

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042749**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.21

(21) Номер заявки
201491335

(22) Дата подачи заявки
2012.07.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/155* (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

**(54) КОМПОЗИЦИИ МЕТФОРМИНА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ
МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ**

(31) PCT/US2012/020548; 13/345,135;
61/649,171

(32) 2012.01.06; 2012.01.06; 2012.05.18

(33) US

(43) 2015.04.30

(86) PCT/US2012/046335

(87) WO 2013/103384 2013.07.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АНДЖИ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Файнман Марк С., Барон Алан Д.,
Билей Нигель Р. А. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2006222709
US-A9-2006094782
US-A1-2003113366
WO-A1-03068209
US-A1-2011257432

(57) В настоящем изобретении представлены способы снижения уровня глюкозы в крови и лечения расстройства метаболизма глюкозы посредством введения фармацевтической дозированной формы, содержащей метформин или его соль, в котором указанная фармацевтическая дозированная форма имеет энтеросолюбильное покрытие, которое имеет начало высвобождения в области, находящейся после двенадцатиперстной кишки.

B1

042749

042749

B1

Перекрестная ссылка

Настоящая заявка представляет собой частичное продолжение заявки США № 13/345135 и заявки РСТ № РСТ/US2012/020548, поданных 6 января 2012 года. В настоящей заявке заявляется также приоритет по предварительной заявке США № 61/649171, поданной 18 мая 2012 года. Полное содержание каждой из указанных выше заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к композициям для направленного введения метформина субъекту, например, в способах лечения метаболических расстройств.

Уровень техники

Несмотря на продолжительные, масштабные попытки разработать эффективные средства лечения диабета, метаболического синдрома, ожирения, избыточного веса и родственных метаболических состояний, количество людей во всем мире, страдающих от них, быстро растет. Эти состояния приводят к многочисленным медицинским осложнениям, снижению качества жизни, уменьшению продолжительности жизни, снижению трудоспособности, перегрузке медицинских систем и к нагрузке на поставщиков медицинской страховки, что приводит к общему повышению цен. Кроме того, необходимо сохранение здоровья, в том числе здорового веса тела и здоровых концентраций глюкозы в крови.

Используемые или разрабатываемые способы лечения диабета II типа направлены на снижение концентрации глюкозы в крови. Они включают миметики GLP-1 (глюкагон-подобного пептида-1), гормона, который играет ключевую роль в регуляции инсулина, глюкозы и чувства голода. Примеры миметиков представляют собой агонисты рецептора GLP-1, эксенатид (Byetta®) и аналог GLP-1 лираглутид. Другие лекарства ингибируют DPP-IV, фермент, который быстро разрушает эндогенный GLP-1. Эксенатид представляет собой агонист рецептора GLP-1, который под действием DPP-IV разрушается медленнее. Лираглутид, аналог GLP-1, присоединен к молекуле жирной кислоты, которая связывается с альбумином и замедляет скорость высвобождения GLP-1 и его разрушение. (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, бигуанид, представляет собой антигипергликемический агент, который улучшает переносимость глюкозы у пациентов с диабетом II типа за счет снижения как базальной, так и послеобеденной глюкозы в плазме. Его фармакологические механизмы действия отличаются от других классов пероральных антигипергликемических агентов. Метформин снижает выработку глюкозы печенью, снижает поглощение глюкозы в кишечнике и улучшает чувствительность к инсулину за счет повышения периферического потребления и утилизации глюкозы. Однако описано, что метформин в значительной степени экскретируется почками, и риск накопления метформина и лактат-ацидоза повышается в зависимости от степени ухудшения почечной функции. Например, у пациентов с известной или предполагаемой ухудшенной почечной функцией, таких как пациенты пожилого возраста, введение метформина требует тщательного контроля и титрования дозы для предупреждения лактат-ацидоза, потенциально летального метаболического осложнения. Пациенты с сопутствующим сердечно-сосудистым или печеночным заболеванием, сепсисом и гипоксией, также имеют повышенный риск лактат-ацидоза. Следовательно, метформин остается неудовлетворительным и/или опасным средством лечения некоторых групп пациентов из-за его побочных эффектов.

До недавнего времени средства лечения ожирения включали два одобренных FDA лекарства. Орлистат (Xenical®) снижает поглощение жира в кишечнике за счет ингибирования панкреатической липазы. Сибутрамин (Meridia®), исключенный из рынка Европы и США, снижает аппетит за счет ингибирования деактивации нейротрансмиттеров норэпинефрина, серотонина и допамина. Для этих лекарств описаны нежелательные побочные эффекты, включая действие на кровяное давление. (См., например, "Prescription Medications for the Treatment of Obesity," публикация NIH № 07-4191, декабрь 2007). Могут быть использованы хирургические средства лечения, включая операцию по шунтированию желудка и бандажирование желудка, но только в исключительных случаях. Эти процедуры могут быть опасными и, кроме того, могут быть неподходящими для пациентов, нуждающихся в более умеренном снижении веса.

Краткое описание изобретения

В настоящем документе представлены композиции, содержащие метформин или его сольметформин, а также способы лечения с помощью этих композиций.

В некоторых вариантах реализации композиции, представленные в настоящем документе, выполнены с возможностью минимизации системной биодоступности соединения по сравнению с композицией, содержащей эквивалентное количество соединения, составленного в композицию для незамедлительного высвобождения. В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены с возможностью высвобождения в верхнем или тонком кишечнике, в нижнем или толстом кишечнике, или в них обоих. Введение композиций в кишечник осуществляют посредством любого известного способа, включая пероральный. В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, содержат метформин или его соль, выполненные с возможностью вы-

свобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли за пределами желудка.

