахарозу, кристаллическую целлюлозу или Na-кроскармеллозу.

В другом неограничивающем примере Vaichwal, в патенте США № 6245356, описывает пероральные твердые лекарственные формы для замедленного высвобождения, которые содержат агломерированные частицы терапевтически активного медикамента в аморфной форме, гелеобразующий агент, ионизируемый усиливающий прочность геля агент и инертный разбавитель. Указанный гелеобразующий агент может представлять собой смесь ксантановой камеди и камеди бобов рожкового дерева, способной к перекрестному связыванию с ксантановой камедью, когда указанные камеди контактируют с жидкостью в окружающей среде. Предпочтительно указанный ионизируемый усиливающий прочность геля агент также увеличивает прочность перекрестного связывания ксантановой камеди и камеди бобов рожкового дерева, за счет этого пролонгируя высвобождение лекарственного компонента указанного состава. Наряду с ксантановой камедью и камедью бобов рожкового дерева, приемлемые гелеобразующие агенты, которые также могут применяться, включают гелеобразующие агенты, общеизвестные в данной области техники. Примеры включают встречающиеся в природе или модифицированные встречающиеся в природе камеди, такие как альгинаты, каррагинан, пектин, гуаровая камедь, модифицированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, и другие целлюлозные материалы или полимеры, такие как, например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза, а также смеси таковых.

Для другого неограничивающего подходящего для комбинаций согласно настоящему изобретению препарата Vaichwal и Staniforth в патенте США № 5135757 описывают сыпучий медленно высвобождающийся гранулированный состав для применения в качестве фармацевтического вспомогательного вещества, который содержит от примерно 20 до примерно 70% или более по массе гидрофильного материала, который содержит гетерополисахарид (такой как, например, ксантановая камедь или ее производное) и полисахаридный материал, способный к перекрестному связыванию с указанным гетерополисахаридом (такой как, например, галактоманнаны и наиболее предпочтительно камедь бобов рожкового дерева) в присутствии водных растворов, и от примерно 30 до примерно 80% по массе инертного фармацевтического наполнителя (такого как, например, лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, ксилит, фруктоза или их смеси). После смешивания указанного вспомогательного вещества с комбинацией трициклического соединения/кортикостероида или агента комбинации согласно настоящему изобретению указанную смесь прямо прессуют в твердые лекарственные формы, такие как таблетки. Таблетки, сформированные таким образом, медленно высвобождают медикамент после приема внутрь и контакта с желудочным соком. Варьируя количество вспомогательного вещества относительно медикамента, можно добиться профиля с медленным высвобождением.

В другом неограничивающем примере, в патенте США № 5007790, Shell описывает пероральные лекарственные формы с продленным высвобождением, которые высвобождают активный ингредиент в растворе со скоростью, контролируемой растворимостью указанного активного ингредиента. Указанная лекарственная форма включает указанные таблетки или капсулы, которые содержат множество частиц дисперсии активного ингредиента с ограниченной растворимостью в гидрофильном набухаемом в воде перекрестно сшитом полимере, поддерживающем физическую целостность на протяжении времени дозирования, но затем быстро растворяющемся. После приема указанные частицы набухают, обеспечивая задержку в желудке и позволяя желудочному соку проникнуть в частицы, растворить активный ингреди-

ент и извлечь его из частиц, что позволяет активному ингредиенту достичь желудка в виде раствора, менее вредного для желудка по сравнению с активным ингредиентом в твердом состоянии. Последующее запрограммированное растворение указанного полимера зависит от природы указанного полимера и степени перекрестного связывания. Указанный полимер является нефибриллярным и в значительной степени водорастворимым в неперекрестно-связанном состоянии, и степень перекрестного связывания достаточна, чтобы позволять указанному полимеру оставаться нерастворимым на протяжении требуемого периода времени, обычно по меньшей мере от примерно 4-8 и до 12 ч, выбираемого в зависимости от включенного активного ингредиента и применяемого медицинского лечения. Примерами подходящих перекрестно сшитых полимеров, подходящих для применения согласно настоящему изобретению, являются желатин, альбумин, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт и хитин. В зависимости от полимера образование поперечных связей может быть достигнуто тепловой обработкой или облучением, либо применением перекрестно сшивающих агентов, таких как альдегиды, полиаминокислоты, ионы металлов и т.п.

В дополнительном неограничивающем примере Carelli et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 179:73-83, 1999, описывают силиконовые микросферы для pH-контролируемой доставки лекарственных средств в ЖКТ. Указанные микросферы представляют собой pH-чувствительные полупроницающие полимерные гидрогели, полученные из различных долей поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) (Эудрагит L100 или Эудрагит S100) и перекрестно сшитого полиэтиленгликоля 8000, заключенные в силиконовые микросферы. Составы для медленного высвобождения могут иметь покрытие, плохо растворимое в воде, которое, однако, постепенно подвергается воздействию и медленно удаляется водой либо через которое вода может медленно проникать. Таким образом, комбинации, предложенные в настоящем изобретении, могут, например, быть покрыты посредством распыления раствора связывающего вещества в условиях непрерывного ожигения, например, согласно описанию Kitamori et al., в патенте США № 4036948. Примеры водорастворимых связывающих веществ включают прежелатинированный крахмал (например, прежелатинированный кукурузный крахмал, прежелатинированный белый картофельный крахмал), прежелатинированный модифицированный крахмал, водорастворимые целлюлозы (например, гидроксипропил-целлюлозу, гидроксиметил-целлюлозу, гидроксипропилметил-целлюлозу, карбоксиметил-целлюлозу), поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, декстрин, гуммиарабик и желатин, растворимые в органических растворителях связывающие вещества, такие как производные целлюлозы (например, фталат ацетатцеллюлозы, гидроксипропилметил-целлюлоза фталат, этилцеллюлозу).

Комбинации согласно настоящему изобретению, либо их компонент, обладающий свойствами замедленного высвобождения, могут также быть представлены составом, полученным посредством высушивания распылением. Еще одна форма комбинации для замедленного высвобождения может быть получена микроинкапсулированием частиц агента комбинации в мембранах, которые функционируют как ячейки для микродиализа. В таком составе желудочный сок проникает через стенки микрокапсулы и приводит к набуханию указанной микрокапсулы, позволяя активному(ым) агенту(ам) диализоваться (см., например, Tsuei et al., патент США № 5589194). Одна из коммерчески доступных систем продленного высвобождения такого типа представлена микрокапсулами с мембранами из аравийской камеди/желатина/этилового спирта. Указанный продукт выпускается компанией Eurand Limited (Франция) под торговым наименованием Diffucaps™. Микрокапсулы с таким составом могут быть заключены в обычную желатиновую капсулу или таблетированы. Комбинация согласно настоящему изобретению может быть введена в состав двуслойной таблетки, в которой для каждого агента комбинации готовят разные индивидуальные гранулированные составы, и указанные два агента прессуют с помощью пресса для двуслойного таблетирования с формированием одной таблетки.

При необходимости составы могут быть покрыты растворимыми в кишечнике покрытиями, адаптированными для пролонгированного или контролируемого высвобождения указанного активного ингредиента после введения. В общем случае состав для контролируемого высвобождения, подходящий для целей настоящего изобретения, включает инертную сердцевину, такую как сахарная сфера, покрытую внутренним содержащим активный ингредиент слоем и внешним мембранным слоем, контролирующим высвобождение активного ингредиента из внутреннего слоя. Также известны в данной области техники и подходят для применения согласно описанному в настоящем изобретении изобретению и другие составы для направленного высвобождения соединений в желудочно-кишечном тракте. Типовые системы для направленной доставки вещества в верхние отделы и/или нижние отделы желудочно-кишечного тракта включают составы системы TIMERx®. Эта система контролируемого высвобождения обеспечивает модифицированное временное высвобождение (SyncroDose™), а также двухфазное высвобождение (Geminex®). (См., например, Staniforth & Baichwal, *TIMERx®: novel polysaccharide composites for controlled/programmed release of active ingredients in the gastrointestinal tract*, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2(3):587-89 (2005)). Применение составов, таких как соответствующие описанному в настоящем документе изобретению, позволяет получить композиции для направленной доставки в верхние отделы желудочно-кишечного тракта, нижние отделы желудочно-кишечного тракта или и те, и другие, наряду с регулируемым во времени высвобождением таких соединений в любой из указанных локализаций.

Одним из неограничивающих примеров составов для доставки в нижние отделы ЖКТ является таблетка для доставки в нижние отделы ЖКТ. Внутренний состав указанной таблетки включает от примерно 0,01 до примерно 10,0% по массе подходящего активного ингредиента; от примерно 50 до примерно 98% по массе гидроколлоидной смолы, получаемой из высших растений; и примерно 2 до примерно 50% по массе фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, такого как связывающее вещество. Могут присутствовать другие дополнительные материалы, помогающие добиться требуемых характеристик указанной фармацевтической композиции. Они включают материалы, которые могут усиливать абсорбцию указанного активного ингредиента в нижних отделах ЖКТ, защищать активный ингредиент от разложения, могут предотвращать растворение и т.п. Опциональное окружение внутреннего состава указанной таблетки представляет собой покрытие, предпочтительно состоящее из растворимого в кишечнике полимерного материала.

Указанный состав разработан таким образом, чтобы обладать преимуществами (1) защитных свойств гидроколлоида, получаемого из высших растений, в верхних отделах ЖКТ и (2) распадаемости гидроколлоида в нижних отделах ЖКТ. Таким образом, внутренний состав указанной таблетки может быть представлен одним из нескольких вариантов исполнения: (а) это может быть матрица из равномерно распределенного терапевтически эффективного количества указанного активного ингредиента в комбинации с высоким процентом гидроколлоида и, как правило, меньшим количеством других вспомогательных веществ; (b) она может иметь сердцевину, в которой сконцентрирован активный ингредиент, окруженную слоем материала, не содержащего указанного активного ингредиента, содержащего высокий процент гидроколлоида и, как правило, меньшее количество других вспомогательных веществ; (с) она может содержать градиент концентраций указанного активного ингредиента, так что сердцевина указанной таблетки содержит большее количество, несколько слоев, окружающих сердцевину - меньшие количества, а во внешнем слое содержится очень небольшое количество активного ингредиента, либо он полностью отсутствует. Каким бы из приведенных выше вариантов исполнения (а), (b) или (с) ни была представлена таблетка, специфичность регионарной доставки в нижние отделы ЖКТ усиливается покрытием указанной таблетки подходящим растворимым в кишечнике материалом для покрытия.

Гидроколлоиды получают из высших растений. Под "высшим растением" понимают организмы, принадлежащие царству растений, неспособные к локомоции, имеющие целлюлозные клеточные стенки, растущие за счет синтеза неорганических веществ и включающие сосудистые растения (или трахеофиты) раздела Spermaphyta, в частности, принадлежащие классу Angiospermae. Камеди могут быть извлечены из корней, стручков, кожуры, ягод, коры и т.п. Типовые гидроколлоидные камеди, получаемые из высших растений, включают гуаровую камедь, трагакантовую камедь, камедь карайя (также называемую камедью кадайя) и камедь бобов рожкового дерева (также называемую "кароб"). Другие могут быть очевидны специалисту в данной области техники. См., например, "The Chemistry of Plant Gums and Mucilages", Smith and Montgomery, из серии ACS Monograph Series, No. 141, 1959, издательства Reinhold, и 18-е издание справочника Merck Index. Особенно удобным и подходящим гидроколлоидом является гуаровая камедь, которая представляет собой нейтральный полисахарид и состоит из длинных молекул галактоманнана с рядом присоединенных боковых цепей. Гидроколлоиды, применяемые согласно настоящему изобретению, как правило, имеют высокую вязкость, проявляющуюся при увлажнении, обычно являются линейными (по меньшей мере примерно 50% по массе от указанного соединения составляет основная цепь) и обычно имеют большую молекулярную массу, обычно примерно 3×10^5 Да, чаще более чем примерно 1×10^6 Да. Как правило, гидроколлоид представлен порошком гидроколлоидной смолы и в нейтральном водном растворе при концентрации 1% и 25°C демонстрирует вязкость по меньшей мере примерно 75 сантипуаз в секунду (сП/с) через 24 ч, с применением вискозиметра Брукфильда (модель LDF) со шпинделем номер 3 при 90 об/мин, предпочтительно по меньшей мере 1×10^3 сП/с и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 2×10^3 сП/с. Как правило, вязкость увеличивается с увеличением молекулярной массы. См. Meer Corporation, "An Introduction to Polyhydrocolloids". Наиболее подходящими являются такие гидроколлоидные камеди, где гидроколлоид представляет собой полисахаридный гидроколлоид, который в химическом отношении является галактоманнаном. Галактоманнаны представляют собой полисахариды, состоящие из длинных цепей из (1→4)-β-D-маннопиранозильных единиц, к которым (1→6) связями присоединены боковые цепи с одиночной группой α-D-галактопиранозила. Галактоманнаны обнаруживаются в различных растениях, но различаются размерами молекул и числом D-галактозильных боковых цепей. Галактоманнаны, подходящие для настоящего изобретения, обычно встречаются в эндоспермах бобовых.

Галактоманнан может быть получен, например, из циамопсиса четырехкрыльничкового, обычно называемого гуаром. Процент остатков маннозы в нем составляет примерно 64%, и процент остатков галактозы - примерно 36%. Коммерчески доступная гуаровая камедь содержит примерно 66-82% полисахарида галактоманнана, оставшуюся часть составляют примеси. В соответствии со стандартами Национального формуляра (National Formulary; NF) гуаровая камедь может содержать до 15 мас.% воды, до 10 мас.% белка, до 7 мас.% кислотонерастворимого материала и примерно до 1,5% золы. Поставщиками коммерчески доступной гуаровой камеди являются компания Aqualon (Вилмингтон, Делавар); Meer

Corporation (Цинциннати, Огайо); Stein Hall & Company и TIC Gums, Inc. (Белкамп, Мэриленд).

В данной области техники известны и другие гидроколлоиды. См., например, "The Chemistry of Plant Gums and Mucilages", авторы Smith и Montgomery, A.C.S. Monograph series, #141, 1959, Reinhold Publishing Co., и 18-е издание справочника Merck (The Merck Index). Как правило, подходящее количество гидроколлоида представляет собой количество, позволяющее композиции пройти через верхние отделы ЖКТ без значительной степени разложения и без высвобождения значимых количеств активного ингредиента в верхних отделах ЖКТ, т.е. обеспечивающее профиль отложенного высвобождения. Как правило, указанное количество гидроколлоида составляет более чем примерно 50%, но менее чем примерно 98%. В зависимости от индивидуальной вариабельности, от того, принимал ли субъект пищу или воздерживался от приема пищи и от других факторов, таблетка проходит через желудок и верхние отделы кишечного тракта примерно за 3-6 ч. В течение этого времени из предложенной в настоящем изобретении таблетки высвобождается небольшое количество активного ингредиента (менее чем 20%, предпочтительно менее чем 10%). Когда таблетка достигает нижних отделов ЖКТ, ферментативное разложение галактоманнановой камеди запускает высвобождение указанного активного ингредиента.

Один из неограничивающих примеров состава для доставки в верхние отделы ЖКТ включает сыпучий медленно высвобождающийся гранулированный состав для применения в качестве фармацевтического вспомогательного вещества, которое содержит от примерно 20 до примерно 70% или более по массе гидрофильного материала, содержащего гетерополисахарид (такой как, например, ксантановая камедь или ее производное) и полисахаридный материал, способный к перекрестному связыванию с указанным гетерополисахаридом (такой как, например, галактоманнаны и наиболее предпочтительно - камедь бобов рожкового дерева) в присутствии водных растворов, и от примерно 30 до примерно 80% по массе инертного фармацевтического наполнителя (такого как, например, лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, ксилит, фруктоза или их смеси). После смешивания вспомогательного вещества с соединениями согласно настоящему изобретению указанную смесь прямо спрессовывают в твердые лекарственные формы, такие как таблетки. Сформированные таким образом таблетки медленно высвобождают указанный медикамент после приема внутрь и контакта с желудочным соком. Варьируя количество вспомогательного вещества относительно медикамента, можно получить профиль медленного высвобождения.

Один из неограничивающих примеров состава для пролонгированной доставки в ЖКТ включает совокупность частиц дисперсии активного ингредиента с ограниченной растворимостью в гидрофильном набухаемом в воде перекрестно сшитом полимере, поддерживающем физическую целостность на протяжении времени дозирования, но затем быстро растворяющемся. После приема частицы набухают, способствуя задержке в желудке и позволяя желудочному соку проникнуть в частицы, растворить активный ингредиент и извлечь его из частиц, гарантируя, что активный ингредиент достигает желудка в виде раствора, менее вредного для желудка, чем активный ингредиент в твердом состоянии. Последующее запрограммированное растворение указанного полимера зависит от природы указанного полимера и степени перекрестного связывания. Указанный полимер является нефибриллярным и в значительной степени водорастворимым в неперекрестно-связанном состоянии, и степень перекрестного связывания достаточна для того, чтобы позволить указанному полимеру оставаться нерастворимым на протяжении требуемого периода времени. Примерами подходящих перекрестно-сшитых полимеров, подходящих для применения согласно настоящему изобретению, являются желатин, альбумин, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт и хитин. В зависимости от полимера образование поперечных связей может быть достигнуто температурной обработкой, или облучением, или применением перекрестно сшивающих агентов, таких как альдегиды, полиаминокислоты, ионы металлов и т.п.

В другом неограничивающем примере, в патенте США № 6773720, Villa и соавторы описывают систему модифицированного высвобождения, содержащую внутреннюю липофильную матрицу, которой окружен активный ингредиент, и внешнюю гидрофильную матрицу, в которой диспергирована липофильная матрица. Активный(ые) ингредиент(ы), например лиганд(ы) хемосенсорных рецепторов, сначала заключают в легкоплавкое липофильное вспомогательное вещество или смесь вспомогательных веществ при нагревании для размягчения и/или расплавления собственно указанного вспомогательного вещества, в которое в результате внедряется активный ингредиент за счет простой дисперсии. После охлаждения при комнатной температуре образуется инертная матрица, которая может быть измельчена для получения гранул матрицы, содержащих частицы активного ингредиента. Затем гранулы инертной матрицы перемешивают с одним или более гидрофильным набухаемым в воде вспомогательным веществом. За счет этого при вступлении указанной композиции в контакт с биологическими жидкостями образуется высоковязкий набухший слой, который взаимодействует с молекулами растворителя и действует в качестве барьера для проникновения самой жидкости на водной основе внутрь новообразованной структуры. Указанный барьер противодействует наступлению "взрывного эффекта", вызываемого растворением указанного активного ингредиента, заключенного внутри инертной матрицы, в свою очередь заключенного внутри гидрофильной матрицы. Одну из коммерчески доступных систем такого типа предлагает Cosmo Technologies Limited (Италия) под торговым наименованием "технология MMX®".

Липофильные/гидрофильные матрицы также могут быть покрыты кишечнорастворимым покрытием для pH-зависимой доставки.