В композициях и способах, описанных в настоящем документе, метформин или его соль может содержать асимметричный центр или центры, и образует композиции рацемической смеси, диастереоизомерной смеси, одного энантиомера, энантиомерного диастереомера, мезо-соединения, чистого эписмера или смеси эписмеров и т.д. В других вариантах реализации метформин или его соль содержит одну или более двойных связей, при этом указанное соединение представляет собой смесь цис/транс, E/Z или его E или Z геометрический изомер. Соединение может быть солью, выбранной из гидрохлорида, гидробромида, ацетата, пропионата, бутирата, сульфата, гидросульфата, сульфита, карбоната, гидрокарбоната, фосфата, фосфината, оксалата, геми-оксалата, малоната, геми-малоната, фумарата, геми-фумарата, малеата, геми-малеата, цитрата, геми-цитрата, тартрата, геми-тартрата, аспартата и глутамата.

В способах, описанных в настоящем документе, метформин или его соль может быть составлено в композицию, содержащую компоненты А, В и С, при этом

А представляет собой протонированную форму природной или не природной аминокислоты;

В представляет собой дианион кислоты; и

С представляет собой протонированную форму метформина или его солиметформина или его соли. В некоторых вариантах реализации.

А представляет собой протонированную форму природной аминокислоты, выбранной из аланина, аспарагиновой кислоты, аспарагина, аргинина, глицина, глутамина, глутаминовой кислоты, лизина, фенилаланина, тирозина, серина, треонина, триптофана, лейцина, изолейцина, гистидина, метионина, пролина, цистеина и цистина; и

В представляет собой дианион кислоты, выбранной из щавелевой, малоновой, лимонной, малеиновой, фумаровой, винной, аспарагиновой и глутаминовой кислоты.

С представляет собой протонированную форму метформина или его соли. В других вариантах реализации терапевтически эффективное количество метформина или его солиметформина или его соли, составляет от около 1 мг до около 2000 мг. В других вариантах реализации терапевтически эффективное количество метформина или его соли составляет от около 10 мг до около 1500 мг. В других вариантах реализации терапевтически эффективное количество метформина или его солиметформина или его соли, составляет от около 50 мг до около 1000 мг. В других вариантах реализации терапевтически эффективное количество метформина или его солиметформина или его соли, составляет от около 100 мг до около 500 мг.

В предпочтительных вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, выполнены возможностью снижения или минимизации системной биодоступности соединения, например, минимизации циркулирующей в плазме концентрации метформина или его соли в организме пациента, и/или снижения средней системной биодоступности соединения, например, по сравнению с композицией незамедлительного высвобождения, содержащей эквивалентное количество указанного соединения. В некоторых вариантах реализации минимизированные циркулирующие в плазме концентрации составляют менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 или 0,24 мкг/мл у субъектов с нормальной или ухудшенной почечной функцией. В других вариантах реализации адаптированная композиция соединения имеет относительную биодоступность 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10%, по сравнению с композицией незамедлительного высвобождения, содержащей такое же количество указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации композиции, представленные в настоящем документе, выполнены с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В некоторых вариантах реализации композиции выполнены с возможностью высвобождения в двенадцатиперстной кишке, тонкой кишке, подвздошной кишке, слепой кишке, толстой кишке и/или прямой кишке. В других вариантах реализации композиции выполнены с возможностью высвобождения в тонкой кишке, подвздошной кишке, слепой кишке, толстой кишке и/или прямой кишке. В некоторых вариантах реализации композиция составлена для высвобождения в нижнем кишечнике. В дополнительных вариантах реализации композиция составлена для высвобождения в верхнем кишечнике. В дополнительных вариантах реализации композиция составлена для высвобождения в верхнем кишечнике и в нижнем кишечнике.

В одном из вариантов реализации композиция высвобождает метформин или его соль с началом действия через около 75 мин, от около 105 до около 135 мин, от около 165 до около 195 мин или от около 225 до около 255 мин, или через интервал их комбинаций, после перорального введения субъекту.

В других вариантах реализации композиция высвобождает метформин или его соль с началом действия при pH около 5,0, около pH 5,5, около pH 6,0, около pH 6,5, около pH 7,0 или в их комбинации, после перорального введения субъекту.

В настоящем документе представлены также композиции, содержащие метформин или его соль которые дополнительно содержат один или более лигандов к хемосенсорным рецепторам, выбранных из лиганда к рецептору сладкого вкуса, лиганда к рецептору вкуса юмами, лиганда к рецептору жира, лиганда к рецептору желчной кислоты, лиганда к рецептору горького вкуса или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит лиганд к рецептору сладкого вкуса. В других вариантах реализации композиция дополнительно содержит лиганд к рецептору вкуса

юмами. В других вариантах реализации композиция дополнительно содержит лиганд к рецептору сладкого вкуса и лиганд к рецептору вкуса юмами.

Лиганды к рецептору сладкого вкуса включают глюкозу, сахарозу, аспартам, стевиозид, ребаудиозид, неотам, ацесульфам-К и сахарин. Лиганды к рецептору вкуса юмами включают глутаматные соли, глутамины, ацетилглицины или аспартам. Лиганды к рецептору жира включают линолевые кислоты, олеиновые кислоты, пальмитаты, олеилэтаноламиды, смешанные эмульсии жирных кислот, омега-3 жирные кислоты и N-ацилфосфатидилэтаноламин (NAPE). Лиганды к рецептору кислого вкуса включают лимонную кислоту и гидроксипальмитовую кислоту. Желчные кислоты включают дезоксихолевые кислоты, таурохолевые кислоты и хенодезоксихолевые кислоты. В некоторых вариантах реализации лиганд хемосенсорного рецептора является не метаболизируемым. В некоторых вариантах реализации лиганд хемосенсорного рецептора представляет собой агонист. В некоторых вариантах реализации лиганд хемосенсорного рецептора представляет собой антагонист.

Соответственно в настоящем документе представлены также композиции, содержащие метформин или его соль, которые дополнительно содержат антагонист хемосенсорного рецептора, выбранный из группы, состоящей из антагониста рецептора сладкого вкуса, антагониста рецептора горького вкуса, антагониста рецептора вкуса юмами, антагониста рецептора жира, антагониста рецептора кислого вкуса и антагониста рецептора желчной кислоты. В некоторых вариантах реализации антагонист хемосенсорного рецептора представляет собой антагонист рецептора вкуса юмами, который усиливает действие пищи на рецепторы вкуса юмами в кишечнике.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены с энтеросолюбильным покрытием. В другом аспекте композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены с системой модифицированного высвобождения. В другом аспекте композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены с системой таймированного высвобождения. В дополнительном аспекте композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены с системой модифицированного высвобождения и энтеросолюбильным покрытием. В дополнительном аспекте композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены с системой таймированного высвобождения и энтеросолюбильным покрытием.