В данной области техники известны составы для доставки в верхние отделы кишечника, в нижние отделы кишечника, или и в те, и в другие. Нацеливание активных ингредиентов на различные области ЖКТ описано, например, в источнике The Encyclopedia of Pharmaceutical Technology ("Энциклопедия фармацевтических технологий"), авторы James Swarbrick и James Boylan, Informa Health Care, 1999, с. 287-308. Любой подходящий состав для сайт-специфичной и/или обладающей специфическими временными характеристиками доставки (т.е. с отложенным, контролируемым, продленным или замедленным высвобождением) в ЖКТ может применяться в настоящем изобретении и предусмотрен настоящей заявкой. В одном из неограничивающих примеров одна композиция содержит первый состав для доставки по меньшей мере одного лиганда хемосенсорного рецептора в верхние отделы желудочно-кишечного тракта и второй состав для доставки по меньшей мере одного лиганда хемосенсорного рецептора в нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Таким образом, одна композиция может обеспечивать доставку лигандов хемосенсорных рецепторов в верхние и нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Дополнительные неограничивающие примеры включают композиции, содержащие составы для доставки по меньшей мере одного лиганда хемосенсорного рецептора в верхние отделы желудочно-кишечного тракта и композиции, содержащие составы для доставки по меньшей мере одного лиганда хемосенсорного рецептора в нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Согласно описанию в настоящем изобретении в состав для лечения конкретного состояния и для доставки в конкретные участки кишечного тракта могут быть введены различные комбинации лигандов хемосенсорных рецепторов.

Любая из систем доставки, описанных в настоящем документе, может применяться в комбинации с другими для обеспечения многократного высвобождения и/или конкретных профилей высвобождения. Согласно некоторым вариантам реализации активный(е) агент(ы) входят в состав для многократного высвобождения в участках желудочно-кишечного тракта после введения. Согласно определенным вариантам реализации активный(е) агент(ы) входит(ят) в состав для многократного высвобождения, который высвобождается примерно через 10 мин, примерно через 30 мин, примерно через 120 мин, примерно через 180 мин, примерно через 240 мин или в соответствии с комбинациями указанных моментов времени после введения. Согласно определенным вариантам реализации активный(е) агент(ы) входит(ят) в состав для многократного высвобождения, который высвобождается в течение периода времени от примерно 5 до примерно 45 мин, от примерно 105 до примерно 135 мин, от примерно 165 до примерно 195 мин, от примерно 225 до примерно 255 мин или в соответствии с комбинациями указанных моментов времени после введения. Согласно определенным вариантам реализации активный(е) агент(ы) входит(ят) в состав для многократного высвобождения, который после введения высвобождается в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, подвздошной кишке, толстом кишечнике или их комбинациях. Согласно дальнейшим вариантам реализации активный(е) агент(ы) входит(ят) в состав для многократного высвобождения, который высвобождается при значениях pH примерно 5,5, примерно 6,0, примерно 6,5, примерно 7,0 или комбинациях указанных значений после введения. Согласно дальнейшим вариантам реализации активный(е) агент(ы) входит(ят) в состав для многократного высвобождения, который после введения высвобождается при диапазоне значений pH от примерно 5,0 до примерно 6,0, от примерно 6,0 до примерно 7,0, от примерно pH 7,0 до примерно 8,0 или их комбинаций. Согласно дальнейшим вариантам реализации активный(е) агент(ы) входит(ят) в состав для многократного высвобождения, который высвобождает фракцию или часть активного(ых) агента(ов) немедленно при модифицированном высвобождении оставшего(их)ся активного(ых) агента(ов) описанным в настоящем изобретении образом.

Вспомогательные вещества.

Любые композиции или составы, описанные в настоящем документе, включают любые общеупотребительные в фармацевтике вспомогательные вещества, выбираемые на основании совместимости с активным(и) агентами(ами) и характеристиками профиля высвобождения требуемой лекарственной формы. Вспомогательные вещества включают, не ограничиваясь перечисленными, связывающие вещества, наполнители, агенты для повышения текучести/глиданты, разрыхлители, скользящие вещества, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и т.п. Обзор описываемых здесь вспомогательных веществ можно найти, например, в источнике: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms (New York, NY: Marcel Decker 1980); (New York, NY: Marcel Decker 1980); и "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", Seventh Ed (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в настоящий документ посредством ссылок во всей полноте.

Связывающие вещества обеспечивают структурообразующие свойства и включают, например, альгиновую кислоту и их соли; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (например, Klucel®), этилцеллюлоза (например, Ethocel®) и микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®); микрокристаллическая декстроза; амилоза; алюмосиликат магния; полисахаридные кислоты; бентониты; желатин; сополимер поливинилпирролидон/винил ацетата; кросповидон; повидон; крахмал; прежелатинированный крахмал; трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза (на-

пример, Dірас®), глюкоза, декстроза, меласса, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylіtab®), и лактоза; природную или синтетическую камедь, такую как гуммиарабик, трагакантовую, камедь гхатти, клейкое вещество шелухи исфагулы, поливинилпирролидон (например, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), арабогалактан лиственницы, Veegum®, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т.п.

Разрыхлители облегчают разложение или расщепление пероральных твердых лекарственных форм после введения. Примеры разрыхлителей включают крахмал, например, природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или натрия крахмалгликолат, такой как Промогель (Promogel®) или Эксплотаб (Explotab®); целлюлозу, такую как продукт деревообработки, кристаллическую метилцеллюлозу, например, авицель (Avicel®), Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, эльцема (Elcema® P100), эмкоцель (Emcocel®), Вивацель (Vivacel®), Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлозу, кроскармеллозу или поперечно сшитую целлюлозу, такую как поперечно сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Ac-Di-Sol®), поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза или поперечно сшитая кроскармеллоза; поперечно сшитый крахмал, такой как натрия крахмалгликолат; поперечно сшитый полимер, такой как кросповидон; поперечно сшитый поливинилпирролидон; альгинат, такой как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия; глину, такую как Veegum® HV (алюмосиликат магния); камедь, такую как агаровая, гуаровая, плодов рожкового дерева, карайя, пектин или трагакант; натрия крахмалгликолат; бентонит; натуральная губка; смола, такая как катионообменная смола; цитрусовая пульпа; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом; и т.п. Скользящие вещества представляют собой соединения, которые предотвращают, уменьшают или ингибируют адгезию или трение материалов. Типовые скользящие вещества включают, например, стеариновую кислоту; гидроксид кальция; тальк; натрия стеарил фумарат; углеводород, например минеральное масло, гидрогенизированное касторовое масло или гидрогенизированное растительное масло, такое как гидрогенизированное соевое масло (Sterotex®); высшие жирные кислоты и их соли с щелочными щелочноземельными металлами, такими как алюминий, кальций, магний, цинк; стеариновую кислоту, стеараты натрия, стеараты магния, глицерин, тальк, воски, Stearowet® борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, полимеры этиленоксида, олеат натрия, глицерилбегенат (например, компритол 888 ато), глицерил дистеарат (Прецирол ато 5), полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия или магния, коллоидная окись кремния, например, Syloid™, Carb-O-Sil®, DL-лейцин, крахмал, например кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и т.п.

Агенты для повышения текучести, или глиданты, улучшают характеристики текучести порошковых смесей. Такие соединения включают, например, коллоидный диоксид кремния, такой как Cab-o-sil®; трехосновный фосфат кальция, тальк, кукурузный крахмал, DL-лейцин, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия, каолин и микронизированный аморфный диоксид кремния (Syloid®) и т.п. Пластификаторы облегчают покрытие пероральных твердых лекарственных форм. Типовые пластификаторы включают, не ограничиваясь перечисленными, триэтилцитрат, триацетин (глицерилтриацетат), ацетилтриэтилцитрат, полиэтиленгликоли (PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000), карбовакс 400 (Carbowax 400) (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, диэтилсебацат, ацетилтриэтилцитрат, олеиновую кислоту, глицерилмоностеарат, трибутилцитрат, ацетилированные моноглицериды, глицерин, сложные эфиры жирных кислот, пропилен гликоль, дибутилфталат и т.п. Вышеупомянутые вспомогательные вещества приведены исключительно в качестве примеров; не подразумевается, что перечислены все возможные варианты. Другие классы подходящих вспомогательных веществ включают окрашивающие агенты, гранулирующие агенты, консерванты, антивспениватели, солюбилизаторы и т.п. Кроме того, многие вспомогательные вещества могут играть более чем одну роль или иметь более одной функции, или могут быть отнесены более чем к одной группе; указанные классификации носят исключительно описательный характер и не предназначены для ограничения какого-либо применения конкретного вспомогательного вещества.

Способы апробации лечения.

Гормональные профили.

Введение композиции(й) лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов согласно настоящему изобретению модулирует концентрации гормона и/или концентрации гормонов включая, но не ограничиваясь перечисленными, ГПП-1, ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, PYY, ХЦК, глицентина, инсулина, глюкагона, грелина, амилина, С-пептида и урогуанилина. Отбор проб на гормоны можно проводить многократно во время введения лигандов. Исследования тестируемых животных и субъектов можно проводить при системном ингибировании дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV), увеличивающем период полураспада соответствующих циркулирующих гормонов, которые могут разрушаться ДПП-IV, или без такого ингибирования.

Как пример, определенные варианты реализации способов согласно настоящему изобретению обеспечивают снижение уровней глюкозы, при этом гормональные профили, подходящий для лечения по-

вышенные уровни глюкозы в крови включают, не ограничиваясь перечисленным, 1) циркулирующие концентрации ГПП-1, превышающие 1,5-кратные базальные концентрации; 2) циркулирующие концентрации ГИП, превышающие 1,5-кратные базальные концентрации 3) циркулирующие концентрации РУУ 3-36, превышающие 1,5-кратные базальные концентрации.

В другом примере определенные варианты реализации способов согласно настоящему изобретению обеспечивают потерю веса, при этом гормональные профили, подходящие для потери веса, включают, но не ограничиваются перечисленным, 1) циркулирующие концентрации РУУ, превышающие 3-кратные базальные концентрации; 2) циркулирующие концентрации оксинтомодулина, превышающие 2-кратные базальные концентрации; 3) циркулирующие концентрации ГПП-1, превышающие 3-кратные базальные концентрации; и 4) циркулирующие концентрации ХЦК, превышающие 2-кратные базальные концентрации.

В другом примере согласно определенным вариантам реализации описанных способов гормональные профили включают, 1) циркулирующие концентрации РУУ (общего), превышающие 3-кратные базальные концентрации; и 2) циркулирующие концентрации ГПП-1 (активного), превышающие 3-кратные базальные концентрации. Согласно определенным описанным в настоящем изобретении вариантам реализации предложены способы модулирования концентрации гормона у субъекта, включающие введение композиции, содержащей лиганд хемосенсорного рецептора, причем указанная композиция приготовлена с возможностью доставки указанного лиганда в одну или более областей кишечника указанного субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиции(й) лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов согласно настоящему изобретению модулирует циркулирующие концентрации по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати или по меньшей мере тринадцати гормонов. Согласно определенным вариантам реализации введение композиции(й) лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов согласно настоящему изобретению повышает циркулирующие концентрации по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере одиннадцати, по меньшей мере двенадцати или по меньшей мере тринадцати гормонов. Согласно определенным вариантам реализации введение композиции(й) лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов согласно настоящей заявке снижает циркулирующие концентрации по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи гормонов. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций модулирует ГПП-1. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует ГПП-2. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует ГИП. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует оксинтомодулин. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует РУУ. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует ХЦК. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует глицентин. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует инсулин. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует глюкагон. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует грелин. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует амилин. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует инсулин. Согласно некоторым вариантам реализации введение композиций лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов модулирует С-пептид. Согласно некоторым вариантам реализации введение лиганда хемосенсорного рецептора модулирует урогуанилин.

Анализ гормонов.

Согласно вариантам реализации анализируемые уровни гормонов в связи со способами согласно настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь перечисленными, уровни ГПП-1, ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ, ХЦК, глицентина, инсулина, глюкагона, грелина, амилина, урогуанилина, С-пептида и/или их комбинаций определяют в соответствии со стандартными способами, описанными в литературе. Например, белки могут быть измерены с помощью иммунологических анализов, а продукты транскрипции - с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот. Также могут по мере необходимости применяться функциональные тесты, описанные в данной области техники. Согласно вариантам реализации анализируемые образцы включают культивируемые клетки, образцы клеток или тканей пациента, жидкости организма пациента, например кровь или плазма и т.п. Сходным образом, уровни аналитов (например, глюкоза, триглицериды, ЛВП, ЛНП, апоВ и т.п.), анализ которых задействован в способах согласно настоящему изобретению, определяют в соответствии с любым известным способом.

Например, для анализа ГПП-1 может применяться иммунофлуоресценция. Клетки могут культиви-

роваться на покрытых матригелем покровных стеклах до формирования конфлюэнтных монослоев в 12-луночных планшетах при 37°C, быть зафиксированы 4% параформальдегидом в забуференном фосфатом солевом растворе (ФСБ) и инкубированы с первичной антисывороткой (например, кроличий анти-альфа-густдудин, 1:150; Santa Cruz Biotechnology, и кроличий анти-ГПП-1, Phoenix) в течение ночи при 4°C после пермеабиллизации 0,4% Тритон-Х в ФСБ в течение 10 мин и блокированы в течение 1 ч при комнатной температуре. После трехэтапной отмывки блокирующим буфером применяют подходящее вторичное антитело (антитело AlexaFluor 488 к кроличьему иммуноглобулину, 1:1000; Molecular Probes) в течение 1 ч при комнатной температуре. После трехэтапной отмывки клетки могут быть зафиксированы в среде Vectashield и визуализирована иммунофлуоресценция.

Выделенная из клеток РНК ГПП-1 может быть проанализирована с применением ПЦР-РВ. Выделение РНК из клеток для ПЦР-РВ может быть проведено с применением стандартных методик. Реакция ПЦР-РВ может проводиться в объеме 50 мкл в термоциклере Пельтье (PTC-225 DNA Engine Tetrad Cycler; MJ Research), с применением опубликованных последовательностей праймеров (Integrated DNA Technologies). Обратная транскрипция может проводиться при 50°C в течение 30 мин; после начального этапа активации при 95°C в течение 15 мин. ПЦР может проводиться с денатурированием при 94°C в течение 1 мин, ренатурированием при 55°C в течение 1 мин и удлинением при 72°C в течение 1 мин в 40 циклах, за которыми следует конечная элонгация при 72°C в течение 10 мин. При необходимости может быть включен негативный контроль, например, замещением водой изъятной обратной транскриптазы или матрицы. Контроль может представлять собой РНК, изолированную, например, из эпителия языка крыс. Продукты ПНР могут быть разделены в 2% агарозном геле с бромидом этидия и визуализированы в УФ-свете.

Радиоиммунологический анализ (RIA) на общий ГПП-1 в образцах крови субъектов может проводиться согласно известным в данной области техник описаниям, например у Laferrere, et al., 2007, "Incretin Levels and Effect are Markedly Enhanced 1 Month after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 30(7): 1709-1716 (с применением коммерчески доступных материалов от Phoenix Pharmaceutical, Белмонт, Калифорния). Авторы описывают измерение эффекта ГИП и ГПП-1 на секрецию инсулина с помощью измерения различий в секреции инсулина (площадь под кривой, или AUC) в ответ на оральный тест на толерантность к глюкозе и на изогликемический внутривенный глюкозный тест.

Измерение концентраций в плазме ГПП-1, ГИП, глюкагона, инсулина, С-пептида, панкреатического пептида, неэстерифицированных жирных кислот, антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и антител к антигенам островков описано, например, у Toft-Nielsen, et al., 2001, "Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients", *J. Clin. End. Met.* 86(8):3717-3723. Указанные авторы описывают применение радиоиммунологического анализа ГПП-1 для измерения концентраций в плазме амидированного ГПП-1-(7-36) с применением антитела под кодовым номером № 89390. Этот анализ определяет суммарное количество ГПП-1-(7-36) и его метаболита ГПП-1-(9-36). Указанные авторы описывают измерение ГИП с применением направленного на С-конец антитела под кодовым № R65 (RIA), в 100% случаев реагирующего с ГИП человека, но не с ГИП массой 8 кДа.

Анализ ГПП-1 и РYY может проводиться непосредственно в супернатанте венозных фильтратов согласно описанию, например, у Claustre, et al. (1999, "Stimulatory effect of β -adrenergic agonists on ileal L cell secretion and modulation by α -adrenergic activation", *J. Endocrin.* 162:271-8). (См. также Plaisancie' et al., 1994, "Regulation of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide secretion by intestinal neurotransmitters and hormones in the isolated vascularly perfused rat colon", *Endocrinology*, 135:2398-2403 и Plaisancie' et al., 1995, "Release of peptide YY by neurotransmitters and gut hormones in the isolated, vascularly perfused rat colon", *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 30:568-574.) Согласно этому способу антитело 199D против ГПП-1 применяют в разведении 1:250 000. Указанное антитело реагирует в 100% случаев с ГПП-1-(7-36) амидом, в 84% случаев с ГПП-1-(1-36) амидом и менее чем в 01% случаев с ГПП-1-(1-37), ГПП-1-(7-37), ГПП-2 и глюкагоном. РYY анализируют с применением антисыворотки A4D против свиного РYY в разведении 1:800 000.

Способы анализа ГПП-1 и ГИП также описаны в других источниках, относящихся к данной области техники, например у Jang, et al., PNAS, 2007. РYY может также анализироваться в крови с применением радиоиммунологического анализа согласно описанию, например у Weickert, et al., 2006, "Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (РYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women", *Journal of Negative Results in BioMedicine*, 5:11. Кровь собирают в ледяные пробирки с ЭДТА для анализа глюкозы, грелина и РYY. После центрифугирования при 1600×g в течение 10 мин при 4°C, аликвоты немедленно замораживали при -20°C до проведения анализов. Все образцы от разных субъектов анализировали с помощью одного и того же метода анализа. Авторы описали измерение иммунореактивного общего грелина с применением коммерчески доступного радиоиммунологического анализа (Phoenix Pharmaceuticals, Маунтин-Вью, Калифорния, США). (См. также Weickert, et al., 2006, "Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women", *Diabetes Care*, 29:775-780). Иммунореактивный общий РYY человека измеряют с помощью коммерчески доступного

радиоиммунологического анализа (LINCO Research, Миссури, США), с применением ^{125}I -меченого биоактивного РУУ в качестве метки и антисыворотки к РУУ для определения уровня активного РУУ при помощи метода двойных антител/ПЭГ. Антитело к РУУ получают с использованием морских свинок; оно распознает как РУУ 1-36, так и РУУ 3-36 (активный) формы РУУ человека.