В настоящем документе представлен способ лечения некоторых состояний у субъекта, включающий введение субъекту композиции, содержащей метформин или его соль, описанной в настоящем документе.

В одном аспекте указанный способ включает введение субъекту метформина или его соли при этом указанная композиция выполнена с возможностью минимизации системной биодоступности соединения и/или высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В предпочтительных вариантах реализации указанная композиция приводит к снижению или минимизации системной биодоступности соединения, например, минимизации циркулирующей в плазме концентрации метформина или его соли в организме пациента, и/или снижения средней системной биодоступности соединения, например, по сравнению с композицией немедленного высвобождения, содержащей эквивалентное количество указанного соединения. В некоторых вариантах реализации минимизированная циркулирующая в плазме концентрация составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 или 0,25 мкг/мл у субъектов с нормальной или ухудшенной почечной функцией. В других вариантах реализации композиция имеет относительную биодоступность на 60, 50, 40, 30 или 20% ниже, по сравнению с композицией немедленного высвобождения, содержащей такое же количество указанного соединения.

В настоящем документе представлен способ лечения некоторых состояний путем введения композиции, содержащей метформин или его соль метформин или его соль, в нижний кишечник субъекта. В другом варианте реализации указанную композицию, содержащую по меньшей мере один метформин или его соль, вводят в верхний кишечник субъекта. В другом варианте реализации указанную композицию, метформин или его соль, вводят в верхний кишечник и нижний кишечник субъекта.

В настоящем документе представлен способ лечения некоторых состояний путем введения композиции, содержащей метформин или его соль, в двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, подвздошную кишку, слепую кишку, толстую кишку и/или прямую кишку. В других вариантах реализации указанную композицию, содержащую метформин или его соль, вводят в двенадцатиперстную кишку субъекта. В другом варианте реализации указанную композицию, содержащую метформин или его соль, вводят в тонкую кишку субъекта. В другом варианте реализации указанную композицию, содержащую метформин или его соль, вводят в подвздошную кишку субъекта. В другом варианте реализации указанную композицию, содержащую метформин или его соль, вводят в слепую кишку субъекта. В другом варианте реализации указанную композицию, содержащую метформин или его соль, вводят в толстую кишку субъекта. В другом варианте реализации указанную композицию, содержащую метформин или его соль, вводят в прямую кишку субъекта. В другом варианте реализации указанную композицию, содержащую метформин или его соль, вводят в двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, подвздошную кишку, слепую кишку, толстую кишку и/или прямую кишку субъекта.

В настоящем документе представлен способ лечения некоторых состояний путем введения одной

или более композиций метформина или его соли, которая высвобождается с началом действия через около 75 мин, от около 105 до около 135 мин, от около 165 до около 195 мин, от около 225 до около 255 мин, или через интервал их комбинаций, после перорального введения субъекту.

В настоящем документе представлен способ лечения некоторых состояний путем введения одной или более композиций метформина или его соли, которая имеет начало действия через около 120 мин, около 180 мин, около 240 мин или в интервале их комбинаций, после перорального введения субъекту. В одном из вариантов реализации композиция высвобождается с началом действия через около 120 мин после введения субъекту. В одном из вариантов реализации композиция высвобождается с началом действия через около 180 мин после введения субъекту. В одном из вариантов реализации композиция высвобождается с началом действия через около 240 мин после введения субъекту. В одном из вариантов реализации композиция высвобождается с началом действия через около 120 мин, около 180 мин и около 240 мин после перорального введения субъекту.

В некоторых вариантах реализации композиция (композиции) метформина или его соли имеет начало высвобождения при pH около 5,5, около pH 6,0, около pH 6,5 и/или около pH 7,0.

В некоторых вариантах реализации композиций метформина или его соли высвобождаются с началом действия при двух различных диапазонах pH, при этом указанные два диапазона pH выбраны из диапазонов от около pH 5,0 до около pH 6,0, от около pH 6,0 до около 7,0 и от около pH 7,0 до около pH 8,0.

В настоящем документе представлены способы модулирования циркулирующих концентрация одного или более гормонов, включая, но не ограничиваясь этим, GLP-1, GLP-2, GIP, окситомодулин, PYY, CCK, глюкагон, глюкагон, грелин, амилин, инсулин, С-пептид и урогуанилин, путем введения субъекту композиции, содержащей метформин или его соль, описанной в настоящем документе. В настоящем документе представлены способы модулирования гормонального профиля нижнего кишечника за счет введения композиции, содержащей метформин или его соль, в нижний кишечник субъекта. В одном из вариантов реализации гормональный профиль представляет собой профиль GLP-1, окситомодулина и PYY.

В настоящем документе представлены способы модулирования гормонального профиля верхнего кишечника за счет введения композиции, содержащей метформин или его соль, в верхний кишечник субъекта. В одном из вариантов реализации гормональный профиль представляет собой профиль GLP-1, GLP-2, окситомодулина, PYY, GIP, С-пептида, глюкагона, инсулина, CCK или любой их комбинации.

В настоящем документе дополнительно представлены способы сенситизации хемосенсорных рецепторов нижнего кишечника за счет стимулирования рецепторов горького вкуса в верхнем кишечнике с помощью метформина или его соли.