SGLT-1, кишечный натрий-зависимый транспортер глюкозы 1, представляет собой белок, вовлеченный в обеспечение организма глюкозой. По имеющимся данным, он экспрессировался в ответ на сахар в просвете ЖКТ, при участии пути, вовлекающего T1R3 (Margolskee, et al., 2007, "T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104, 15075-15080). Экспрессия SGLT-1 может быть обнаружена согласно описанию, например у Margolskee, et al., в частности, с применением известных в данной области техники методов количественной ПЦР и вестерн-блоттинга. Измерение транспорта глюкозы описывалось в литературе, например у Dyer, et al., 1997, Gut 41:56-9 и Dyer, et al., 2003, Eur. J. Biochem. 270:3377-88. Измерение транспорта глюкозы в везикулах мембран щеточной каймы может проводиться, например иницируя усвоение D-глюкозы добавлением 100 мкл инкубационной среды, содержащей 100 mM NaSCN (или KSCN), 100 mM маннита, 20 mM Hepes/Tris (pH 7,4), 0,1 mM MgSO₄, 0,02% (мас./об.) NaN₃ и 0,1 mM D-[U¹⁴C]глюкозы к BBMV (100 мкг белка). Реакцию останавливают через 3 с добавлением 1 мл охлажденного до температуры льда останавливающего буфера, содержащего 150 mM KSCN, 20 mM Hepes/Tris (pH 7,4), 0,1 mM MgSO₄, 0,02% (мас./об.) NaN₃ и 0,1 mM флоризина. Часть реакционной смеси, составляющую 0,9 мл, извлекают и фильтруют под вакуумом через ацетат-целлюлозный/нитратный фильтр с порами 0,22 мкм (GSTF02500; Millipore, Бедфорд, Массачусетс). Фильтр промывают пятикратно 1 мл останавливающего буфера и остаточную радиоактивность на фильтре измеряют жидкостно-сцинтилляционным методом.

Оценка лечения диабета.

Эффект лечения лигандами хемосенсорных рецепторов согласно настоящему изобретению на аспекты заболевания диабетом могут оцениваться в соответствии со способами, известными в данной области техники и широко практикуемыми врачами, занимающимися лечением субъектов с диабетом.

Эффективность лечения диабета/метаболического синдрома и связанных с диабетом состояний с применением описанных в настоящем изобретении композиций и способов может быть оценена с применением тестов и методик, известных в данной области техники. Например, в данной области техники общеизвестными являются количественная оценка почечной функции и параметров почечной дисфункции. Примеры тестов для определения почечной функции/дисфункции включают тесты на уровни креатинина сыворотки; скорость клиренса креатинина; скорость клиренса цистатина С, 24-часовой клиренс креатинина в моче, 24-часовую секрецию белка в мочевой тракт; скорость клубочковой фильтрации (GFR); отношение альбумин/креатинин в моче (ACR); скорость экскреции альбумина (AER) и ренальную биопсию.

Количественная оценка панкреатической функции и параметров панкреатической дисфункции или недостаточности также общеизвестна в данной области техники. Примеры тестов для определения панкреатической функции/дисфункции включают оценку панкреатических функций по биологическим и/или физиологическим параметрам, например оценку размера, активности роста и/или секреторной активности островков Лангерганса, размера, активности роста и/или секреторной активности бета-клеток, секреции и циркулирующих уровней инсулина в крови, уровней глюкозы в крови, визуализацию поджелудочной железы и биопсию поджелудочной железы, исследования усвоения глюкозы с применением орального глюкозотолерантного теста, оценку цитокиновых профилей, анализ газов крови, степени перфузии органов кровью и ангиогенеза в тканях.

Дополнительные известные в данной области техники тесты для лечения диабета и связанных с диабетом состояний также предусмотрены настоящим изобретением.

Оценка лечения ожирения и расстройств пищевого поведения.

При лечении ожирения необходимо, чтобы масса тела и/или жира у субъекта снижалась. Под снижением массы тела подразумевается, что указанный субъект теряет часть его/ее общей массы тела на протяжении курса лечения (при этом указанный курс лечения может занимать дни, недели, месяцы или годы). Как вариант, снижение массы тела может определяться как уменьшение доли жировой массы относительно нежировой массы (другими словами, указанный субъект теряет жировую массу, но нежировая масса сохраняется или прибавляется, необязательно на фоне соответствующего снижения общей массы тела). Эффективный объем лечения лигандом хемосенсорного рецептора, вводимого согласно этому варианту реализации, представляет собой объем, эффективный для снижения массы тела субъекта на протяжении курса указанного лечения или, альтернативно, объем, эффективный для снижения процента жировой массы у субъекта на протяжении курса лечения. Согласно определенным вариантам реализации масса тела субъекта снижается, на протяжении курса лечения, по меньшей мере примерно на 1%, по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, или по меньшей мере примерно на 20%. Как вариант, процент жировой массы субъекта снижается на протяжении курса лечения по меньшей мере на 1%, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20% или по меньшей мере на 25%.

Общая масса тела и содержание жира могут быть измерены при окончании периода диеты. Для

крысы часто используют способ определения общего содержания жира, заключающийся в извлечении хирургическим путем и взвешивании ретроперитонеального жирового тела, жировой ткани, расположенной в ретроперитонеальном пространстве, области между задней стенкой живота и задней париетальной брюшиной. Считается, что масса жирового тела прямо связана с процентом содержания жира в организме животного. Так как взаимосвязь между массой тела и содержанием жира в организме крысы является линейной, животные с ожирением имеют соответственно более высокий процент содержания жира в организме и массу ретроперитонеального жирового тела. Согласно вариантам реализации, в которых предложены способы лечения, снижения или предотвращения тяги к пище у субъекта, тяга к пище может быть измерена с использованием опросника из известных в данной области техники, либо созданного исследователем тяги к пище. Такой опросник предпочтительно позволяет расположить степень тяги к пище на количественной шкале, при этом субъект отмечает 0, если у него отсутствует тяга к пище, и отмечает (при шкале с отметками от 1 до 10) 10, если у него имеется сильная тяга к пище. Указанный опросник предпочтительно также включает вопросы для определения того, к каким типам пищи у указанного субъекта имеется стремление.

Компульсивное переедание может быть определено или оценено с применением опросника и шкалы для оценки компульсивного переедания (BES). Тяжесть компульсивного переедания можно подразделить на три категории (слабая, умеренная и сильная) на основании общего балла BES (вычисленного суммированием баллов по каждому индивидуальному пункту). Соответственно, предложены способы уменьшения балла BES у субъекта, включающие лечение нуждающегося в этом субъекта введением лиганда хемосенсорного рецептора в количестве, эффективном для уменьшения балла BES у указанного субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации лечение введением лиганда хемосенсорного рецептора изменяет категорию BES у указанного субъекта, например, с сильной до умеренной, с сильной до слабой, или с умеренной до слабой.

Оценка гормонального профиля пациента до лечения.

Согласно некоторым вариантам реализации проводят предварительную оценку экспрессии метаболитических гормонов у пациентов с применением описанных в настоящем изобретении способов. Лечение индивидуума может быть, таким образом, направлено на его или ее специфические потребности. Согласно вариантам реализации предварительно оценивают гормональный профиль пациента и, в зависимости от изменений, которых хочет добиться врач, вводят определенную комбинацию лигандов хемосенсорных рецепторов/метаболитов. Процесс оценки может быть повторен, и лечение может быть соответствующим образом скорректировано в любое время на протяжении или после лечения.

Определения

Термин "хемосенсорный рецептор" в настоящем изобретении включает, например, рецепторы, связанные с G-белками (GPCR), которые экспрессируются в желудочно-кишечном тракте субъекта. Хемосенсорные рецепторы включают семейство вкусовых рецепторов, и далее подразделяются в соответствии с их вкусовыми свойствами. Они включают рецепторы сладкого вкуса, рецепторы умами (также известные как рецепторы "вкусной пищи"), рецепторы горького вкуса, рецепторы жиров, рецепторы желчных кислот, рецепторы соленого вкуса и рецепторы кислого вкуса. Хемосенсорный рецептор может представлять собой любой рецептор, связанный с хемосенсорным восприятием или запускаемой хемосенсорным лигандом передачей сигнала, например, через вкусовые рецепторы или рецепторы, связанные с ощущением вкуса, присутствующие во вкусовой почке, желудочно-кишечном тракте и т.п.

Типовые хемосенсорные рецепторы включают рецепторы T1R (например, T1R1, T1R2, T1R3), T2R, рецепторы жиров, рецепторы желчных кислот, рецепторы сладкого вкуса, рецепторы соленого вкуса, их варианты, аллели, мутанты, ортологи и гибриды, которые специфически связываются с лигандами и/или отвечают на лиганды сладкого вкуса, вкуса умами, горького вкуса, желчных кислот, кислого вкуса, соленого вкуса, жиров, или любые другие связанные с хемосенсорами лиганды, включая активаторы, ингибиторы и усилители. Хемосенсорные рецепторы также включают вкусовые рецепторы, экспрессируемые у людей или других млекопитающих (межвидовые гомологи), например, в клетках, связанных со вкусом и/или в части системы ЖКТ, в том числе без каких-либо ограничений в пищевом тракте, желудке, кишечнике (тонком и толстом), толстой кишке, печени, желчевыводящих путях, поджелудочной железе, желчном пузыре и т.п. Также полипептиды T1R включают гибридные последовательности, получаемые из фрагментов конкретного полипептида T1R, такого как T1R1, T1R2 или T1R3 различных видов, или с помощью комбинирования фрагментов различных T1R, в том случае, если такие гибридные последовательности T1R комбинируют для получения функционального рецептора сладкого вкуса или вкуса умами. Например, гибридные T1R могут включать экстраклеточную область одного T1R, т.е. T1R1 или T1R2, и трансмембранную область другого T1R либо T1R1 или T1R2.

С топологической точки зрения определенные хемосенсорные GPCR содержат "N-концевой домен"; "экстраклеточные домены", "трансмембранный домен", содержащий семь трансмембранных областей, соответствующие цитоплазматические и экстраклеточные петли, "цитоплазматические участки" и "С-концевую область" (см., например, Hoop et al., Cell, 96:541-51 (1999); Bucket al., Cell, 65:175-87 (1991)). Структура указанных областей может быть идентифицирована с применением способов, известных специалистам в данной области техники, таких как программы для анализа последовательностей,

идентифицирующие гидрофобные и гидрофильные домены (см., например, Stryer, Biochemistry, (3rd ed. 1988); см. также любую из интернет-программ для анализа последовательностей, например, на ресурсе dot.imgen.bcm.tmc.edu). Указанные области подходят для получения гибридных белков для *in vitro* тестов согласно настоящему изобретению, например, анализа связывания лигандов.

Термин "экстраклеточные домены", таким образом, относится к доменам хемосенсорных рецепторов, например, полипептидам T1R, выступающим из клеточной мембраны и расположенным на экстраклеточной поверхности клетки. Такие области включают "N-концевой домен", расположенный на экстраклеточной поверхности клетки, а также экстраклеточные петли трансмембранного домена, обращенные к экстраклеточной поверхности клетки, т.е. экстраклеточные петли между трансмембранными областями 2 и 3, трансмембранными областями 4 и 5, и трансмембранными областями 6 и 7. "N-концевой домен" начинается на N-конце и простирается до области возле начала трансмембранной области. Указанные экстраклеточные области подходят для *in vitro* анализа связывания лигандов, и в растворе, и твердофазного. Помимо этого, описанные ниже трансмембранные области могут также быть вовлечены в связывание лигандов, либо в комбинации с экстраклеточной областью, либо по отдельности, и таким образом также подходят для анализа связывания лигандов *in vitro*.

Термин "трансмембранный домен", который включает семь трансмембранных "областей", относится к доменам определенных хемосенсорных рецепторов, например T1R или T2R полипептидам, расположенным внутри плазматической мембраны, и может также включать соответствующие цитоплазматические (внутриклеточные) и экстраклеточные петли, также называемые трансмембранными "областями". Термин "цитоплазматические домены" относится к доменам хемосенсорных рецепторов, например белкам T1R или T2R, обращенным внутрь клетки, например "С-концевому домену" и внутриклеточным петлям трансмембранного домена, например внутриклеточным петлям между трансмембранными областями 1 и 2, трансмембранными областями 3 и 4, и трансмембранными областями 5 и 6. Термин "С-концевой домен" относится к области, которая простирается от конца последней трансмембранной области до С-конца указанного белка и расположена, как правило, в цитоплазме. Термин "7-трансмембранный рецептор" включает полипептиды, принадлежащие к суперсемейству трансмембранных белков, содержащих семь участков, проходящих через плазматическую мембрану семь раз (таким образом, указанные семь участков называются "трансмембранными" или "ТМ"-доменами, ТМ I-ТМ VII).

Термины "желудочно-кишечный тракт" и "пищеварительный тракт" в настоящем изобретении относятся к желудку и кишечнику. "Тонкий" кишечник или "верхние отделы" кишечника включают двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку, а "толстый" кишечник или "нижние отделы" кишечника включают слепую кишку, толстую кишку и прямую кишку.

"Активность" или "функциональные эффекты" в контексте описанных лигандов и тестов для проверки соединений, которые модулируют хемосенсорный рецептор, например, усиливают опосредуемую членом семейства хемосенсорных рецепторов передачу сигнала, например, функциональные эффекты или активность рецептора сладкого вкуса, умами, горького вкуса, жиров, желчных кислот, кислого или соленого вкуса, включает определение любого параметра, который находится под опосредованным или непосредственным влиянием конкретного хемосенсорного рецептора; включая, без каких-либо ограничений, связывание лигандов, изменения потока ионов, мембранного потенциала, электротока, транскрипции, связывания G-белков, фосфорилирования или дефосфорилирования GPCR, передачи сигнала, взаимодействий рецептор-лиганд, концентраций вторичных мессенджеров (например, цАМФ, цГМФ, IP3 или внутриклеточного Ca²⁺), *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*, а также включая другие физиологические эффекты, такие как возрастание или сокращение высвобождения нейротрансмиттера или гормона и измерение подчиненных физиологических эффектов такого высвобождения.

Термин "определение функционального эффекта" или "активности" рецептора означает анализ соединения, которое повышает или снижает показатель, который находится под опосредованным или непосредственным влиянием хемосенсорного рецептора, например, функциональные, физические и химические эффекты. Такие параметры также включают секрецию гормонов, таких как ГИП, ГПП-1, ГПП-2, окситомодулина, инсулина, глюкагона, инсулина, пептида С, пептида YY и ХЦК. Такие функциональные эффекты могут быть оценены любыми способами, известными специалистам в данной области техники, например по изменениям спектроскопических характеристик (например, флуоресценции, поглощения, рефракционного индекса), гидродинамических (например, формы) и хроматографических свойств, или растворимости; с применением метода локальной фиксации потенциала, потенциалочувствительных красителей, фиксации тока на целой клетке, радиоизотопных методов, индуцируемых маркеров, экспрессии гена хемосенсорных рецепторов ооцитов, например T1R; экспрессии хемосенсорных рецепторов клеток культуры тканей, например, T1R; транскрипционной активации генов хемосенсорных рецепторов, например, T1R; анализа связывания лигандов; изменений вольтажа, мембранного потенциала и проводимости; анализа потока ионов; изменений, касающихся внутриклеточных вторичных мессенджеров, таких как цАМФ, цГМФ и инозитолтрифосфат (IP3); изменений внутриклеточных уровней кальция; высвобождения нейротрансмиттеров и т.п. Также сюда включены тесты для определения увеличения или уменьшения секреции и/или активности гормонов или нейротрансмиттеров. Изменения сек-

реции и/или активности гормонов или нейротрансмиттеров могут также определяться непрямо по физиологическим эффектам, вызванным изменениями в секреции гормона или нейротрансмиттера. Функциональные и физические параметры, которые могут применяться для определения функционального эффекта или активности рецептора включают, не ограничиваясь перечисленными, подавление аппетита и потерю веса. Лиганды хемосенсорных рецепторов включают метаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов, которые могут метаболизироваться в качестве источника энергии, например, пищевые продукты или метаболиты, а также неметаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов, которые не метаболизируются в качестве источника энергии, например, вкусовые агенты. Термин "неметаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов" в контексте настоящего изобретения включает лиганды хемосенсорных рецепторов, которые метаболизируются в незначительной степени, но не метаболизируются в существенной степени; т.е. неметаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов включают лиганды, которые обладают несущественной калорийностью. Лиганды хемосенсорных рецепторов включают агонисты, антагонисты, модификаторы и усилители, а также другие соединения, которые модулируют хемосенсорные рецепторы. Многие известные в данной области техники лиганды хемосенсорных рецепторов были описаны в литературе.

Термин "вкусовые агенты" в настоящем изобретении относится к любому лиганду, который обеспечивает ощущение запаха или вкуса у субъекта, включая сладкий, кислый, соленый, горький, умами и др. Также вкусовые агенты обычно являются неметаболизируемыми в том смысле, что имеют пренебрежимо малую калорийность.

Термин "метаболиты" в настоящем изобретении означает метаболизируемые лиганды хемосенсорных рецепторов, такие как, например, глюкоза, соли глутамата, жирные кислоты и желчные кислоты. Согласно определенным аспектам метаболиты могут быть получены из пищевых продуктов. Метаболиты могут вводиться как часть композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов или по отдельности.

Антагонисты/ингибиторы представляют собой соединения, которые, например, связываются, частично или полностью блокируют стимуляцию, уменьшают, предотвращают, замедляют активацию, инактивируют, десенситизируют или понижающе регулируют хемосенсорный рецептор и/или передачу вкусового сигнала. Агонисты/активаторы представляют собой соединения, которые, например, связываются, стимулируют, увеличивают, открывают, активируют, способствуют, усиливают активацию, сенситизируют или повышающе регулируют передачу сигнала хемосенсорного рецептора.

Модификаторы включают соединения, которые, например, видоизменяют, прямо или опосредованно, активность рецептора или взаимодействие рецептора с его лигандами, например лиганды рецепторов, и опционально связываются или взаимодействуют с активаторами или ингибиторами; G-белками; киназами (например, гомологами родопсинкиназы и киназами бета-адренергического рецептора, которые вовлечены в деактивацию и десенситизацию рецептора); и блокаторы, также деактивирующие и десенситизирующие рецепторы. Модификаторы включают генетически модифицированные версии хемосенсорных рецепторов, например члены семейства T1R, например, с модифицированной активностью, а также встречающиеся в природе и синтетические лиганды, антагонисты, агонисты, малые химические молекулы и т.п. Согласно настоящему изобретению они включают, без каких-либо ограничений, лиганды рецептора сладкого вкуса, лиганды рецептора умами, лиганды рецептора горького вкуса, лиганды рецепторов жирных кислот, лиганды рецептора желчи, (агонисты или антагонисты). Модификаторы также включают соединения, которые аллостерически связываются с рецептором и изменяют активность рецептора. Модификаторы также включают усилители. В зависимости от структуры, функциональных характеристик и характеристик активности, модификаторы способны усиливать, потенцировать, индуцировать и/или блокировать физиологическую активность других лигандов хемосенсорных рецепторов.

Усилители согласно настоящему изобретению представляют собой тип модификатора и относятся к лигандам хемосенсорных рецепторов, которые усиливают, потенцируют или многократно увеличивают эффект другого лиганда хемосенсорного рецептора. Например, усилитель рецептора сладкого вкуса может увеличивать или многократно усиливать сладость композиции лиганда(ов) хемосенсорных рецепторов при применении в комбинации с лигандом рецептора сладкого вкуса (например, подсластителем, таким как сахароза, фруктоза, глюкоза, сахарин, аспартам, сукралоза и т.п.). Усилитель рецептора сладкого вкуса может иметь или может не иметь сладкого вкуса в некоторых комбинациях при применении в отсутствие лиганда рецептора сладкого вкуса, при этом усиление рецептора сладкого вкуса происходит, когда указанный усилитель рецептора сладкого вкуса применяют в комбинации с другим лигандом рецептора сладкого вкуса, в результате чего итоговая степень сладости, ощущаемая субъектом, выше аддитивного эффекта, обусловленного собственной сладостью усилителя рецептора сладкого вкуса (если она есть) и сладостью, обусловленной присутствием лиганда рецептора сладкого вкуса. "Лечить" или "лечение" любого состояния, заболевания или расстройства относится, согласно некоторым вариантам реализации, к облегчению заболевания или расстройства (т.е. остановке либо замедлению развития заболевания или по меньшей мере одного его клинических симптомов). Согласно другим вариантам реализации термин "лечить" или "лечение" относится к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть незаметным для пациента. Согласно дальнейшим вариантам реализации термин "лечить" или "лечение" относится к подавлению заболевания или расстройства физически (например, к

стабилизации различимого симптома) или физиологически, (например, стабилизация физического параметра) либо и к тому, и другому. Согласно дальнейшим вариантам реализации "лечить" или "лечение" относится к предотвращению или задержке начала указанного заболевания или расстройства.

Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" означает количество композиции, соединения, объема терапии или курса лечения, которое(ый), при введении индивидууму для лечения расстройства или заболевания, достаточное для эффекта такого лечения на указанное расстройство или заболевание. Указанное "терапевтически эффективное количество" варьирует в зависимости от композиции, соединения, терапии, курса лечения, расстройства или заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и т.п. индивидуума, лечение которого будет проводиться. В тех случаях, когда описанные в настоящем изобретении соединения (например, соединения с формулами (I)-(XXVII), а также другие соединения с описанной химической структурой), включают один или более хиральный центр, стереохимически такие хиральные центры могут независимым образом быть представлены R- или S- конфигурацией или смесью указанных двух конфигураций. Указанные хиральные центры могут далее подразделяться на R или S, или R, S, или d, D, l, L или d, l, D, L.

Соответственно, амидные соединения согласно настоящему изобретению, в тех случаях, когда они могут находиться в оптически активной форме, могут быть представлены рацемической смесью энантиомеров или в виде либо отдельных энантиомеров, в существенной степени выделенных и очищенных, либо в виде смеси, содержащей указанные энантиомеры в любых пропорциях.

"Алкил" означает линейный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, включающий от одного до шести атомов углерода, или разветвленный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, включающий от трех до шести атомов углерода, например, метил, этил, пропил, 2-пропил, бутыл (включая все изомерные формы), пентил (включая все изомерные формы), и т.п. "Me" означает метил, "Et" означает этил, и "iPr" означает изопропил.

"Арил" означает моновалентный моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал, включающий от 6 до 10 атомов в кольце, например фенил или нафтил.

"Алкиларил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой арил согласно приведенному выше определению.

"Циклоалкил" означает циклический насыщенный или частично насыщенный моновалентный углеводородный радикал (или алициклический радикал), включающий от трех до десяти атомов углерода, где один или два атома углерода могут быть замещены оксогруппой, например адмантанилом, циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, циклогексенилом, инданолом и т.п.

"Алкилциклоалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой циклоалкил согласно приведенному выше определению; например циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилэтил или циклогексилметил и т.п.

"Гетероцикл" или "гетероциклоалкил" означает насыщенную или ненасыщенную моновалентную моноциклическую группу, включающую от 4 до 8 атомов в кольце, где один или два атома в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O, или S(O)_n, где n представляет собой целое число от 0 до 2, а остальные атомы в кольце представляют собой C. Указанное гетероциклическое кольцо необязательно слито с (одним) арильным или гетероарильным кольцом согласно приведенному в настоящем изобретении определению при условии, что арильное и гетероарильное кольца являются моноциклическими. Гетероциклическое кольцо, слитое с моноциклическим арильным или гетероарильным кольцом, также называется в настоящем изобретении "бициклическим гетероциклическим" кольцом. Кроме того, один или два кольцевых атома углерода в гетероциклическом кольце могут быть необязательно замещены -СО-группой. Более конкретно, термин "гетероцикл" включает, не ограничиваясь перечисленными, пирролидино-, пиперидино-, гомопиперидино-, 2-оксопирролидинил, 2-оксопиперидинил, морфолино-, пиперазино-, тетрагидропиранил, тиоморфолиногруппу и т.п. Если гетероциклическое кольцо ненасыщенное, оно может содержать одну или две двойные связи в кольце при условии, что кольцо не ароматическое. Если гетероциклическая группа содержит по меньшей мере один атом азота, она также называется в настоящем изобретении гетероциклоаминогруппой и представляет собой подвид гетероциклической группы. Если гетероциклическая группа представляет собой насыщенное кольцо и она не слита с арильным или гетероарильным кольцом согласно описанию выше, она также называется в настоящем изобретении насыщенной моноциклической гетероциклической группой.

"Алкилгетероциклоалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой гетероциклическое кольцо согласно приведенному выше определению, например тетрагидрофуранилметил, пиперазинилметил, морфолинилэтил и т.п.

"Гетероарил" означает моновалентный моноциклический или бициклический ароматический радикал с 5-10 атомами в кольце, отличающийся тем, что один или более, предпочтительно один, два или три атома в кольце представляет(ют) собой гетероатом(ы), выбранный(е) из N, O или S, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Типовые примеры включают, не ограничиваясь перечисленными, пирролил, тиенил, тиазолил, имидазолил, фуранил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, бензотриазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, пиридилил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, тетразолил и т.п. "Гетероалкил" означает алкильный ради-

кал, один, два или три углерода в алкильной цепи которого замещены -O-, N(H, -алкилом или замещенным алкилом), S, SO, SO₂, Si или CO.

"Оксо" или "карбонил" означает =(O)-группу или C=O-группу соответственно.

Термин "замещенный" означает, что исходная группа замещена одной или более дополнительной группой(ами), индивидуально и независимо выбранными из описанных в настоящем изобретении групп. Согласно некоторым вариантам реализации необязательный заместитель выбран из оксо, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, алкила (включая алкилы с линейной цепью, с разветвленной цепью и/или ненасыщенные), замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, фторалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкокси, фторалкокси, -S-алкила, -S(=O)₂алкила, -C(=O)NH-((замещенного или незамещенного алкила) или (замещенного или незамещенного фенила)), -C(=O)N(H или алкил)₂, -OC(=O)N-((замещенного или незамещенного алкила)₂, -NHC(=O)NH-((замещенного или незамещенного алкила) или (замещенного или незамещенного фенила)), -NHC(=O)алкила, -N-(замещенного или незамещенного алкила)C(=O)(замещенного или незамещенного алкила), NHC(=O)O-(замещенного или незамещенного алкила), -C(OH)(замещенного или незамещенного алкила)₂ и -C(NH₂)-(замещенного или незамещенного алкила)₂. Согласно некоторым вариантам реализации, к примеру, необязательный заместитель выбран из оксо, фторо-, хлоро-, бромо-, йодо-, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -S(=O)₂-CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH и т.п. Согласно некоторым вариантам реализации замещенные группы замещены одной, двумя или тремя перечисленными группами. Согласно некоторым вариантам реализации замещенные группы замещены одной или двумя перечисленными группами. Согласно некоторым вариантам реализации замещенные группы замещены одной из перечисленных групп.

Также, если не указано иное, формула, химические связи в которой обозначены исключительно сплошными, не волнистыми и не пунктирными линиями, охватывает все возможные изомеры, например все энантимеры и диастереомеры, и смесь изомеров, такую как рацемические или скалемические смеси.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение-лиганд хемосенсорного рецептора (например, соединения с формулами (I)-(XXVII), а также другие соединения с описанной химической структурой) присутствует в композиции в виде соли. Согласно некоторым вариантам реализации соли получают в результате реакции соединения-лиганда хемосенсорного рецептора с кислотами. Согласно некоторым другим вариантам реализации фармацевтически приемлемые соли получают в результате реакции соединения-лиганда хемосенсорного рецептора с основанием. Согласно другим вариантам реализации при получении описанных в настоящем изобретении композиций применяют терапевтические агенты в виде не содержащих кислот или не содержащих оснований форм. Указанные типы солей, включают, не ограничиваясь перечисленными, (1) соли присоединения кислоты, образующиеся при реакции соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой: неорганической кислотой, такой как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота, и т.п.; или с органической кислотой, такой как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, трифторуксусная кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензенсульфоновая кислота, толуенсульфоновая кислота, 2-нафталенсульфоновая кислота, 4-метилбидило[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метилен-бис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третбутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, бутановая кислота, фенилуксусная кислота, фенилбутановая кислота, вальпроевая кислота, и т.п.; (2) соли, образующиеся при замещении кислотного протона, присутствующего в родительском соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла (например, лития, натрия, калия), ионом щелочно-земельного металла (например, магния или кальция), или ионом алюминия. В некоторых случаях проводят реакцию описанных в настоящем изобретении соединений-лигандов хемосенсорных рецепторов с органическим основанием, например, не ограничиваясь перечисленными, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис-(гидроксиметил)метиламин. В других случаях описанные в настоящем изобретении соединения-лиганды хемосенсорных рецепторов образуют соли с аминокислотами, такими как, не ограничиваясь перечисленными, аргинин, лизин и т.п. Приемлемые неорганические основания, применяемые для получения солей с соединениями, содержащими кислотный протон, включают, не ограничиваясь перечисленными, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п.

Термин "аминокислота" включает любую из 20 природных аминокислот или D-форму любой из природных аминокислот. Кроме того, термин "аминокислота" также включает другие не встречающиеся

в природе аминокислоты, помимо D-аминокислот, функционально эквивалентные природным аминокислотам. Такие не встречающиеся в природе аминокислоты включают, например, норлейцин ("Nle"), норвалин ("Nva"), L- или D-нафталанин, орнитин ("Orn"), гомоаргинин (homoArg) и другие общеизвестные в области техники, касающейся пептидов, такие как описанные в источниках M. Bodanzky, "Principles of Peptide Synthesis", 1st and 2nd Revised Ed., Springer-Verlag, New York, N.Y. 1984 и 1993, и Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", 2nd Ed., Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки. Аминокислоты и аналоги аминокислот могут быть приобретены у коммерческих поставщиков (Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) или синтезированы с применением известных в данной области техники способов.

Варианты реализации описанных в настоящем изобретении соединений (например, соединений с формулами I-XIV и т.п.) включают и другие формы указанных соединений, такие как фармацевтически приемлемые соли, сольваты (в том числе гидраты), аморфная фаза, частично кристаллические и кристаллические формы (в том числе все полиморфы), пролекарства, метаболиты, N-оксиды, меченные изотопами, эпимеры, чистые эпимеры, смеси эпимеров, энантиомеры, включая, но не ограничиваясь перечисленными, одиночные энантиомеры и энантиомерные диастереомеры, мезосоединения, стереоизомеры, рацемические смеси и смеси диастереомеров. Описанные в настоящем изобретении соединения с одной или двумя двойными связями включают цис/транс-изомеры, E/Z изомеры и геометрические изомеры. Описанные в настоящем изобретении соединения могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образующихся либо при замещении присутствующего в исходном соединении кислотного протона ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо при сочетании с органическим основанием. Кроме того, солевые формы описанных соединений могут быть получены с использованием солей исходных или промежуточных материалов.

Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем изобретении соединения-лиганды хемосенсорного рецептора включают растворенные формы или кристаллические формы, в частности, сольваты или полиморфы. Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и могут быть получены во время процесса кристаллизации при добавлении фармацевтически приемлемых растворителей, таких как вода, этанол и т.п. В том случае, если растворитель представляет собой воду, образуются гидраты, а в том случае, если растворитель представляет собой спирт, образуются алкоголяты.

Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем изобретении соединения-лиганды хемосенсорных рецепторов содержат один или более стереоцентр, и каждый центр существует независимо либо в R-конфигурации, либо в S-конфигурации.

Предложенные соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их подходящие смеси.

Согласно некоторым вариантам реализации участки соединений-лигандов хемосенсорных рецепторов, описанных в настоящем документе, способны вступать в различные метаболические реакции. Соответственно, введение подходящих заместителей в области метаболических реакций будет снижать, минимизировать или полностью подавлять работу метаболических путей. Согласно конкретным вариантам реализации подходящий заместитель для снижения или подавления способности ароматического кольца вступать в метаболические реакции представляет собой исключительно в качестве примера галоген, дейтерий или алкильную группу.

Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем изобретении соединения-лиганды хемосенсорных рецепторов являются изотопно мечеными, т.е. идентичными соответствующим различным формулам и структурам, приведенным в настоящем документе, за исключением того, что один или более атом замещен атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающейся(го)ся в природе. Согласно некоторым вариантам реализации один или более атом водорода замещен дейтерием. Согласно некоторым вариантам реализации метаболически активные участки соединений, описанных в настоящем документе, дейтерированы. Согласно некоторым вариантам реализации замещение дейтерием обеспечивает определенные терапевтические преимущества за счет большей метаболической стабильности, в частности, например, увеличивает время полураспада *in vivo* или позволяет применять меньшие дозировки.

Специалист в данной области техники может подобрать все описанные группы и их заместители так, чтобы обеспечить стабильность фрагментов и соединений.

Синтез соединений.

Описанные в настоящем изобретении соединения могут быть синтезированы с применением стандартных методик синтеза, известных специалистам в данной области техники, или с применением комбинации способов, известных в данной области техники и способов, описанных в настоящем документе. Кроме того, растворители, температура и другие приведенные в настоящем документе условия реакций могут варьировать в соответствии с практическими знаниями и опытом специалистов в данной области техники. Исходный материал для синтеза описанных в настоящем изобретении соединений может быть получен из коммерческих источников, например Aldrich Chemical Co (Милуоки, Висконсин), фирмы

Sigma Chemical Co (Сент-Луис, Миссури), или же исходные материалы могут быть синтезированы. Описанные в настоящем документе соединения и другие родственные соединения с различными заместителями могут быть синтезированы с применением методик и материалов, известных специалистам в данной области техники, таких как описанные, например, в источниках March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY ("Современная органическая химия"), 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), и Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS ("Защитные группы в органическом синтезе"), 3rd Ed., (Wiley 1999) (которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылок). Общие способы получения соединений согласно описанию в настоящем изобретении могут быть разработаны на основе известных реакций в данной области техники, и указанные реакции могут быть модифицированы с применением подходящих реагентов и условий, как будет очевидно специалисту в данной области техники, для введения различных фрагментов, приведенных в формулах согласно настоящему описанию.

Дополнительные способы и схемы синтеза описанных в настоящем изобретении соединений можно найти в заявке на патент США серийный № 12/593479 (опубликованной как US 2010/0130498); заявке на патент США серийный № 12/593398 (опубликованной как US 2010/0184796); патенте США № 7829299; заявке на патент США серийный № 11/578013 (опубликованной как US 2010/0056621); патенте США № 7416867; заявке на патент США серийный № 11/455693 (опубликованной как US 2007/0037212); заявке на патент США серийный № 13/059730 (опубликованной как US 2011/0143376), заявке на патент США серийный № 12/996670 (опубликованной как US 2011/0311991), патенте США № 7811788; заявке на патент США серийный № 11/182942 (опубликованной как US 2006/0019346); заявке на патент США серийный № 12/993542 (опубликованной как US 2011/0086138), заявке на патент США серийный № 12/373235 (опубликованной как US 2010/0055209); заявке на международный патент № PCT/IL2007/000454 (опубликованной как WO 2007/116404); заявке на патент США серийный № 10/472056 (опубликованной как US 2004/0138189); патентах США № 5891919 и 6376657; заявке на патент США серийный № 11/554982 (опубликованной как US 2007/0104805); заявке на патент США серийный № 11/926745 (опубликованной как US 2008/0108604); заявке на международный патент № PCT/CA2009/001688 (опубликованной как WO 2010/060198); заявке на патент США серийный № 12/735557 (опубликованной как US 2010/0330205); заявке на международный патент № PCT/CA2007/001066 (опубликованной как WO 2008/000063); заявке на патент США серийный № 11/438204 (опубликованной как US 2006/0269617); заявке на патент США серийный № 10/563713 (опубликованной как US 2006/0172020); заявке на патент США серийный № 10/902352 (опубликованной как US 2006/0024335); заявке на патент США серийный № 10/538038 (опубликованной как US 2006/0275765), заявке на патент США серийный № 11/555617 (опубликованной как US 2008/0187936); заявке на патент США серийный № 12/739264 (опубликованной как US 2010/0316736); заявке на патент США серийный № 12/215609 (опубликованной как US 2009/0042813); заявке на патент США серийный № 11/893088 (опубликованной как US 2008/0050499); патенте США № 7807204; заявке на патент США серийный № 11/811166 (опубликованной как US 2008/0003268); патенте США № 6376657; заявке на международный патент № PCT/US2011/041183 (опубликованной как WO 2011/163183); заявке на международный патент № PCT/EP2011/059814 (опубликованной как WO 2011/157692); заявке на патент США серийный № 12/790292 (опубликованной как US2011/0293753); заявке на международный патент № PCT/JP2009/071700 (опубликованной как WO 2010/076879); заявке на патент США серийный № 13/032530 (опубликованной как US2011/0217394); заявке на международный патент № PCT/EP2011/000110 (опубликованной как WO 2011/085979); заявке на международный патент № PCT/US2010/058467 (опубликованной как WO 2011/068814); заявке на патент США серийный № 13/060996 (опубликованной как US 2011/0152361); заявке на патент США серийный № 12/09253 (опубликованной как US 2011/0124609); заявке на патент США серийный № 12/687962 (опубликованной как US 2011/0119499); и заявке на международный патент № PCT/EP2010/004623 (опубликованной как WO 2011/012298); содержание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылок.

Примеры

Пример 1.

Пример 1а. Введение крысам с диабетом в верхние отделы ЖКТ одного лиганда хемосенсорного рецептора.