В настоящем документе представлены способы лечения некоторых состояний с помощью композиций бигуанидов или родственных гетероциклических соединений, описанных в настоящем документе. Эти состояния включают метаболический синдром, диабет I типа, диабет II типа, ожирение, компульсивное переедание, нежелательное чувство голода, пищевую зависимость, желание снизить потребление пищи или снизить вес, или поддержать снижение веса, желание поддержать здоровый вес, желание поддержать нормальный метаболизм глюкозы в крови, анорексию, предиабет, непереносимость глюкозы, гестационный сахарный диабет (GDM), нарушенную гликемию натощак (IFG), послеобеденную гипергликемию, ускоренное опорожнение желудка, демпинг-синдром, замедленное опорожнение желудка, дислипидемию, послеобеденную дислипидемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, постгипертриглицеридемию, инсулинорезистентность, расстройства потери костной массы, остеопению, остеопороз, заболевание мышечной атрофии, мышечные дегенеративные расстройства, синдром поликистозных яичников (PCOS), заболевание неалкогольной жировой дистрофии печени (NAFL), неалкогольный стеатогепатит (NASH), иммунные расстройства кишечника (например, глютенная болезнь), нарушение работы кишечника, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительную болезнь кишечника (IBD), включая, например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, синдром короткого кишечника и периферическую нейропатию, например, диабетическую нейропатию. В некоторых вариантах реализации указанное состояние представляет собой ожирение. В некоторых вариантах реализации указанное состояние представляет собой диабет. В дополнительных вариантах реализации субъект подвергался бариатрической хирургии. В других вариантах реализации способы, представленные в настоящем документе, дополнительно включают введение лекарства для лечения диабета или ожирения.

В некоторых вариантах реализации эти состояния включают уныние, стресс, грусть, тревогу, 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). В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для инициации ощущения счастья, благополучия или удовлетворенности.

Кроме того, композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для диетотерапии состояний, перечисленных выше.

В настоящем документе представлены также способы лечения заболевания, расстройства или по-

грешности энергетического гомеостаза у субъекта, включающие введение композиции, описанной в настоящем документе. В одном аспекте композиция выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В настоящем документе представлены также способы лечения избыточного веса у субъекта, включающие введение композиции, описанной в настоящем документе. В одном аспекте композиция выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В настоящем документе представлены также способы лечения ожирения у субъекта, включающие введение композиции, описанной в настоящем документе. В одном аспекте композиция выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В настоящем документе представлены также способы снижения потребления пищи у субъекта, включающие введение композиции, описанной в настоящем документе. В одном аспекте композиция выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В настоящем документе представлены также способы лечения диабета II типа у субъекта, включающие введение композиции, описанной в настоящем документе. В одном аспекте композиция выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В настоящем документе представлены также способы поддержания здорового веса тела у субъекта, включающие введение композиции, описанной в настоящем документе. В одном аспекте композиция выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В настоящем документе представлены также способы лечения предиабета у субъекта, включающие введение композиции, описанной в настоящем документе. В одном аспекте композиция выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В настоящем документе представлены также способы повышения концентрации GLP-1 у субъекта, включающие введение композиции, описанной в настоящем документе. В одном аспекте композиция выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В настоящем документе представлены также способы повышения концентрации PYY у субъекта, включающие введение композиции, описанной в настоящем документе. В одном аспекте композиция выполнена с возможностью высвобождения терапевтически эффективного количества метформина или его соли в одной или нескольких частях кишечника.

В некоторых вариантах реализации способов, представленных в настоящем документе, перед введением указанной композиции субъекта предварительно проверяют на содержание и типы эндогенных хемосенсорных рецепторов для использования при корректировке количества композиции для введения.

Способы, описанные в настоящем документе, могут также дополнительно включать введение ингибитора DPP-IV, лиганда хемосенсорного рецептора (например, лиганда к рецептору сладкого вкуса, лиганда к рецептору горького вкуса, лиганда к рецептору вкуса юмами, лиганда к рецептору кислого вкуса, лиганда к рецептору жира или лиганда к рецептору желчной кислоты, или их комбинации, агониста хемосенсорного рецептора (например, лактизол), энхансера хемосенсорного рецептора), агента против ожирения или агента против диабета.

В настоящем документе представлены также фармацевтические лекарственные формы, содержащие (а) компонент незамедлительного высвобождения с энтеросолюбильным покрытием при pH 6,5, содержащий гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и (b) компонент пролонгированного высвобождения с энтеросолюбильным покрытием при pH 6,5, содержащий гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и при этом суммарное количество метформина из обоих компонентов составляет менее 400 мг, а метформин имеет субтерапевтическую площадь под фармакокинетической кривой в плазме и субтерапевтическую $C_{\max}$ в плазме.

В некоторых вариантах реализации отношение гидрохлорида метформина в компоненте незамедлительного высвобождения к гидрохлориду метформина в компоненте замедленного высвобождения составляет около 20/80, 30/70, 35/65, 40/60, 45/55 или 50/50. В других вариантах реализации лекарственная форма демонстрирует профиль высвобождения при растворении, составляющий 80-100% от количества гидрохлорида метформина через 75 минут после перорального введения.

В некоторых вариантах реализации площадь под фармакокинетической кривой в плазме и $C_{\max}$ в плазме, обусловленные введением дозы, составляют 50% или менее чем площадь под фармакокинетической кривой в плазме и $C_{\max}$ в плазме, обусловленные введением однократной дозы GLUMETZA 500 мг.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма дополнительно содержит ингибитор DPP-IV в (a), (b) или в них обоих. В других вариантах реализации лекарственная форма дополнительно со-

держит агент против диабета или против ожирения.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма дополнительно содержит (с) компонент незамедлительного высвобождения, содержащий гидрохлорид метформина. В некоторых случаях компонент незамедлительного высвобождения (с) имеет энтеросолюбильное покрытие при pH 5,0. В некоторых случаях суммарное количество метформина из компонентов (а)-(с) составляет менее 600 мг.

В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество в компоненте пролонгированного высвобождения выбрано из группы, состоящей из этилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, ксантановой камеди, альгината натрия, полисорбата-80 и их смесей.

В некоторых вариантах реализации суммарное количество гидрохлорида метформина составляет около 250 мг.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой двухслойную таблетку. В других вариантах реализации лекарственная форма представляет собой капсулу с двумя компонентами в виде инкапсулированных мини-таблеток.