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Одиночный лиганд хемосенсорного рецептора (например, сладкого вкуса) может быть проанализирован в отношении лечения диабета с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лиганда хемосенсорного рецептора (например, сукралозы) для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов

инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, установленную в двенадцатиперстную кишку через рот животным под легкой анестезией.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Указанный экспериментальный протокол реализовывали для пяти типов лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, жиров, горького вкуса и желчных кислот) в соответствии с приведенным выше протоколом. Использовали следующие типовые лиганды и соответствующие диапазоны дозировок:

сукралоза: 0,01-100 мг/кг,

МГН: 0,01-100 мг/кг,

эмульсия жирных кислот: 10% раствор со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин,

хинин: 0,01-100 мг/кг,

хенодезоксихолевая кислота (ХДХ): 1-50 мМ раствор со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.

Пример 1b. Как вариант, лиганд хемосенсорного рецептора, если он не метаболизировался, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 1с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 2.

Пример 2a. Введение в нижние отделы ЖКТ крыс с диабетом одного лиганда хемосенсорного рецептора.

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Одиночный лиганд хемосенсорного рецептора (например, сладкого вкуса) может быть проанализирован в отношении лечения диабета с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лиганда хемосенсорного рецептора (например, сукралозы) для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой, и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, устанавливаемую животным под легкой анестезией и проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляци-

ей инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общий), ГПП-1 (активный), оксинтомодулин, РУУ (общий), РУУ 3-36, инсулин, глюкагон, С-пептид, грелин, амилин и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Указанный экспериментальный протокол реализовывали для пяти типов лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами, жира, горького вкуса и желчных кислот) в соответствии с приведенным выше протоколом. Использовали следующие типовые лиганды и соответствующие диапазоны дозирования:

сукралоза: 0,01-100 мг/кг,

МГН: 0,01-100 мг/кг,

эмульсия жирных кислот: 10% раствор со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин,

хинин: 0,01-100 мг/кг,

хенодезоксихолевая кислота (ХДХ): 1-50 мМ раствор со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.

Пример 2b. Как вариант, лиганд хемосенсорного рецептора, если он не метаболизировался, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 2с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и уругуанилин.

Пример 3.

Пример 3а. Введение в верхние отделы ЖКТ крысам с диабетом двух лигандов хемосенсорного рецептора.

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Два лиганда хемосенсорных рецепторов могут быть проанализированы в отношении лечения диабета с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов хемосенсорных рецепторов для лечения диабета и надлежащей обработки контроля (отдельно один лиганд, отдельно солевой раствор). Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (возрастающую дозу одного лиганда и постоянные дозы другого лиганда). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, установленную в двенадцатиперстную кишку через рот животным под легкой анестезией.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Указанный экспериментальный протокол выполняли для комбинаций двух лигандов хемосенсорного рецептора, включая типы лигандов хемосенсорных рецепторов сладкого вкуса, умами, жиров, горького вкуса и желчных кислот в соответствии с приведенным выше протоколом. Использовали следующие

типовые лиганды и соответствующие диапазоны дозировок:

сукралоза: 0,01-100 мг/кг,

МГН: 0,01-100 мг/кг,

эмульсия жирных кислот: 10% раствор со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин,

хинин: 0,01-100 мг/кг,

хенодезоксихолевая кислота (ХДХ): 1-50 мМ раствор со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.

Пример 3b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 3с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 4.

Пример 4a. Введение двух лигандов хемосенсорных рецепторов в нижние отделы ЖКТ крысам с диабетом.

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Два лиганда хемосенсорных рецепторов могут быть проанализированы в отношении лечения диабета с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения двух лигандов хемосенсорного рецептора для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки. Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, устанавливаемую животным под легкой анестезией и проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Экспериментальный протокол реализовывали для комбинаций двух лигандов хемосенсорного рецептора, включая типы лигандов хемосенсорных рецепторов сладкого вкуса, умами, жиров, горького вкуса и желчных кислот, в соответствии с приведенным выше протоколом. Использовали следующие типовые лиганды и соответствующие диапазоны дозировок:

сукралоза: 0,01-100 мг/кг,

МГН: 0,01-100 мг/кг,

эмульсия жирных кислот: 10% раствор со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин,

хинин: 0,01-100 мг/кг,

хенодезоксихолевая кислота (ХДХ): 1-50 мМ раствор со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.

Пример 4b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 4с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 5.

Пример 5а. Введение в верхние отделы ЖКТ крысам с диабетом трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами и жиров).

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, жиров) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов сукралозы, моноглутамата натрия (МГН) и эмульсии жирных кислот для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, установленную в двенадцатиперстную кишку через рот животным под легкой анестезией.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 5б. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 5с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 6.

Пример 6а. Введение трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами, жиров) в нижние отделы ЖКТ крысам с диабетом.

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, жиров) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, моноглутамата натрия (МГН) и эмульсии жирных кислот. Животных распределяли по группам в

соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, устанавливаемую животным под легкой анестезией и проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общий), ГПП-1 (активный), оксинтомодулин, РУУ (общий), РУУ 3-36, инсулин, глюкагон, С-пептид, амилин, грелин и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 6b. Как вариант, лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 6c. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и уругуанилин.

Пример 7.

Пример 7a. Введение в верхние отделы ЖКТ крысам с диабетом трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами, горького вкуса).

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов сукралозы, моноглутамата натрия (МГН) и хинина для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, установленную в двенадцатиперстную кишку через рот животным под легкой анестезией.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по мень-

шей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 7b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 7с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 8.

Пример 8a. Введение в нижние отделы ЖКТ трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами, горького вкуса) крыс с диабетом.

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, моноглутамата натрия (МГН) и хинина для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, устанавливаемую животным под легкой анестезией и проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 8b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 8с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 9.

Пример 9a. Введение трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, жиров и горького вкуса) в верхние отделы ЖКТ крысам с диабетом.

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, жиров и

горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в при-
мере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов сукралоза, эмульсии жирных кислот и хинина для лечения диабета. Для лигандов хинина и жира или жирной кислоты не нужен когнатный метаболит. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, установленную в двенадцатиперстную кишку через рот животным под легкой анестезией.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 9b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 9с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 10.

Пример 10a. Введение трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, жиров и горького вкуса) в нижние отделы ЖКТ крысам с диабетом.

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, жиров и горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в при-
мере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, эмульсии жирных кислот и хинина для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, устанавливаемую животным под легкой анестезией и проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период,

через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 10b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 10c. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 11.

Пример 11a. Введение в верхние отделы ЖКТ четырех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами, жиров и горького вкуса) крыс с диабетом.

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Четыре лиганда хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, МГН, жиров и горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов сукралозы, моноглутамата натрия (МГН), эмульсии жирных кислот и хинина для лечения диабета.

Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, установленную в двенадцатиперстную кишку через рот животным под легкой анестезией.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 11b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнат-

ного метаболита, и наоборот.

Пример 11с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и уругуанилин.

Пример 12.

Пример 12а. Введение четырех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами, жиров и горького вкуса) в нижние отделы ЖКТ крысам с диабетом. Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Четыре лиганда хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, МГН, жиров и горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Крыс с диабетом и крыс Вистар отбирали для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, моноглутамата натрия (МГН), эмульсии жирных кислот и хинина для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, устанавливаемую животным под легкой анестезией и проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки. Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстиляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстиляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 12b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 12с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и уругуанилин.

Пример 13.

Пример 13а. Введение в верхние отделы ЖКТ крысам с диабетом пяти лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, жиров, горького вкуса и желчных кислот).

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Пять лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, МГН, жиров, горького вкуса и желчных кислот) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов сукралозы, моноглутамата натрия

(МГН), эмульсии жирных кислот, хинина и хенодесоксихолевой кислоты (ХДХ) для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 1-50 мМ раствор ХДХ со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, установленную в двенадцатиперстную кишку через рот животным под легкой анестезией.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методов твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 13b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 13c. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 14.

Пример 14a. Введение в нижние отделы ЖКТ крысам с диабетом пяти лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, жиров, горького вкуса и желчных кислот).

Существуют многочисленные стандартные и общепринятые модели на крысах с диабетом для оценки терапии для лечения диабета. Пять лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, МГН, жиров, горького вкуса и желчных кислот) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета (увеличение эффективности по сравнению с одиночными лигандами хемосенсорных рецепторов, синергетические эффекты и т.п.) с применением такой общепринятой модели на крысах с диабетом согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали крыс с диабетом и крыс Вистар для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, моноглутамата натрия (МГН), эмульсии жирных кислот, хинина и хенодесоксихолевой кислоты (ХДХ) для лечения диабета. Животных распределяли по группам в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 1-50 мМ раствор ХДХ со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали указанным животным через силиконовую трубку, устанавливаемую животным под легкой анестезией и проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (10 мг/кг) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляци-

ей инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 14b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанные лиганды могут вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 14с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на стандартных крысах с индуцированным диетой ожирением и на подходящем контроле (здоровых крысах). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 15.

Пример 15а. Введение в верхние отделы ЖКТ одного лиганда хемосенсорного рецептора субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Одиночный лиганд хемосенсорного рецептора (например, сладкого вкуса) может быть проанализирован в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Для введения лиганда хемосенсорного рецептора (например, сукралозы) для лечения диабета отбирали субъектов-людей с диабетом. Люди без диабета включены в качестве контроля. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (например, в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через специальную трубку (например, трубку Райля), установленную в область двенадцатиперстной кишки/тощей кишки. Указанные трубки вводили назогастрально и позволяли достигнуть места назначения за счет перильстатики.

Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (по 100 мг на субъекта) по меньшей мере за 1 ч до инстиляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстиляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстиляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Экспериментальный протокол реализовывали для пяти типов лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, жиров, горького вкуса и желчных кислот) в соответствии с приведенным выше протоколом. Использовали следующие типовые лиганды и соответствующие диапазоны дозировок:

сукралоза: 0,01-100 мг/кг,

МГН: 0,01-100 мг/кг,

эмульсия жирных кислот: 10% раствор со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин,

хинин: 0,01-100 мг/кг,

хенодезоксихолевая кислота (ХДХ): 1-50 мМ раствор со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.

Пример 15b. Как вариант, лиганд хемосенсорного рецептора, если он не метаболизируется, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд мо-

жет вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 15с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 16.

Пример 16а. Введение в нижние отделы ЖКТ одного лиганда хемосенсорного рецептора субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Согласно подробному описанию в примере ниже, может быть проанализирован одиночный лиганд хемосенсорного рецептора (например, сладкого вкуса) в отношении лечения диабета.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лиганда хемосенсорного рецептора (например, сукралозы) для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (например, в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через назогастральную трубку, проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки указанных людей. Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстилляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин-конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться. Экспериментальный протокол реализовывали для пяти типов лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, жиров, горького вкуса и желчных кислот) в соответствии с приведенным выше протоколом. Использовали следующие типовые лиганды и соответствующие диапазоны дозировок:

сукралоза: 0,01-100 мг/кг,

МГН: 0,01-100 мг/кг,

эмульсия жирных кислот: 10% раствор со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин,

хинин: 0,01-100 мг/кг,

хенодезоксихолевая кислота (ХДХ): 1-50 мМ раствор со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.

Пример 16b. Как вариант, лиганд хемосенсорного рецептора, если он не метаболизировался, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 16с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 17.

Пример 17а. Введение в верхние отделы ЖКТ двух лигандов хемосенсорного рецептора субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Два лиганда хемосенсорных рецепторов могут быть проанализированы в отношении лечения диабета

согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки. Лиганды хемосенсорных рецепторов и когнатные метаболиты инстиллировали субъектам через специальную трубку (например, трубку Райля), установленную в область двенадцатиперстной кишки/тощей кишки. Указанные трубки вводили назогастрально и позволяли достигнуть места назначения за счет перильстатики.

Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (по 100 мг на субъекта) по меньшей мере за 1 ч до инстиляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстиляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстиляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РYY (общего), РYY 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РYY (общего), РYY 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Экспериментальный протокол реализовывали для комбинаций двух лигандов хемосенсорного рецептора, включая лиганды хемосенсорных рецепторов сладкого вкуса, умами, жиров, горького вкуса и желчных кислот в соответствии с приведенным выше протоколом. Использовали следующие типовые лиганды и соответствующие диапазоны дозировок:

сукралоза: 0,01-100 мг/кг,

МГН: 0,01-100 мг/кг,

эмульсия жирных кислот: 10% раствор со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин,

хинин: 0,01-100 мг/кг

хенодезоксихолевая кислота (ХДХ): 1-50 мМ раствор со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.

Пример 17b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 17с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 18.

Пример 18a. Введение в нижние отделы ЖКТ двух лигандов хемосенсорного рецептора субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть оценена эффективность терапии для лечения диабета. Два лиганда хемосенсорных рецепторов могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже. Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (например, в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через назогастральную трубку, проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки указанных людей.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстиляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстиляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстиляции. Образцы

крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), окситомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, окситомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Экспериментальный протокол реализовывали для комбинации двух лигандов хемосенсорного рецептора, включая лиганды хемосенсорных рецепторов сладкого, умами, жиров, горького вкуса и желчных кислот, в соответствии с приведенным выше протоколом. Использовали следующие типовые лиганды и соответствующие диапазоны дозировок:

сукралоза: 0,01-100 мг/кг,

МГН: 0,01-100 мг/кг,

эмульсия жирных кислот: 10% раствор со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин,

хинин: 0,01-100 мг/кг,

хенодезоксихолевая кислота (ХДХ): 1-50 мМ раствор со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.

Пример 18b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 18с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 19.

Пример 19а. Введение в верхние отделы ЖКТ трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами жиров) субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами жиров) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, МГН и эмульсии жирных кислот для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через специальную трубку (например, трубку Райля), установленную в область двенадцатиперстной кишки/тощей кишки. Указанные трубки вводили назогастрально и позволяли достигнуть места назначения за счет перильстатики.

Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстиляции лиганда хемосенсорного рецептора. Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстиляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстиляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), окситомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу,

свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 19b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 19с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 20.

Пример 20а. Введение в нижние отделы ЖКТ трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами жиров) субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами жиров) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, МГН и эмульсии жирных кислот для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через назогастральную трубку, проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки указанных людей.

Опционально, в выбранных группах или у всех тестируемых животных ингибировали дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстиляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстиляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстиляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкогона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 20b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 20с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 21.

Пример 21а. Введение в верхние отделы ЖКТ трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами, горького вкуса) субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета.

Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралоза, МГН и хинина для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через специальную трубку (например, трубку Райля), установленную в область двенадцатиперстной кишки/тощей кишки. Указанные трубки вводили назогастрально и позволяли достигнуть места назначения за счет перильстатики.

Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстилляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 21b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 21c. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 22.

Пример 22a. Введение в нижние отделы ЖКТ трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, умами, горького вкуса) субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, умами, горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, МГН и хинина для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через назогастральную трубку, проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки указанных людей.

Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстилляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, ами-

лина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, окситомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 22b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 22с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 23.

Пример 23а. Введение в верхние отделы ЖКТ трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, жиров и горького вкуса) субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, жиров и горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, эмульсии жирных кислот и хинина для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через специальную трубку (например, трубку Райля), установленную в область двенадцатиперстной кишки/тощей кишки. Указанные трубки вводили назогастрально и позволяли достигнуть места назначения за счет перильстатики. Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстилляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), окситомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкогона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, окситомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 23b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 23с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 24.

Пример 24а. Введение в нижние отделы ЖКТ трех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, жиров и горького вкуса) субъектам-людям с диабетом. У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Три лиганда хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, жиров и горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, эмульсии жирных кислот и хинина для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через назогастральную трубку, проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки указанных людей. Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстилляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 24б. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 24с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицинтин и урогуанилин.

Пример 25.

Пример 25а. Введение в верхние отделы ЖКТ четырех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, МГН, жиров и горького вкуса) субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Четыре лиганда хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, МГН, жиров и горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лиганда хемосенсорного рецептора сукралозы, МГН, эмульсии жирных кислот и хинина для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через специальную трубку (например, трубку Райля), установленную в область двенадцатиперстной кишки/тощей кишки. Указанные трубки вводили назогастрально и позволяли достигнуть места назначения за счет перильстатики.

Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа

после инстилляций и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстилляций. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин-конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 25b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 25c. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 26.

Пример 26a. Введение в нижние отделы ЖКТ четырех лигандов хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, МГН, жиров и горького вкуса) субъектам-людям с диабетом. У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Четыре лиганда хемосенсорных рецепторов (сладкого вкуса, МГН, жиров и горького вкуса) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лиганда хемосенсорного рецептора сукралозы, МГН, эмульсии жирных кислот и хинина для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через назогастральную трубку, проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки указанных людей.

Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстилляций лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстилляций и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстилляций. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться. Пример 26b: Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 26c. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здо-

ровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 27.

Пример 27а. Введение в верхние отделы ЖКТ пяти лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, МГН, жиров, горького вкуса и желчных кислот) субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Пять лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, МГН, жиров, горького вкуса и желчных кислот) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, МГН, хинина, эмульсии жирных кислот и хенодезоксихолевой кислоты (ХДХ) для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин; хинин в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 1-50 мМ раствор ХДХ со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через специальную трубку (например, трубку Райля), установленную в область двенадцатиперстной кишки/тощей кишки. Указанные трубки вводили назогастрально и позволяли достигнуть места назначения за счет перильстатики.

Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстилляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, включая ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общий), ГПП-1 (активный), оксинтомодулин, РУУ (общий), РУУ 3-36, инсулин, глюкагон, С-пептид, амилин, грелин и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 27b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 27с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 28.

Пример 28а. Введение в нижние отделы ЖКТ пяти лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, МГН, жиров, горького вкуса и желчных кислот) субъектам-людям с диабетом.

У людей с диабетом может быть проведена оценка эффективности терапии для лечения диабета. Пять лигандов хемосенсорного рецептора (сладкого вкуса, МГН, жиров, горького вкуса и желчных кислот) могут быть проанализированы в отношении лечения диабета согласно подробному описанию в примере ниже.

Отбирали субъектов-людей с диабетом и без диабета для введения лигандов хемосенсорных рецепторов сукралозы, МГН, хинина, эмульсии жирных кислот и хенодезоксихолевой кислоты (ХДХ) для лечения диабета. Субъектов группировали в соответствии с дозировкой и применяли возрастающие дозировки (сукралоза в диапазоне 0,01-100 мг/кг; МГН в диапазоне 0,01-100 мг/кг; 10% раствор эмульсии жирных кислот (например, Intralipid®) со скоростью 0,5-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин.; хинин в

диапазоне 0,01-100 мг/кг; 1-50 мМ раствор ХДХ со скоростью 1-10 мл/мин на протяжении 10 с - 5 мин). Лиганды хемосенсорных рецепторов инстиллировали субъектам через назогастральную трубку, проходящую через прямую кишку до середины нисходящего отдела толстой кишки указанных людей.