В настоящем документе представлены также фармацевтические лекарственные формы, содержащие (а) компонент незамедлительного высвобождения с энтеросолюбильным покрытием при pH 6,5, содержащий гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и (b) компонент пролонгированного высвобождения с энтеросолюбильным покрытием при pH 6,5, содержащий гидрохлорид метформина и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; и при этом гидрохлорид метформина имеет сниженную среднюю системную биодоступность.

В некоторых вариантах реализации средняя системная биодоступность меньше, чем средняя системная биодоступность препарата метформина с незамедлительным высвобождением, содержащего эквивалентное количество метформина. В других вариантах реализации средняя системная биодоступность меньше, чем 15%.

В некоторых вариантах реализации суммарное количество гидрохлорида метформина составляет менее 400 мг.

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в том же объеме, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были бы указаны конкретно и отдельно для включения посредством ссылки.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 иллюстрирует схему испытания, описанного в примере 5.

Фиг. 2 иллюстрирует события в течение периода лечения в испытании, описанном в примере 5.

Фиг. 3 иллюстрирует концентрации в плазме метформина (●) и ре-метформина (■) (ось x, нг/мл) в зависимости от времени (ось y, мин.) после проглатывания при t=-240 и после приема пищи при t=0 мин.

Фиг. 4А иллюстрирует концентрацию в плазме РYY (ось x; пг/мл) в зависимости от времени (ось y; мин.) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина (●) или ре-метформина (■) и после приема пищи при t=0 мин. Фиг. 4В иллюстрирует концентрацию в плазме активного GLP-1 (ось x; GLP-1A пмоль/л) в зависимости от времени (ось y; мин.) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина (●) или ре-метформина (■) и после приема пищи при t=0 мин. Фиг. 4С иллюстрирует концентрацию в плазме общего GLP-1 (ось x; GLP-1T пмоль/л) в зависимости от времени (ось y; мин.) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина (●) или ре-метформина (■) и после приема пищи при t=0 мин. Для фиг. 4А-С, процентное увеличение абсолютной площади под фармакокинетической кривой сравнивается с исходными значениями.

Фиг. 5А иллюстрирует концентрацию в плазме глюкозы (ось x; мг/дл) в зависимости от времени (ось y; мин.) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина (●) или ре-метформина (■) и после приема пищи при t=0 мин. Фиг. 5В иллюстрирует концентрацию в плазме инсулина (ось x; пмоль/л) в зависимости от времени (ось y; мин.) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина (●) или ре-метформина (■) и после приема пищи при t=0 мин. Для фиг. 5А, В, процентное снижение абсолютной площади под фармакокинетической кривой сравнивается с исходными значениями.

Фиг. 6 представляет собой график, иллюстрирующий площадь под кривой РYY (ось x; log-преобразование) в зависимости от площади под кривой метформина (нг/мл*мин.) после проглатывания метформина (●) и ре-метформина (■).

Фиг. 7А иллюстрирует концентрацию в плазме метформина (●) и ре-метформина (■) (ось x; нг/мл) в зависимости от времени (ось y; мин.) после проглатывания при t=-240 и после приема пищи при t=0 мин. Фиг. 7В иллюстрирует концентрацию в плазме РYY (ось x; пг/мл) в зависимости от времени (ось y; мин.) у субъектов в исходном состоянии (□, ○) или после проглатывания метформина (●) или ре-метформина (■) и после приема пищи при t=0 мин.

Фиг. 8 представляет собой схему 12-недельного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, параллельно-группового, многоцентрового исследования для определения безопасности и эффективности ежедневного двукратного введения ре-метформина субъектам с сахарным диабетом 2 типа.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения некоторых состояний, например, метаболических состояний, включая ожирение и диабет, с помощью метформина или его соли. Метформин или его соль модулируют синтез, секрецию и/или хранение гормонов, например, GLP-1, GLP-2, оксинтомодулина, PYY, GIP, инсулина, С-пептида, глицентина, глюкагона, амилина, грелина, урогуанилина и/или ССК, которые представляют собой основные регуляторы энергетических и метаболических процессов, таких как метаболизм глюкозы.

Представленные варианты реализации, описанные в настоящем документе, дополнительно предполагают направленное введение метформина или его солиметформина или его соли в определенные части кишечника. Энтероэндокринные клетки, например, L-клетки, K-клетки и I-клетки, каждая из которых секретируется различными группами метаболических гормонов в ответ на хемосенсорное стимулирование, встречаются по всей длине кишечника. Концентрации и пропорции этих типов энтероэндокринных клеток различны в различных сегментах кишечника и, как отмечено выше, каждый тип клеток имеет различный профиль экспрессии метаболических гормонов. Направленное введение композиций настоящего изобретения в конкретные сегменты кишечника, например, за счет использования препаратов, предназначенных для высвобождения в одном или более заданных сегментов кишечника, обеспечивает дополнительный уровень контроля действия таких композиций, например, при модулировании гормонов, участвующих в метаболизме.

Таким образом, представленные варианты, описанные в настоящем документе, включают новый подход к лечению определенных состояний, например, за счет модулирования секреции метаболических гормонов путем активации энтероэндокринного хемосенсорного рецептора с помощью метформина или его соли. Эти варианты реализации дополнительно включают возможность выбора комплексных терапий, специально разработанных для специфических потребностей индивидуумов с различными гормональными профилями.