Опционально, дипептидилпептидазу IV (ДПП-IV) ингибировали в выбранных группах или у всех тестируемых субъектов для предотвращения разложения целевых гормонов эндогенными пептидазами. Ингибирование ДПП-IV осуществляли посредством совместного введения ситаглиптина (100 мг каждому субъекту) по меньшей мере за 1 ч до инстилляции лиганда хемосенсорного рецептора.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстилляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстилляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты. Образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали с точки зрения эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться.

Пример 28b. Как вариант, указанные лиганды хемосенсорных рецепторов, если они не метаболизируются, вводили вместе с когнатным метаболитом согласно приведенному выше экспериментальному протоколу. Например, согласно альтернативному протоколу сукралозу вводили наряду с глюкозой. Указанный лиганд может вводиться в возрастающих дозировках относительно фиксированной дозы когнатного метаболита, и наоборот.

Пример 28с. Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на субъектах-людях с ожирением или на субъектах-людях с избыточной массой тела и на подходящем контроле (здоровые люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно приведенному выше описанию. Может проводиться измерение дополнительных гормонов, таких как глицентин и урогуанилин.

Пример 29.

Исследования дозозависимости для отдельных лигандов хемосенсорных рецепторов и их комбинаций.

Лиганды хемосенсорных рецепторов, соответствующие каждому из хемосенсорных рецепторов (сукралоза, МГН, хинин, эмульсии жирных кислот и хенодесоксихолевая кислота), и, опционально, когнатные метаболиты по отдельности вводили крысам с диабетом в верхние отделы системы ЖКТ и нижние отделы системы ЖКТ, а также людям с диабетом в верхние отделы системы ЖКТ и нижние отделы системы ЖКТ (см. предыдущие примеры протоколов введения как в верхние отделы ЖКТ, так и в нижние отделы ЖКТ для крыс и людей) для определения оптимальных доз для каждого лиганда хемосенсорного рецептора, а также, опционально, когнатного метаболита (например, глюкозы). Субъектам вводили ситаглиптин (ингибитор ДПП-IV) в дозировках по 10 мг/кг для крыс или по 100 мг каждому для людей соответственно, по меньшей мере за 60 мин до инфузии лиганда хемосенсорного рецептора и, опционально, когнатного метаболита.

Лиганды хемосенсорных рецепторов и опциональные когнатные метаболиты вводили по отдельности в возрастающем количестве (мг/кг/мин), при этом каждому субъекту вводили установленную дозу в мг/кг/мин и для указанной дозы поддерживали этот установленный уровень на протяжении 30 мин. Образцы крови собирали через короткие интервалы времени (например, каждые 1, 2 или 5 мин) на протяжении 30-минутного периода и анализировали уровни гормонов. Анализируемые гормоны включали ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общий), ГПП-1 (активный), оксинтомодулин, РУУ (общий), РУУ 3-36, инсулин, глюкагон, С-пептид, амилин, глицентин, урогуанилин, грелин и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали в отношении эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора и опционального когнатного метаболита для лечения крыс и людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, глицентина, урогуанилина, амилина и инсулиногенного индекса, как ожидалось, должны повышаться и изменяться в соответствии с получаемыми дозировками. Для каждого лиганда хемосенсорного рецептора определяли 50% дозу максимального отклика и 50% максимальной переносимой дозы. Опционально, определяли 25% от дозы максимального отклика для когнатного метаболита.

Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на крысах с индуцированным диетой ожирением, на людях с ожирением или на людях с избыточным весом и на подходящем контроле (здоровые крысы или люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно описаниям, приведенным выше в примерах 1-28.

Пример 30.

Эксперименты для определения эффекта совместного введения опционального когнатного метаболита с лигандами хемосенсорных рецепторов выполняли с применением систем, в которых задействованы люди и крысы, описанных в примере 29.

Субъектам (крысам и людям, как в верхние отделы ЖКТ, так и в нижние отделы ЖКТ) вводили ситаглиптин (ингибитор ДПП-IV) в дозировке 10 мг/кг для крыс или 100 мг каждому субъекту для людей соответственно по меньшей мере за 60 мин до совместной инфузии лиганда хемосенсорного рецептора и глюкозы. Лиганды хемосенсорных рецепторов вводили по отдельности в дозировке, составляющей 50% от дозы максимального отклика, совместно с глюкозой в дозировке, составляющей 25% от дозы максимального отклика.

Образцы крови собирали через короткие интервалы времени (например, каждые 1, 2, или 5 мин) на протяжении 30 мин и анализировали с помощью стандартных методик твердофазного ИФА уровни гормонов, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, глицентина, урогуанилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали в отношении эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора и когнатного метаболита для лечения крыс и людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина, глицентина, урогуанилина, а также инсулиногенный индекс, как ожидалось, должны повышаться и изменяться в соответствии с получаемыми дозировками.

Таким образом оценивали эффект совместного введения когнатного метаболита (глюкозы) с каждым лигандом хемосенсорного рецептора, а также определяли 50% максимальной дозы и 50% от максимальной переносимой дозы.

Как вариант, приведенный выше экспериментальный протокол осуществляли на крысах с индуцированным диетой ожирением, на людях с ожирением или на людях с избыточным весом, и на подходящем контроле (здоровые крысы или люди). Присущие моделям ожирения параметры модифицировали в соответствии с известными условиями для стандартных анализов. Отбирали образцы и проводили анализ на гормоны согласно описаниям в примерах 1-28 выше.

Пример 31.

Эксперименты для определения эффекта введения комбинаций лигандов хемосенсорных рецепторов выполняли в системах на крысах и людях согласно описаниям в примерах 1-28.

Каждую из комбинаций лигандов хемосенсорных рецепторов, описанную в примерах 1-28, вводили в дозировке, составляющей 50% дозы максимального отклика (определенной согласно описаниям в примерах 28 и 29). Дублирующие эксперименты выполняли при совместном введении опциональных когнатных метаболитов (например, глюкозы) в дозировке, составляющей 25% от дозы максимального отклика (определенной согласно описаниям в примерах 29 и 30).

Отбор образцов крови у крыс.

Образцы крови получали канюлированием хвостовой вены; образцы собирали в исходный период, через 15, 30, 60 и 120 мин после инстиляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов пептидазы и консервантов; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагона, С-пептида, амилина, глицентина, урогуанилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали на эффективность введения лиганда хемосенсорного рецептора и когнатного метаболита для лечения крыс с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилин, глицентина, урогуанилина, и инсулиногенный индекс, как ожидалось, должны повышаться и изменяться в соответствии с получаемыми дозировками.

Отбор образцов крови у людей.

Образцы крови собирали в исходный период, через 15-минутные интервалы в течение первого часа после инстиляции и через 30-минутные интервалы в течение 2-4-го часа после инстиляции. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов проте-

аз (например, Sigma P8340-разведение 1/100 и валин-пирролидин - конечная концентрация 100 мкМ) и консерванты; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Образцы крови анализировали на присутствие гормонов, связанных с регуляцией инсулина, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, инсулина, глюкагон, С-пептида, амилина, глицентина, урогуанилина, грелина и ГПП-2. Анализы на гормоны выполняли с применением стандартных методик твердофазного ИФА. Результаты анализировали в отношении эффективности введения лиганда хемосенсорного рецептора и когнатного метаболита для лечения людей с диабетом. Также анализировали концентрации метаболитов и других аналитов, включая глюкозу, свободные жирные кислоты, триглицериды, кальций, калий, натрий, магний, фосфат. Циркулирующие концентрации по меньшей мере одного из измеряемых ГПП-1 (общего), ГПП-1 (активного), ГПП-2, ГИП, оксинтомодулина, РУУ (общего), РУУ 3-36, ХЦК, амилина, глицентина, урогуанилина, а также инсулиногенный индекс, как ожидалось, должны повышаться и изменяться в соответствии с получаемыми дозировками.

Пример 32.

Типовая композиция, взвешенная по лигандам рецептора сладкого вкуса, и ее введение.

Композиция А			
Лиганд хемосенсорного рецептора	Пероральная твердая лекарственная форма (мг)	Доза (мг)	Дважды в день; всего:
Ребаудиозид А	200	800	1600
Лиганд хемосенсорного рецептора	Пероральная твердая лекарственная форма (мг)	Доза (мг)	Дважды в день; всего:
Стевиозид	100	400	800
Сукралоза	100	400	800
Хинин	2	8	16
L- глутамин	50	200	400
Олеиновая кислота	50	200	400

Пероральная твердая лекарственная форма для однократного введения (например, таблетка, пилюля, капсула и т.п.) включает перечисленные компоненты-лиганды хемосенсорного рецептора. Однократная доза для введения представляет собой набор из 4 единиц указанной пероральной твердой лекарственной формы (например, четыре таблетки или 4 капсулы). Каждая из 4 единиц содержит идентичные компоненты - лиганды хемосенсорных рецептора; однако каждая индивидуальная единица представлена составом для высвобождения 80% компонентов-лигандов хемосенсорного рецептора при разных рН: рН 5,5, рН 6,0, рН 6,5 и рН 7,0 соответственно. 20% компонентов лиганда хемосенсорного рецептора высвобождаются немедленно. Дозирование при приеме дважды в день производили за 30 мин - 1 ч до завтрака, или первого приема пищи за день, и за 30 мин - 1 ч до обеда, или второго приема пищи за день. Как вариант, применяли другое дозирование, в зависимости от времени дня, на протяжении которого требовалось уменьшить потребление пищи, например дозирование при приеме дважды в день за 30 мин - 1 ч до обеда, или второго приема пищи за день, и за 30 мин - 1 ч до ужина, или третьего приема пищи за день, или дозирование три раза в день за 30 мин - 1 ч до каждого приема пищи за день.

Пример 33.

Типовая композиция, взвешенная по лигандам рецептора сладкого вкуса, и ее введение.

Композиция В			
Лиганд хемосенсорного рецептора	Пероральная твердая лекарственная форма (мг)	Доза (мг)	Дважды в день; всего:
Ребаудиозид А	200	800	1600
Стевиозид	100	400	800
Сукралоза	100	400	800
Хинин	2	8	16
L- глутамин	50	200	400

Пероральная твердая лекарственная форма для однократного введения (например, таблетка, пилюля, капсула и т.п.) включает перечисленные компоненты-лиганды хемосенсорных рецепторов. Однократная доза для введения представляет собой набор из четырех единиц указанной пероральной твердой лекарственной формы (например, четыре таблетки или четыре капсулы). Каждая из четырех единиц содержит идентичные компоненты-лиганды хемосенсорных рецепторов; однако каждая индивидуальная единица приготовлена так, чтобы из них происходило высвобождение при разных рН: рН 5,5, рН 6,0 или рН 6,5. Из одной из единиц высвобождается приблизительно 20% ее компонентов в течение промежутка времени от примерно 15 до примерно 60 мин после попадания в желудочно-кишечный тракт с рН приблизительно 5,5, а остальные 80% ее компонентов высвобождаются в течение примерно 2 ч. Из другой единицы высвобождается приблизительно 20% ее компонентов в течение промежутка времени от при-

мерно 15 до примерно 60 мин после попадания в желудочно-кишечный тракт с pH приблизительно 6,0, а остальные 80% ее компонентов высвобождаются в течение примерно 4 ч. Из третьей единицы высвобождается приблизительно 20% ее компонентов в течение промежутка времени от примерно 15 до примерно 60 мин после попадания в желудочно-кишечный тракт с pH приблизительно 6,5, а остальные 80% ее компонентов высвобождаются в течение примерно 4 ч. Из четвертой единицы высвобождается приблизительно 20% ее компонентов в течение промежутка времени от примерно 15 до примерно 60 мин после попадания в желудочно-кишечный тракт с pH приблизительно 6,0, а остальные 80% ее компонентов высвобождаются в течение примерно 7 ч. Дозирование при приеме дважды в день происходит за промежуток времени от 30 мин до 1 ч до завтрака, или первого приема пищи за день, и за промежуток времени от 30 мин до 1 ч до обеда, или второго приема пищи за день.

Пример 34.

Состав композиции В.

Лиганды хемосенсорных рецепторов композиции В (ребаудиозид А, стевиозид, сукралоза, хинин и L-глутамин) вводили в состав сердцевинки двуслойных таблеток со вспомогательными веществами согласно данным в приведенной ниже таблице (выраженным в пропорциональных единицах).

	IR	CR7	CR4	CR2
Стевиозид	13,3	16,0	16,0	16,0
Сукралоза	13,3	16,0	16,0	16,0
Хинина сульфата				
дигидрат	0,29	0,4	0,4	0,4
L- глутамин	6,7	8,0	8,0	8,0
Реб. А	26,7	32,0	32,0	32,0
Prosol HD90	28,71	9,6	12	15,6
Pruv	3,0	3,0	3,0	3,0
Кроскармелоза натрия	4,0	-	-	-
Метоцель К4М	-	11,0	8,6	5,0
Клуцель EXF	4,0	4,0	4,0	4,0

Колонка IR в приведенной выше таблице относится к 20% массы двуслойной таблетки, которые высвобождались через промежуток времени от примерно 15 до примерно 60 мин. CR2, CR4, и CR7 относятся к остальным 80% компонентов, которые высвобождались на протяжении приблизительно 2, 4 или 7 ч. Сердцевина двуслойной таблетки содержит IR-соединение и один из CR, CR4 или CR7 компонентов. За исключением стевиозида (>90 чистота), чистота всех ингредиентов составляет >99,8%, и концентрации всех примесей во всех ингредиентах существенно ниже уровней, определенных руководством Международной конференции по гармонизации (ICH). Сердцевину двуслойных таблеток покрывали следующими композициями для покрытия, высвобождающимися при установленных pH, в следующей таблице (выражены в пропорциональных единицах).

Композиция	IR/CR	IR/CR	IR/CR	IR/CR
	2ч pH 5,5	4 ч pH 6,0	4 ч pH 6,5	7 ч pH 6,0
Эудрагит L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
Эудрагит FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
Тальк	125,0			
Триэтилцитрат	25,0			
Вода	1016			

Пример 35.

Оценка эффективности композиции В согласно описанию в примере 33 и 34 у людей с ожирением.

Цель настоящего исследования состоит в оценке эффективности введения композиций согласно описаниям в примерах 33 и 34 на снижение массы тела и гликемический контроль у людей с ожирением. Дизайн исследования представляет собой плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование в трех центрах испытаний на протяжении 16 недель.

Общее число субъектов: N=300. Пациентов отбирали на основании индекса массы тела, превышающего или равного 30. У 20% субъектов может быть диабет (D&E, или стабильный метформин).

Диетическая программа назначалась строго в рандомизированном порядке и исключает гипокалорийные диеты. Раз в месяц проводили оценку состояния пациентов, включающую измерение массы тела

и взятие образцов крови наряду с заполнением опросника субъектами. Образцы крови анализировали на присутствие метаболитических гормонов, включая ХЦК, ГИП, ГПП-1, окситомодулин, пептид YY, инсулин, глюкагон, С-пептид, грелин и ГПП-2, а также на уровень глюкозы в плазме по концентрациям А1С (гликированного гемоглобина).

Пример 36.

Анализ действия композиции В согласно описанию в примере 33 и 34 на здоровых людей.

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния введения композиций согласно описаниям в примерах 33 и 34 на отклонения уровней гормонов после двух приемов пищи у здоровых людей. Дизайн исследования представлен 8-дневным плацебо-контролируемым перекрестным исследованием. Здоровых субъектов разделяли на две группы, которые получали либо плацебо, либо композицию, описанную в примере 33, в дни 1-3, дважды в день, за 30 мин - 1 ч до завтрака и обеда. На 4 день образцы крови собирали до введения указанной композиции через 15-минутные интервалы после приемов пищи в течение 2 ч. Образцы крови помещали в пробирки для сбора образцов, содержащие стандартные коктейли ингибиторов протеаз и консерванты; образцы хранили при -25°C до проведения анализов. Указанный процесс повторяли в дни 5-8, при этом плацебо-группа получает указанную композицию, а получавшая композицию группа теперь получает плацебо.

Образцы крови анализировали на присутствие метаболитических гормонов, в том числе ХЦК, ГИП, ГПП-1, окситомодулина, пептида YY, инсулина, глюкагона, С-пептида, грелина и ГПП-2, а также глюкозы плазмы по концентрациям А1С (гликированного гемоглобина). Позитивный результат у субъекта и реакцию на испытание определяли по увеличению уровня ГПП-1, ГИП, пептида YY или АУС окситомодулина в плазме при применении композиции согласно описанию в примере 33 по сравнению с плацебо и/или уменьшению АУС глюкозы при применении композиции согласно описанию в примере 33 по сравнению с плацебо. 20%-ное повышение уровня гормона или 20%-ное снижение уровней глюкозы считалось очень значительным.

Пример 37.

8-дневное рандомизированное перекрестное слепое плацебо-контролируемое одноцентровое исследование для анализа эффективности композиции В согласно описаниям в примерах 33 и 34 на управляемые приемом пищи уровни циркулирующих гормонов у добровольцев с ожирением.

8-дневное клиническое исследование предназначалось для изучения эффекта композиции В согласно описаниям в примерах 33 и 34 на управляемые приемом пищи профили гормонов желудочно-кишечного тракта у добровольцев с избыточным весом.

Показания.

Проводили сравнение эффекта композиции В и эффекта плацебо на высвобождение гормонов желудочно-кишечного тракта.

Обоснование.

Исследование: Для изучения эффекта композиции В на высвобождение гормонов ЖКТ и терапевтического потенциала для лечения ожирения.

Ситаглиптин (Янувия): Так как гормоны ЖКТ ГПП-1 и РYY, так же как и другие, быстро расщепляются пептидазой ДПП-IV, субъектов просили принимать по 100 мг ингибитора ДПП-IV ситаглиптина (Янувия), одобренного медикамента для лечения диабета, утром каждого дня экспериментального приема пищи (дни 4 и 8).

Цели.

Основные: Для оценки эффектов композиции В на концентрации ГПП-1, РYY и других гормонов ЖКТ в кровотоке до и во время стандартного завтрака и обеда после введения композиции В или плацебо.

Дополнительные: Для оценки эффектов композиции В на концентрации глюкозы плазмы, инсулина и триглицеридов в сыворотке, до и во время стандартного завтрака и обеда после введения композиции В или плацебо.

Дизайн исследования.

Исследование представляло собой двойное слепое рандомизированное одноцентровое исследование с применением перекрестного дизайна. В исследование были включены мужчины и женщины с ожирением. Примерно 10 удовлетворяющих критериям субъектов, давших свое информированное согласие на участие, рандомизировали для одного из следующих вариантов лечения.

Композиция В.

Плацебо.

Субъектов рандомизировали в равные группы (N=5 в каждой) для одной из двух последовательностей лечения (период 1: плацебо, период 2: композиция В либо период 1: композиция В, период 2: плацебо). Субъектов просили принимать назначенный экспериментальный продукт (композиция В или плацебо) через рот за 30-60 мин до завтрака и обеда или до первого и второго приема пищи за день в течение 3 дней. Указанный экспериментальный продукт состоял из 4 таблеток, упакованных вместе в запечатанный пакет. Через 3 дня терапии экспериментальным продуктом субъекты возвращались в клинику рано утром на 4-й день (визит 3), где они принимали экспериментальный продукт и проглатывали 100 мг си-

таглиптина (Янувия) за 60 мин до стандартизированного завтрака. Вторую дозу назначенного терапевтического продукта вводили через 185 мин после первой дозы и, 60 мин спустя, потреблялся стандартизированный обед. Через постоянный катетер брали кровь для измерения уровней различных гормонов и аналитов в различные моменты времени на протяжении дня. После 4-го дня субъектов, получавших плацебо и композицию В, переводили на перекрестную терапию и просили принимать экспериментальный продукт в дни 5-7 за 30-60 мин до завтрака и обеда в дни 5-7. На 8-й день (визит 4) субъекты возвращались в клинику рано утром 8-го дня, где принимали экспериментальный продукт и 100 мг ситаглиптина, а затем получали стандартные завтрак и обед, и у них брали кровь тем же способом, что и на 4-й день.

Критерии включения.

Мужчины/женщины.

Любая раса.

Нарушение уровней глюкозы натощак/Предиабет (уровень глюкозы в крови натощак 100-125 мг/дл).

Диабет (глюкоза в крови натощак >126мг/дл), если уровень глюкозы в крови натощак меньше или равен 140 мг/дл при отсутствии текущего противодиабетического лечения.

Допускались курильщики (но при условии, что они не будут курить на протяжении периода исследования).

ИМТ 27-40, включительно.

Здоровые люди, отсутствие проблем со здоровьем, требующих приема лекарств.

Готовность принимать 4 пилюли дважды в день.

Готовность следовать протоколу.

Критерии исключения.

Возраст <18 и >65 лет.

ИМТ менее 27.

ИМТ, превышающий 40.

Любое текущее медикаментозное лечение (рецептурные или безрецептурные лекарства, включая любые антациды, такие как Roloids или Pepsid). Субъекты могут при необходимости периодически принимать безрецептурные лекарства при неотложной необходимости (такие как Тайленол).

Любая пищевая добавка для потери веса.

Любое хроническое заболевание, требующее приема медикаментов.

Любые хирургические вмешательства в течение предшествующих 6 месяцев.

Наличие в анамнезе хирургической операции на ЖКТ.

Наличие в анамнезе потери веса в период 3 месяцев скрининга.

Наличие в анамнезе значительной потери веса (>20% массы тела).

Текущие инфекции.

Неспособность проглатывать по 8 пилюль в день.

Наличие в анамнезе диабета, требующего медикаментозного лечения.

Кровяное давление >160 мм рт.ст. систолическое или 95 мм рт.ст. диастолическое.

Частота сердечных сокращений в покое >90 уд./мин.

Беременность или намерение забеременеть в период исследования.

Избыточное потребление алкоголя (более чем 14 порций в неделю).

Экспериментальное лечение.

Субъектов рандомизировали в отношении 1:1 для одной из следующих последовательностей лечения:

период 1: плацебо, период 2: композиция В либо

период 1: композиция В, период 2: плацебо.

При скрининге (визит 1) оценивали возможность включения/исключения. При рандомизации (визит 2) субъектам назначали одну из двух последовательностей лечения:

период 1: плацебо, период 2: композиция В либо

период 1: композиция В, период 2: плацебо.

Каждый вариант лечения применялся в течение 4 дней в соответствии с расписанием для последовательности. Во время визита трех субъектов, которым было назначено плацебо, переключали на композицию В, а субъектов, которым была назначена композиция В, переключали на плацебо; субъекты проходили новое назначенное лечение в течение 4 дополнительных дней.

План проведения исследования.

	Скрининг (Визит 1)	Рандомизация/ День 1 (Визит 2)	День 2	День 3	День 4 (Визит 3)	День 5	День 6	День 7	День 8 (Визит 4)
Клинический визит	X	X			X				X
Информированное согласие	X								
Основные физиологические показатели	X	X			X				X
Рост/вес	X	X			X				X
Медицинское лечение/хирургическое лечение в анамнезе или изменения	X	X			X				X
Сопутствующее медикаментозное лечение	X	X			X				X
Демографические данные	X								
Нежелательные явления					X				X
Биохимический анализ крови	X								
Тест на беременность	X								
Глюкоза		X			X				X
Инсулин		X			X				X
Триглицериды		X			X				X
ГПП-1 (активный и общий)		X			X				X
РУУ (активный и общий)		X			X				X
Амилин (активный и общий)		X			X				X
Грелин (активный и общий)		X			X				X
С-пептид		X			X				X
Оксинтомодулин		X			X				X
ГИП (общий)		X			X				X
ХЦК		X			X				X
Прием плацебо/Композиции В		X	X	X	X	X	X	X	X
Прием Янзуви					X				X
Пробный прием пищи					X				X

Инструктаж волонтеров.

На протяжении периода исследования добровольцы, согласно инструкции, должны были вести примерно их обычный образ жизни. Их просили воздержаться от интенсивных тренировок и не менять привычного образа жизни. Добровольцы не должны были курить и пить кофе на протяжении периода исследования. Они должны были сообщать о любых побочных эффектах или изменениях в самочувствии. Если добровольцам требовалась неотложная лекарственная терапия во время исследования, например, аспирин, ацетаминофен или противоаллергические лекарства, они, согласно инструкции, должны были сообщать об этом, однако ставили их в известность, что это не повлечет за собой отстранение от участия в исследовании.

Процедуры клинического исследования.

Субъекты, прошедшие скрининг (визит 1) для включения/исключения.

Рандомизация - День 1 (визит 2).

Добровольцев просили явиться в клинику натощак до 8:00 утра.

Измеряли основные физиологические показатели, рост, вес, исходные показатели крови (уровни натощак и постприандиальные уровни инсулина, глюкозы, триглицеридов, ГПП-1 (активного и общего), РУУ (активного и общего), ГИП, грелина (активного и общего), амилина (активного и общего), С-пептида, ХЦК и оксинтомодулина).

Группа испытуемых, которым было назначено лечение (с использованием рандомизации).

Предоставлялись таблетки с композицией В или плацебо на 4 дня лечения (восемь упаковок, каждая из которых содержала четыре таблетки).

Добровольцы принимали четыре таблетки (одну упаковку) примерно за 30-60 мин до завтрака и обеда, или первого и второго приема пищи за день.

Первая доза (четыре таблетки) принималась во время визита 1.

Добровольцам позволяли позавтракать после взятия проб крови натощак и после приема первой дозы (четыре таблетки).

Добровольцев выписывали из клиники и, согласно инструкции, они должны были принимать назначенные таблетки ежедневно за 30-60 мин до завтрака и обеда в дни 1, 2 и 3.

Добровольцы согласно инструкции должны были вернуться в клинику на 4 день, натощак.

День 2.

Добровольцы принимали четыре таблетки (одну упаковку) примерно за 30-60 мин до завтрака и обеда, или до первого и второго приема пищи за день.

День 3.

Добровольцы принимали четыре таблетки (одну упаковку) примерно за 30-60 мин до завтрака и обеда, или до первого и второго приема пищи за день.

День 4 (Визит 3) - Профили приема пищи.

Добровольцы приходили в клинику натощак до 8:00 утра.

Возможность взятия образцов крови обеспечивали с применением постоянного катетера.

Измеряли основные физиологические показатели, рост и массу тела.

В момент времени $t=-90$ мин брали образцы крови "исходный-1" и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора (инсулин, натощак и постпрандиальный, глюкоза, триглицериды, ГПП-1 (активный и общий), PYY (активный и общий), ГИП, грелин (активный и общий), амилин (активный и общий), С-пептид, ХЦК и оксинтомодулин).

В момент времени $t=-60$ мин одну дозу (четыре таблетки) композиции В или плацебо вводили через рот совместно с одной таблеткой Янувии 100 мг (ситаглиптин 100 мг) со стаканом воды объемом 4 унции.

В момент времени $t=-5$ мин брали исходные образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=0$ давали завтрак, который потреблялся максимум за 20 мин. Калорийность завтрака составляла 600 ккал, со следующим распределением калорий: 60% углеводов, 15% белков и 25% жиров.

В момент времени $t=30$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=60$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=90$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=120$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=180$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=185$ мин одну дозу (четыре таблетки) композиции В или плацебо вводили через рот с 4 унциями воды.

В момент времени $t=235$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=240$ мин предоставлялся обед, который поглощался максимум за 20 мин

Предоставлялся обед, который потреблялся максимум за 20 мин. Калорийность обеда составляла 1000 ккал, со следующим распределением калорий: 60% углеводов, 15% белков и 25% жиров.

В момент времени $t=270$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=300$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=330$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=360$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=420$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

В момент времени $t=480$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализатора.

После 480-минутного взятия пробы крови волонтера выписывали.

При выписке указанный доброволец получал достаточное для 4 дней перекрестного лечения количество упаковок (восемь упаковок).

Добровольцев выписывали из клиники, и согласно инструкции они должны были принимать назначенные таблетки ежедневно за 30-60 мин до завтрака и обеда в дни 1, 2 и 3.

Добровольцы согласно инструкции должны были вернуться в клинику на 8 день натошак.

День 5.

Добровольцы принимали четыре таблетки (одну упаковку) примерно за 30-60 мин до завтрака и обеда, или до первого и второго приема пищи за день.

День 6.

Добровольцы принимали четыре таблетки (одну упаковку) примерно за 30-60 мин до завтрака и обеда, или до первого и второго приема пищи за день.

День 7.

Добровольцы принимали четыре таблетки (одну упаковку) примерно за 30-60 мин до завтрака и обеда, или до первого и второго приема пищи за день.

День 8 (Визит 4)-Профили приема пищи.

Добровольцы приходили в клинику натошак до 8:00 утра.

Возможность взятия образцов крови обеспечивали с применением постоянного катетера.

Измеряли основные физиологические показатели, рост и массу тела.

В момент времени $t=-90$ мин брали образцы крови "исходный-1" и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=-60$ мин одну дозу (4 таблетки) композиции В или плацебо вводили через рот совместно с одной таблеткой Янувии 100 мг (ситаглиптин 100 мг) со стаканом воды объемом 4 унции.

В момент времени $t=-5$ мин брали образцы крови "исходный-2" и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=0$ давали завтрак, который потреблялся максимум за 20 мин. Калорийность завтрака составляла 600 ккал, со следующим распределением калорий: 60% углеводов, 15% белков и 25% жиров.

В момент времени $t=30$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=60$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=90$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=120$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=180$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=185$ мин одну дозу (четыре таблетки) композиции В или плацебо вводили через рот с 4 унциями воды.

В момент времени $t=235$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=240$ предоставлялся обед, который потреблялся максимум за 20 мин. Калорийность обеда составляла 1000 ккал, со следующим распределением калорий: 60% углеводов, 15% белков и 25% жиров.

В момент времени $t=270$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=300$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=330$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=360$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=420$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

В момент времени $t=480$ мин брали образцы крови и обрабатывали надлежащим образом для каждого анализа.

После взятия крови в момент 480 мин волонтера выписывали.

Результаты.

Наблюдалось повышение циркулирующих концентраций по меньшей мере для гормонов ГПП (общего), ГПП (активного), инсулина, РУУ (общего) и РУУ 3-36 при применении композиции В по сравнению с циркулирующими концентрациями гормонов при применении композиции плацебо.

Пример 38.

Исследование насыщения.

Исследования сытости и насыщения проводили в представляющей интерес группе (например, здо-

ровых худощавых пациентов, пациентов с избыточным весом, с ожирением, с морбидным ожирением, с диабетом 2 типа) в контролируемых условиях, подходящих для таких исследований. Исследования проводили рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым способом для оценки эффекта композиций согласно настоящему описанию, в том числе композиции В и/или В. Субъектов просили заполнить опросник, касающийся насыщения, и использовать визуальные аналоговые шкалы (VAS) для определения уровня голода до потребления пищи и сытости после потребления пищи. Также изучали их пищевые предпочтения и пристрастия. Добровольцы имели доступ к шведскому столу и могли свободно потреблять столько пищи, сколько желали. Пищу взвешивали или как-либо иначе количественно измеряли для определения общей калорийности поглощенной пищи. Рассчитывали показатель насыщения (т.е. уровень насыщения на VAS, разделенный на количество поглощенных калорий). У субъектов экспериментальной группы испытуемых исследования наблюдалось увеличение индекса насыщения, т.е. получение большего насыщения при более низком потреблении калорий по сравнению с плацебо.

Пример 39.

Типовая композиция с метформином и ее введение.

Композиция С			
Лиганд хемосенсорного рецептора	Пероральная твердая лекарственная форма (мг)	Доза (мг)	Общее кол-во при приеме дважды в день
Метформин HCl	50	200	400

Единичная твердая лекарственная форма для перорального приема (например, таблетка, пилюля, капсула и т.п.) включает перечисленный(е) компонент(ы). Разовая доза для введения представляет собой набор из четырех единиц твердой лекарственной формы для перорального приема (например, четыре таблетки или четыре капсулы). Каждая из четырех единиц содержит идентичный(е) активный(е) компонент(ы); однако каждая индивидуальная единица имеет состав для высвобождения при разном pH: pH 5,5, pH 6,0 или pH 6,5. Одна единица высвобождает примерно 20% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 15-60 мин после контакта в кишечнике с pH, равным примерно 5,5, и высвобождает остальные 80% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 2 ч. Другая единица высвобождает примерно 20% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 15-60 мин после контакта в кишечнике с pH, равным примерно 6,0, и высвобождает остальные 80% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 4 ч. Третья единица высвобождает примерно 20% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 15-60 мин после контакта в кишечнике с pH, равным примерно 6,5, и высвобождает остальные 80% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 4 ч. Четвертая единица высвобождает примерно 20% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 15-60 мин после контакта в кишечнике с pH, равным примерно 6,0, и высвобождает остальные 80% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 7 ч. Дозирование дважды в день проводят во время приема пищи, как правило, во время завтрака, или первого приема пищи за день, и ужина, или третьего приема пищи за день.

Двуслойная таблетка с композицией С.

Лиганд хемосенсорного рецептора с композицией С (метформин) вводят в состав сердцевины двуслойной таблетки вместе со вспомогательными веществами согласно данным в приведенной ниже таблице (выраженным в пропорциональных единицах).

	IR	CR7	CR4	CR2
Метформин HCl	60,29	65,2	65,2	65,2
Prosol HD90	28,71	9,6	12,0	15,6
Pruv	3,0	3,0	3,0	3,0
Кроскармеллоза натрия	4,0	-	-	-
Метоцель K4M	-	11,0	8,6	5,0
Клуцель EXF	4,0	4,0	4,0	4,0

Колонка IR приведенной выше таблицы относится к 20% массы двуслойной таблетки, которая высвобождает содержимое приблизительно через 15-60 мин. CR2, CR4, и CR7 относятся к остальным 80% компонентов, которые высвобождались на протяжении приблизительно 2, 4 или 7 ч. Сердцевина двуслойной таблетки содержит IR-соединение и один из CR, CR4 или CR7 компонентов. Чистота всех ингредиентов составляет >99,8%, и концентрации всех примесей во всех ингредиентах существенно ниже уровней, определенных руководством Международной конференции по гармонизации (ICH).

Сердцевину двуслойных таблеток покрывали композициями для покрытия, высвобождающимися при установленных pH, приведенными в следующей таблице (выражены в пропорциональных единицах).

Композиция	IR/CR	IR/CR	IR/CR	IR/CR
	2ч pH 5,5	4ч pH 6,0	4ч pH 6,5	7ч pH 6,0
Эудрагит L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
Эудрагит FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
Тальк	125,0			
Триэтилацетат	25,0			
Вода	1016			

Пример 40.

Типовая композиция с метформином, скомбинированным с дополнительными лигандами хемосенсорных рецепторов, и ее введение.

Композиция D			
Лиганд хемосенсорного рецептора	Пероральная твердая лекарственная форма (мг)	Доза (мг)	Общее кол-во при приеме дважды в день
Ребаудиозид А	200	800	1600
Стевиозид	100	400	800
Сукралоза	100	400	800
Метформин HCl	25	100	200
L-глутамин	50	200	400

Единичная твердая лекарственная форма для перорального приема (например, таблетка, пилюля, капсула и т.п.) включает перечисленные компоненты. Одна доза для введения представляет собой набор из четырех единиц указанной твердой лекарственной формы для перорального приема (например, четыре таблетки или четыре капсулы). Каждая из четырех единиц содержит идентичные активные компоненты; однако каждая индивидуальная единица имеет состав для высвобождения при разных pH: pH 5,5, pH 6,0 или pH 6,5. Одна единица высвобождает примерно 20% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 15-60 мин после контакта в кишечнике с pH, равным примерно 5,5, и высвобождает остальные 80% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 2 ч. Другая единица высвобождает примерно 20% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 15-60 мин после контакта в кишечнике с pH, равным примерно 6,0, и высвобождает остальные 80% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 4 часов. Третья единица высвобождает примерно 20% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 15-60 мин после контакта в кишечнике с pH, равным примерно 6,5, и высвобождает остальные 80% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 4 ч. Четвертая единица высвобождает примерно 20% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 15-60 мин после контакта в кишечнике с pH, равным примерно 6,0, и высвобождает остальные 80% содержащихся в ней компонентов приблизительно через 7 часов. Дозирование дважды в день проводят во время приема пищи, как правило, во время завтрака, или первого приема пищи за день, и ужина, или третьего приема пищи за день.

Двуслойная таблетка с композицией D.

Лиганды хемосенсорных рецепторов композиции D (ребаудиозид А, стевиозид, сукралоза, метформин HCl и L-глутамин) вводят в состав сердцевины двуслойных таблеток вместе со вспомогательными веществами согласно приведенным в таблице ниже данным (выраженным в пропорциональных единицах).

	IR	CR7	CR4	CR2
Стевиозид	12,65	13,72	13,72	13,72
Сукралоза	12,65	13,72	13,72	13,72
Метформин HCl				
	3,17	3,43	3,43	3,43
L-глутамин				
	6,35	6,86	6,86	6,86
Reb A				
	25,38	27,45	27,45	27,45
Prosol HD90				
	28,71	9,6	12,0	15,6
Pruv				
	3,0	3,0	3,0	3,0
Кроскармеллоза натрия	4,0	-	-	-
Метоцель K4M	-	11,0	8,6	5,0
Клуцель EXF	4,0	4,0	4,0	4,0

Колонка IR приведенной выше таблицы относится к 20% массы двуслойной таблетки, которая высвобождает содержимое приблизительно через 15-60 мин. CR2, CR4, и CR7 относятся к остальным 80% компонентов, которые высвобождались на протяжении приблизительно 2, 4 или 7 ч. Сердцевина двуслойной таблетки содержит IR-соединение и один из CR, CR4 или CR7 компонентов. За исключением стевиозида (>90 чистоты), чистота всех ингредиентов составляет >99,8%, и концентрации всех примесей во всех ингредиентах существенно ниже уровней, определенных руководством Международной конференции по гармонизации (ICH).