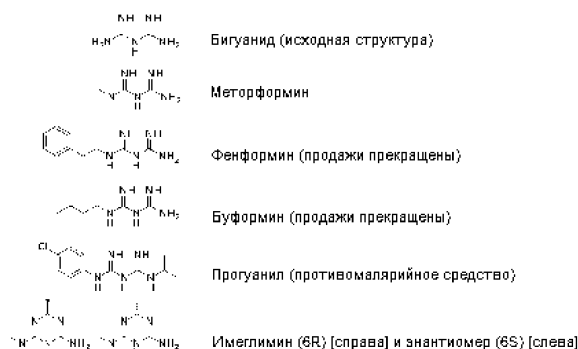
Метформин или его соль может быть использовано в комбинации с одним или более лигандами хемосенсорного рецептора для модулирования гормональных профилей в организме индивидуума. Иллюстративные лиганды хемосенсорного рецептора и их применение при модулировании гормональных профилей описано, например, в публикациях заявок США №№: 20100267643, 20110065660 и 20120094942; а также в публикациях заявок РСТ №№ WO 2010123930, WO 2011133180, WO 2012054523, WO 2012054526, WO 2012054527, WO 2012054528 и WO 2012054530, полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Варианты реализации, описанные в настоящем документе, включают композиции и способу модулирования концентраций циркулирующих энтероэндокринных клеточных гормонов, включая, но не ограничиваясь этим, GLP-1, GLP-2, GIP, оксинтомодулин, PYY, ССК, глицентин, инсулин, глюкагон, С-пептид, грелин, амилин, урогуанилин и так далее, такие композиции и способы включают введение по меньшей мере одного бигуанидного или родственного гетероциклического соединения субъекту для лечения определенных состояний. Гормональное модулирование может быть достигнуто введением композиции, содержащей бигуанидное или родственное гетероциклическое соединение, действующее на рецептор горького вкуса.

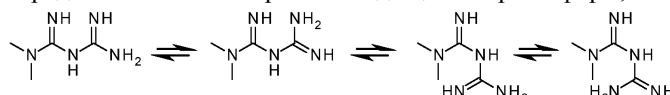
В конкретных вариантах реализации комбинация метформина или его соли с одним или более агонистами рецепторов сладкого вкуса, вкуса юмами, горького вкуса, свободной жирной кислоты и желчной кислоты стимулирует синхронное высвобождение важных гормонов и нейтральных сигналов из энтероэндокринных клеток и, за счет этого, облегчает усваивание и распределение питательных веществ из пищи. В дополнительных вариантах реализации комбинации метформина или его соли с одним или более агонистами рецепторов сладкого вкуса, вкуса юмами, горького вкуса, свободной жирной кислоты и желчной кислоты подавляет синтез, активность или действие грелина, или его пост-трансляционную модификацию (активность грелин-октоноил-ацилтрансферазы или GOAT) и/или секрецию или высвобождение грелина.

Бигуаниды и родственные гетероциклические соединения

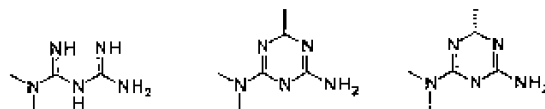
Композиции и способы, описанные в настоящем документе, относятся к бигуанидам и родственным гетероциклическим соединениям. В качестве предпосылки, метформин представляет собой один из самых простых структурных вариантов класса соединений, известных как бигуаниды. С точки зрения структуры метформин похож на фармакофор или фрагмент более крупной биологически активной химической структуры. Исходная бигуанидная структура, а также структура метформина фенформина, буформина, прогуанила, имеглимина и его энантиомеров представлены ниже.



Не ограничиваясь какой-либо теорией, несмотря на то, что геометрия метформина и родственных бигуанидов с открытой цепью в контексте их взаимодействий с биологическими мишенями понятны не до конца, эта геометрия предположительно ограничена до *цис*- и *транс*-форм, изображенных ниже.



И снова, не ограничиваясь какой-либо теорией, эти две формы представляют собой низкоэнергетические формы структуры с присущим энергетическим барьером для ротации основной связи, который препятствует взаимопревращению *цис*-формы в *транс*-форму. Рентгеновское испытание кристалла динитрата метформина демонстрирует, что "*цис*" структура представляет собой предпочтительный конформер в твердой фазе. Fridrichová M, Císařová I, Němec I. 1,1-Dimethyl-biguanidinium(2+) dinitrate. Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online. 1 января 2012; 68(Pt 1):o18-9. эл.публ. 3 декабря 2011. Родственный набор структур, дигидротриазинов, представленных на примере соединением, известным как имеглимин (который в настоящее время проходит позднюю стадию клинических испытаний в компании Poxel Pharmaceuticals), имеет "*цис*" конформацию, фиксированную в их структурах так, как изображено ниже:



Синтез соединений

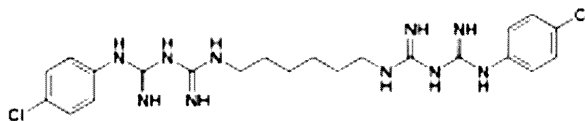
Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с помощью стандартных синтетических приемов, известных специалистам в данной области, или с помощью способов, известных в данной области, в комбинации со способами, описанными в настоящем документе. Кроме того, растворители, температуры и другие условия реакций, представленные в настоящем документе, могут варьироваться в соответствии с практикой и знаниями специалистов в данной области.

Исходные материалы, используемые для синтеза соединений, описанных в настоящем документе, могут быть получены из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, штат Висконсин), Sigma Chemical Co. (Сент-Луис, штат Миссури), или исходные материалы могут быть синтезированы. Соединения, описанные в настоящем документе, и другие родственные соединения, имеющие другие заместители, могут быть синтезированы с помощью методик и материалов, известных специалистам в данной области, таких как описаны, например, в публикациях March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4-е изд., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4-е изд., тома А и В (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3-е изд., (Wiley 1999) (все из которых включены посредством ссылки в полном объеме). Общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе, могут быть получены из известных в данной области реакций, и эти реакции могут быть модифицированы посредством использования соответствующих реагентов и условий, понятных специалистам в данной области, для внедрения различных фрагментов, содержащихся в формулах, представленных в настоящем документе.

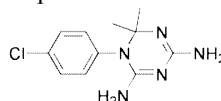
Дополнительные бигуанидные и родственные гетероциклические соединения, а также способы и схемы синтеза соединений, описанных в настоящем документе, представлены в заявке США с серийным № 12/593479 (опубликованной как U.S. 2010/0130498); заявке США с серийным номером 12/593398 (опубликованной как U.S. 2010/0184796); патенте США № 7829299; заявке США с серийным номером 11/578013 (опубликованной как U.S. 2010/0056621); патенте США № 7416867; заявке США с серийным номером 11/455693 (опубликованной как U.S. 2007/0037212); заявке США с серийным номером 13/059730 (опубликованной как U.S. 2011/0143376); заявке США с серийным номером 12/996670 (опубликованной как U.S. 2011/0311991), патенте США № 7811788; заявке США с серийным номером 11/182942 (опубликованной как U.S. 2006/0019346); заявке США с серийным номером 12/993542 (опубликованной как U.S. 2011/0086138), заявке США с серийным номером 12/373235 (опубликованной как U.S. 2010/0055209); Международной заявке с серийным номером PCT/IL2007/000454 (опубликованной как WO 2007/116404); заявке США с серийным номером 10/472056 (опубликованной как U.S.

2004/0138189); патенте США № 5891919; патенте США № 6376657; заявке США с серийным номером 11/554982 (опубликованной как U.S. 2007/0104805); заявке США с серийным номером 11/926745 (опубликованной как U.S. 2008/0108604); Международной заявке с серийным номером PCT/CA2009/001688 (опубликованной как WO 2010/060198); заявке США с серийным номером 12/735557 (опубликованной как U.S. 2010/0330205); Международной заявке с серийным номером PCT/CA2007/001066 (опубликованной как WO 2008/000063); заявке США с серийным номером 11/438204 (опубликованной как U.S. 2006/0269617); заявке США с серийным номером 10/563713 (опубликованной как 2006/0172020); заявке США с серийным номером 10/902352 (опубликованной как U.S. 2006/0024335); заявке США с серийным номером 10/538038 (опубликованной как U.S. 2006/0275765); заявке США с серийным номером 11/555617 (опубликованной как U.S. 2008/0187936); заявке США с серийным номером 12/739264 (опубликованной как U.S. 2010/0316736); заявке США с серийным номером 12/215609 (опубликованной как U.S. 2009/0042813); заявке США с серийным номером 11/893088 (опубликованной как U.S. 2008/0050499); патенте США № 7807204; заявке США с серийным номером 11/811166 (опубликованной как U.S. 2008/0003268); патенте США № 6376657; Международной заявке с серийным номером PCT/US 2011/041183 (опубликованной как WO 2011/163183); Международной заявке с серийным номером PCT/EP 2011/059814 (опубликованной как WO 2011/157692); заявке США с серийным номером 12/790292 (опубликованной как U.S. 2011/0293753); Международной заявке с серийным номером PCT/JP 2009/071700 (опубликованной как WO 2010/076879); заявке США с серийным номером 13/032530 (опубликованной как U.S. 2011/0217394); Международной заявке с серийным номером PCT/EP 2011/000110 (опубликованной как WO 2011/085979); Международной заявке с серийным номером PCT/US 2010/058467 (опубликованной как WO 2011/068814); заявке США с серийным номером 13/060996 (опубликованной как U.S. 2011/0152361); заявке США с серийным номером 12/09253 (опубликованной как U.S. 2011/0124609); заявке США с серийным номером 12/687962 (опубликованной как U.S. 2011/0119499); и в Международной заявке с серийным номером PCT/EP 2010/004623 (опубликованной как WO 2011/012298); каждая из которых включена посредством ссылки в полном объеме.

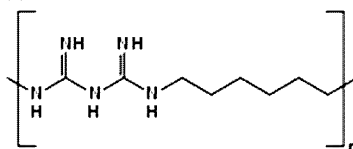
Другие известные бигуанидные и родственные соединения включают хлоргексидин, соединение с антисептическими свойствами:



циклогуанил, соединение с противомалярийными свойствами:



полигексаметилен-бигуанид, соединение с антисептическими свойствами:



соединение, обозначенное JPC-2067-B, известное как ингибитор токсоплазмы гонди:



Эти и другие бигуанидные и родственные гетероциклические соединения предполагаются входящими в рамки настоящего описания. В дополнительных вариантах реализации бигуанид и родственное гетероциклическое соединение представляет собой метформин или его соль.

Метформин

Метформин обладает низкой биодоступностью в отношении циркулирующих концентраций в крови, по сравнению со многими другими перорально вводимыми лекарствами. Например, описано, что метформин имеет среднюю системную биодоступность 30-60%, тогда как многие сравнительно небольшие молекулы имеют биодоступность более 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. Описано, что введение метформина увеличивает высвобождение GLP-1 из L-клеток, расположенных в кишечнике. Однако высвобождение GLP-1 из L-клеток (и активация энтероэндокринных клеток) запускается люминальными сигналами на эпителиальной части поверхности кишечника. Не существует известных примеров переносимых кровью или циркулирующих сигналов, которые могут активировать энтероэндокринные клетки для высвобождения их гормонального содержимого. Поэтому предполагается, что метформин

мин действует не за счет его присутствия в циркулирующей плазме *per se*. Метформин может вызывать активацию энтероэндокринных клеток (например, за счет связывания с рецептором горького вкуса на L-клетке или другой энтероэндокринной клетке), включая высвобождение GLP-1 из L-клеток за счет взаимодействия с люминальной или эпителиальной частью поверхности L-клеток.

Минимизация системного воздействия

В настоящем документе, в некоторых вариантах реализации представлены композиции метформина или его соли, выполненные с возможностью минимизации системной биодоступности соединения, например, за счет доставки в кишечник. В некоторых вариантах реализации композиции метформина или его соли, выполненные с возможностью доставки в энтероэндокринные клетки, описанные в настоящем документе, минимизируют абсорбцию метформина в плазму субъекта. В других вариантах реализации композиции метформина или его соли, минимизируют $C_{\max}$ в плазме и/или значения площади под фармакокинетической кривой. В других вариантах реализации композиции метформина или его соли, имеют незначительную абсорбцию метформина в плазме, $C_{\max}$ и/или значения площади под фармакокинетической кривой. В других вариантах реализации $C_{\max}$ и/или значения площади под фармакокинетической кривой для метформина или его соли, являются такими, которые ранее считались субтерапевтическими для описанных композиций, по сравнению с описанными значениями $C_{\max}$ и/или площади под фармакокинетической кривой для известных препаратов этих соединений.