Сердцевину двуслойных таблеток покрывали композициями для покрытия, высвобождающимися при установленных pH, приведенными в следующей таблице (выражены в пропорциональных единицах).

Композиция	IR/CR 2ч pH 5,5	IR/CR 4ч pH 6,0	IR/CR 4ч pH 6,5	IR/CR 7ч pH 6,0
Эудрагит L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
Эудрагит FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
Тальк	125,0			
Триэтилацетат	25,0			
Вода	1016			

Пример 41.

Типовой состав двуслойной таблетки с метформинном и ее введение.

Композиция E			
Лиганд хемосенсорного рецептора	На слой IR слой/Кишечнорастворимый слой (мг)	Общая доза (мг)	Общее кол-во при приеме дважды в день
Метформин HCl	50/200	250	500

Лиганд хемосенсорного рецептора композиции E (метформин) вводят в состав сердцевин двуслойных таблеток вместе со вспомогательными веществами согласно приведенным в таблице ниже данным (выраженным в пропорциональных единицах).

	IR	CR4
Метформин HCl	60.29	65.2
Prosol HD90	28.71	12.0
P _{тв}	3.0	3.0
Кроскармеллоза натрия	4.0	-
Метоцель K4M	-	8.6
Клуцель EXF	4.0	4.0

Колонка IR приведенной выше таблицы относится к компоненту для немедленного высвобождения двуслойной таблетки, высвобождающему содержимое (20% метформина) приблизительно через 15-60 мин. CR4 относится к остальным 80% метформина, которые высвобождаются примерно через 4 ч. Чистота всех ингредиентов составляет >99,8%, и концентрации всех примесей во всех ингредиентах существенно ниже уровней, определенных руководством Международной конференции по гармонизации (ICH).

И сердцевину для немедленного высвобождения, и сердцевину для продленного высвобождения двуслойной таблетки покрывают одним из следующих составов для покрытия для высвобождения при приведенных в таблице ниже значениях pH (выраженных в пропорциональных единицах).

Композиция	pH 5,5	pH 6,0	pH 6,5	pH 6,0
Эудрагит L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
Эудрагит FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
Тальк	125,0			
Триэтилацетат	25,0			
Вода	1016			

Пример 42.

Рандомизированное простое слепое направленное перекрестное исследование для оценки эффектов композиции с горьким вкусом на циркулирующие концентрации гормонов насыщения ЖКТ у субъектов с избыточным весом и ожирением.

Цели исследования.

Оценка влияния композиции с комбинацией горечей на циркулирующие концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и пептида YY (PYY).

Дизайн исследования.

11 субъектов-людей с избыточным весом или ожирением (ИМТ от 25,0 до 35,0 кг/м² включительно) принимали участие в рандомизированном простом слепом направленном перекрестном исследовании для оценки эффектов лигандов рецепторов горького вкуса на стимулируемые питательными веществами циркулирующие концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и пептида YY (PYY). Согласно дизайну рандомизированного перекрестного исследования субъекты получали комбинацию 2,5 г экстракта корня горечавки (*Gentiana scabra*) и 2,5 г экстракта китайской горькой тыквы (*Momordica charantia*, также известная как горький огурец), смешанные в 45 мл бутилированной питьевой воды, либо воду-контроль. Тестируемый состав (комбинацию горечей или воду-контроль) вводили в желудок через назогастральную трубку в виде болюсной инфузии объемом 22,5 мл за 1 мин, начиная с момента времени t=0 мин, после чего продолжали постоянное инфузирования со скоростью 0,15 мл/мин, начиная с t=1 мин и до t=151 мин. Субъекты поглощали перорально жидкую смешанную пищу с питательной ценностью 780 ккал между t=30 мин и t=35 мин в оба дня исследования (дни тестирования горечей и воды). Образцы крови отбирали на протяжении 150-минутного периода тестирования. Измерения общего PYY и активного ГПП-1 проводились Millipore Corporation (Сент-Чарльз, Миссури).

Результаты.

Как показано на фиг. 1, инфузирования горьких вкусовых веществ в желудок повышало стимулируемую питательными веществами площадь под кривой (AUC) для PYY на 27%, а стимулируемую питательными веществами AUC для ГПП-1 на 89% по сравнению с контролем-водой. Для 11 субъектов парные t-тесты показали статистические тренды как для PYY, так и для ГПП-1 (p=0,14 и p=0,07 для PYY и ГПП-1 соответственно). Индекс L-клеток подсчитывали сложением AUC для PYY и ГПП-1 в пмоль/л-мин). Инфузирование горьких вкусовых веществ приводило к 28% увеличению индекса L-клеток по сравнению с контролем-водой (фиг. 2); различие было статистически значимым (p=0,05).

Пример 43.

Рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование для оценки эффектов покрытого кишечнорастворимым при pH 6,5 покрытием метформина на фармакокинетику и изменения циркулирующих концентраций гормонов ЖКТ, натошак и постпрандиальных, у здоровых субъектов.

Цели исследования.

Основные: Сравнение эффектов метформина (гидрохлорида метформина) с кишечнорастворимым при pH 6,5 покрытием и без покрытия на изменение исходных циркулирующих концентраций, натошак и постпрандиальных, гормона ЖКТ (PYY, ГПП-1).

Вторичные:

(1) Сравнение эффектов метформина с кишечнорастворимым при pH 6,5 покрытием и без покрытия на фармакокинетику.

(2) Сравнение эффектов метформина с кишечнорастворимым при pH 6,5 покрытием и без покрытия на изменение исходных циркулирующих концентраций, натошак и постпрандиальных, глюкозы и инсулина.

Дизайн исследования.

Исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование с двумя периодами. Исследование включает два 5-дневных периода лечения, разделенных 7-14 днями "отмывки". Плановых визитов 5: один скрининговый визит (визит 1) для оценки возможности включения, затем два визита в период лечения (визиты 2 и 3 в Периоде 1, а также визиты 4 и 5 в Периоде 2). Проводят скрининг достаточного числа людей, чтобы обеспечить примерно 18 человек для выполнения исследования. Во время визита 2, после подтверждения соответствия критериям включения, субъекты должны быть включены и рандомизированы в одну из двух групп с разной последовательностью лечения: АВ или ВА.

Лечебное средство А = таблетка с метформинном для немедленного высвобождения.

Лечебное средство В = таблетка с метформинном с кишечнорастворимым при pH 6,5 покрытием.

При последовательности АВ Период 1 представляет собой лечение

лечебным средством А, 500 мг дважды в день, в дни 1 и 2;

лечебным средством А, 1000 мг дважды в день, в дни 3 и 4; и

лечебным средством А, 1000 мг, на 5 день.

Период лечения 2 представляет собой лечение

лечебным средством В, 500 мг дважды в день, в дни 1 и 2;

лечебным средством В, 1000 мг дважды в день, в дни 3 и 4; и

лечебным средством В, 1000 мг, на 5 день.

Интервал между визитами 3 и 4 ("отмывка" между периодами лечения) должен составлять по меньшей мере 7 дней, но не более 14 дней.

При последовательности ВА Период 1 представляет собой лечение

лечебным средством В, 500 мг дважды в день, в дни 1 и 2;
лечебным средством В, 1000 мг дважды в день, в дни 3 и 4; и
лечебным средством В, 1000 мг, на 5 день.

Период лечения 2 представляет собой лечение

лечебным средством А, 500 мг дважды в день, в дни 1 и 2;
лечебным средством А, 1000 мг дважды в день, в дни 3 и 4; и
лечебным средством А, 1000 мг, на 5 день.

Каждый период лечения включает основной (Визиты 2, 4) период и итоговый (Визиты 3, 5) период с тестовым приемом стандартизированного завтрака (~1000 ккал, приблизительное распределение калорий: 55% углеводов, 20% белков и 25% жиров). Во время каждого периода лечения вводят по 1 таблетке рандомизированного тестируемого медикамента (например, Лечебного средства А или В) дважды в день, один раз утром и один раз вечером, на протяжении 2 дней, затем дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг лечебного средства А или В) дважды в день на протяжении двух дней, и последнюю дозу в виде двух таблеток вводят во время визита в итоговом периоде лечения (Визит 3 в Периоде лечения 1 и Визит 5 в Периоде лечения 2).

Общая продолжительность исследования составляет примерно 18-39 дней в зависимости от количества дней лечения и "отмывки".

При Визитах 2 и 4 субъекты прибывают в клинику вечером накануне тестового стандартизированного приема пищи, и воздерживаются от пищи до утра, в течение по меньшей мере 8 часов. Тестовый прием пищи во время Визита 2 и 4 происходит перед первым введением исследуемого медикамента, предназначенного для данного периода лечения. В момент времени $t=0$ мин субъекты начинают потребление стандартизированного завтрака с питательной ценностью ~ 1000 ккал, который полностью потребляется в течение 20 мин. 14 образцов крови объемом по 6 мл отбирают для измерения РУУ, ГПП-1, глюкозы, инсулина и триглицеридов в плазме в каждый из следующих моментов времени: $t=-15, -5, 45, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300$ и 330 мин относительно начала стандартизированного завтрака. Первую дозу рандомизированного исследуемого медикамента (одну таблетку лечебного средства А или В) вводит персонал исследовательского центра после завершения исходного тестового приема пищи во время Визита 2 и Визита 4. До возвращения в клинику в итоговом периоде лечения субъекты самостоятельно принимают назначенный исследуемый медикамент следующим образом: одна таблетка вечером перед сном в этот же первый день данного периода лечения, одна таблетка (500 мг лечебного средства А или В) дважды в день (одна таблетка утром и одна таблетка вечером) на второй день данного периода лечения, две таблетки (1000 мг лечебного средства А или В) дважды в день на третий день данного периода лечения и две таблетки утром на четвертый день данного периода лечения. Исследователь может принять решение не увеличивать дозу либо вернуться к начальной дозе от увеличенной дозы у индивидуальных пациентов в зависимости от переносимости и из соображений безопасности.

Во время визитов 3 и 5 субъекты прибывают в клинику перед вечерним дозированием на четвертый день периода этого лечения и воздерживаются от пищи на протяжении ночи, в течение не менее 8 ч. Субъектам вводят вечернюю дозу на четвертый день исследования медикамента после ужина в месте проведения исследования. Последнюю дозу исследуемого медикамента во время периода каждого лечения вводит персонал исследовательского центра, за четыре часа до начала стандартного завтрака, на пятый день лечения. В момент $t=0$ мин субъекты начинают потребление стандартизированного завтрака с питательной ценностью ~1000 ккал, который полностью потребляется в течение 20 мин. 14 образцов крови по 6 мл отбирают для измерения РУУ, ГПП-1, глюкозы, инсулина и триглицеридов в плазме в каждый из следующих моментов времени: $t=-15, -5, 45, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300$ и 330 мин относительно начала стандартизированного завтрака. 18 образцов крови по 2 мл отбирают для измерения метформина в плазме в следующие моменты времени: $t=-245, -120, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420$ и 480 мин относительно начала стандартизированного завтрака.

Исследуемая группа.

Мужчины и женщины возрастом от 18 до 65 лет, в целом здоровые, с индексом массы тела (ИМТ) от 25,0 до 35,0 $\text{кг}/\text{м}^2$ (включительно) при скрининге.

Методы исследования.

Стандартизированный завтрак вводят в момент $t=0$ мин во время визитов 2, 3, 4 и 5. Образцы крови отбирают между моментами времени $t=-15$ мин и 330 мин во время визитов 2 и 4 и между моментами времени $t=-245$ и 480 мин во время визитов 3 и 5 относительно введения стандартизированного завтрака. Циркулирующие концентрации в плазме ГПП-1, РУУ, глюкозы, инсулина, триглицеридов и метформина определяют с помощью аналитических методов.

Измерения.

Измерения циркулирующих концентраций ГПП-1, РУУ, глюкозы, инсулина и триглицеридов осуществляют на протяжении примерно 5.75 ч за четыре визита. Измерения циркулирующих концентраций метформина осуществляют на протяжении примерно 12 ч за два визита.

В то время как в настоящем изобретении были представлены и описаны определенные варианты реализации настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие

варианты реализации предложены исключительно в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены могут быть найдены специалистами в данной области техники, не выходя за рамки настоящего изобретения. Следует понимать, что при реализации настоящего изобретения на практике могут быть использованы различные альтернативы вариантов реализации настоящего изобретения, описанных в настоящем документе. Подразумевается, что следующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения, и что она охватывает способы и структуры, входящие в объем указанной формулы, а также их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения уровней глюкозы в крови у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвободить метформин ниже относительно двенадцатиперстной кишки.

2. Способ лечения нарушения метаболизма глюкозы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвободить метформин ниже относительно двенадцатиперстной кишки.

3. Способ по п.2, где указанное нарушение является гипергликемией.

4. Способ по п.2, где указанное нарушение выбрано из диабета, предиабета и ожирения.

5. Способ по п.4, где указанное нарушение является диабетом или предиабетом.

6. Способ по п.5, где указанный диабет является диабетом II типа.

7. Способ по п.4, где указанное нарушение является ожирением.

8. Способ лечения диабета у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения указанному субъекту композиции, включающей кишечнорастворимое покрытие и сердцевину, которая содержит терапевтически эффективное количество метформина или его соли, где кишечнорастворимое покрытие составлено так, чтобы высвободить терапевтически эффективное количество метформина ниже относительно двенадцатиперстной кишки.

9. Способ по п.8, где указанный диабет является диабетом II типа.

10. Способ по любому из пп.1-9, где средняя биодоступность метформина или его соли в композиции меньше, чем средняя биодоступность состава с метформином немедленного высвобождения, содержащего эквивалентное количество метформина.

11. Способ по любому из пп.1-10, где указанная соль метформина представляет собой гидрохлорид метформина.

12. Способ по любому из пп.1-11, где указанная композиция является пригодной для высвобождения терапевтически эффективного количества метформина ниже относительно тощей кишки, в один или более отделов кишечника.

13. Способ по любому из пп.1-12, где указанная композиция является пригодной для высвобождения терапевтически эффективного количества метформина ниже относительно тощей кишки, подвздошной кишки и/или нижних отделов кишечника.

14. Способ по п.1-13, где указанная композиция является пригодной для высвобождения терапевтически эффективного количества метформина ниже относительно подвздошной кишки и/или нижних отделов кишечника.

15. Способ по любому из пп.1-14, где указанная композиция высвобождает метформин или его соль при достижении значения pH приблизительно 6,0 после введения субъекту.

16. Способ по любому из пп.1-15, где указанная композиция высвобождает метформин или его соль при достижении значения pH приблизительно 6,5 после введения субъекту.

17. Способ по любому из пп.1-16, где указанная композиция высвобождает метформин или его соль при достижении значения pH приблизительно 7,0 после введения субъекту.

18. Способ по любому из пп.1-17, где терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 1 до около 2000 мг.

19. Способ по любому из пп.1-17, где терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 10 до около 1500 мг.

20. Способ по любому из пп.1-19, где терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 50 до около 1000 мг.

21. Способ по п.19, где терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет около 500 мг, около 600 мг, около 800 мг, около 1000 мг или около 1500 мг.

22. Способ по любому из пп.1-19, где указанная композиция дополнительно содержит средство от диабета или ожирения.

23. Способ по п.22, где средство от диабета выбрано из группы, состоящей из тиазолидиндионов,

сульфонилмочевин, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, ингибиторов ДПП-IV и миметиков инкретина.

24. Способ по п.22, где средство от ожирения выбрано из группы, состоящей из фентермина, фенфлурамина, сибутрамина, римонабанта, топирамата, зонизамида, бупропиона, налтрексона, лоркасерина и орлистата.

25. Способ по любому из пп.1-19, где композиция дополнительно содержит лиганд хемосенсорного рецептора, выбранный из группы, состоящей из лиганда рецептора сладкого вкуса, лиганда рецептора горького вкуса, лиганда рецептора умами, лиганда рецептора жиров, лиганда рецептора кислого вкуса и лиганда рецептора желчных кислот.

26. Способ по любому из пп.1-25, где базальный и/или постпрандиальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен по сравнению с плацебо.

27. Способ по п.26, где базальный и/или постпрандиальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен по крайней мере на около 20% по сравнению с плацебо.

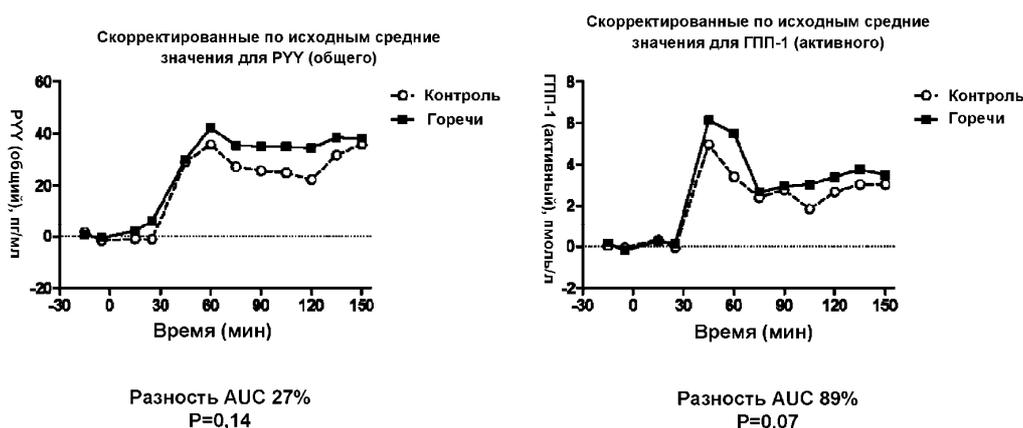
28. Способ по п.26, где базальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен до значения менее чем около 126 мг/дл или менее чем около 100 мг/дл.

29. Способ по п.26, где постпрандиальный уровень глюкозы в плазме у указанного субъекта снижен до значения менее чем около 20 ммоль/л, менее чем около 15 ммоль/л, менее чем около 10 ммоль/л или менее чем около 140 мг/дл.

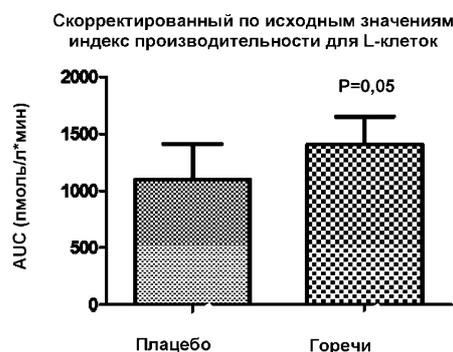
30. Способ по любому из пп.1-29, где циркулирующие концентрации гормонов GLP-1 и/или PYY повышены по сравнению с плацебо.

31. Способ по п.2, где указанное нарушение представляет собой гестационный сахарный диабет.

32. Способ по любому из пп.8 и 10-30, где указанный диабет представляет собой гестационный сахарный диабет.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2