В предпочтительных вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, выполнены с возможностью снижения или минимизации системной биодоступности соединения, например, минимизации циркулирующей в плазме концентрации метформина или его солей в организме пациента, и/или снижения средней системной биодоступности соединения, например, по сравнению с композицией незамедлительного высвобождения, содержащей эквивалентное количество указанного соединения. В некоторых вариантах реализации минимизированная циркулирующая в плазме концентрация составляет менее чем около 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 или 0,25 мкг/мл у субъектов с нормальной или ухудшенной почечной функцией. В других вариантах реализации адаптированная композиция соединения обеспечивает относительную биодоступность соединения на 70, 60, 50, 40, 30 или 20% меньше, по сравнению с композицией незамедлительного высвобождения, содержащей такое же количество указанного соединения.

Незначительные или субтерапевтические значения $C_{\max}$ метформина в плазме и/или площади под фармакокинетической кривой включают 50, 40, 30, 20 и 10% от описанных значений $C_{\max}$ и/или площади под фармакокинетической кривой известных препаратов метформина (например, GLUMETZA, GLUCOPHAGE, GLUCOPHAGE XR, RIOMET, FORTAMET, OBIMET, GLUFORMIN, DIANBEN, DIABEX, DIAFORMIN, метформин IR, метформин SR и тому подобные). Например, известный препарат метформина с пролонгированным высвобождением, GLUMETZA, имеет средние значения $C_{\max}$, которые составляют 473 ± 145 , 868 ± 223 , 1171 ± 297 и 1630 ± 399 нг/мл для однократных доз 500, 1000, 500 и 2500 мг, соответственно. Для площади под фармакокинетической кривой, средние значения для GLUMETZA составляют 3501 ± 796 , 6705 ± 1918 , 9299 ± 2833 и 14161 ± 4432 нг·ч/мл для однократных доз 500, 1000, 1500 и 2500 мг, соответственно (листок-вкладыш GLUMETZA).

В дополнительных вариантах реализации композиции метформина или его соли имеют сниженную среднюю системную биодоступность. Сниженная средняя системная биодоступность, в некоторых вариантах реализации, представляет собой более низкую среднюю системную биодоступность по сравнению с препаратом метформина с незамедлительным высвобождением (относительная биодоступность), содержащей эквивалентное количество метформина. В других вариантах реализации сниженная средняя системная биодоступность имеет место, когда средняя системная биодоступность, например, относительная биодоступность, составляет менее 40%, 30%, менее 25%, менее 15%, менее 10% и менее 5%. В некоторых случаях средняя системная биодоступность составляет менее 15%.

Для достижения этих эффектов разрабатывают средство доставки метформина для модифицированного высвобождения, которое, например, сохраняется в желудочно-кишечном тракте и/или высвобождает дозы метформина в количествах, минимизирующих абсорбцию в плазму. Доставку метформина в одну или более областей кишечника осуществляют любым известным способом, включая, например, пероральный, ректальный, назогастральный зонд, парентеральную инъекцию, такую как интралюминальная интестинальная инъекция. В некоторых случаях доставка является пероральной. Пероральная доставка композиций метформина описана в разделе препаратов с модифицированным высвобождением и включает системы таймированного высвобождения, энтеросолюбильные покрытия и pH-зависимые системы, гастроретентивные системы, плавающие системы, биоадгезивные системы, набухающие системы и тому подобные. В некоторых вариантах реализации в композициях метформина, описанных в настоящем документе, используют многокомпонентную систему, в которой метформин после введения доставляется к различным участкам в желудочно-кишечном тракте, таким как двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, подвздошная кишка, нижний кишечник или их комбинации. Например, композиция метформина может быть доставлена в тонкий кишечник за счет использования компонентов с незамедлительным высвобождением и с таймированным или замедленным (энтеральным) высвобождением. Многокомпонентные системы композиций метформина могут быть в разовых лекарственных формах,

таких как би- или три-, или многослойные таблетки, или в форме множества частиц, такой как инкапсулированные микротаблетки, или в виде отдельных лекарственных форм, например, отдельных таблеток, принимаемых вместе или с периодическим интервалом.

В некоторых вариантах реализации композиция метформина или его соли, выполненная с возможностью доставки в одну или более областей кишечника, содержит два компонента для доставки метформина, при этом первый компонент высвобождается незамедлительно, а второй компонент высвобождается незамедлительно или с течением времени и покрыт энтеросолюбильным покрытием. Второй компонент высвобождается после возникновения заданного pH благодаря энтеросолюбильному покрытию. Предполагаемые значения pH включают около pH 5,0, около pH 5,5, около pH 6,0, около pH 6,5 и около pH 7,0. После возникновения заданного pH начинается высвобождение второго компонента. Вторые компоненты, которые содержат метформин, незамедлительно высвобождают метформин в течение около 15 минут, около 20 минут, около 25 минут или 30 минут после возникновения заданного pH, тогда как вторые компоненты с таймированным, пролонгированным или медленным высвобождением, высвобождают его в течение более продолжительного периода времени, такого как около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч, около 6 ч, около 7 ч или около 8 ч. Иллюстративная двухкомпонентная система доставки метформина может быть, в некоторых вариантах реализации, двухслойной таблеткой. В пределах вариантов реализации предусматриваются три, четыре и дополнительные компоненты. Например, третий или четвертый компонент может содержать гастроретентивный компонент или компонент, который доставляет и высвобождает метформин только в нижнем кишечнике.

Для композиций, содержащих метформин или его соль, дозы метформина могут находиться в диапазоне от около 1 мг до около 2000 мг, от около 10 мг до около 1500 мг, от около 50 мг до около 1000 мг или около 100 мг, или около 500 мг в сутки. В некоторых случаях доза метформина или его соли составляет около 2000 мг, около 1500, около 1000 мг, около 800 мг, около 600 мг, около 500 мг, около 400 мг, около 300 мг, около 250 мг, около 200 мг, около 150 мг, около 100 мг, около 75 мг, около 50 мг, около 25 мг, около 10 мг или около 1 мг в сутки. В некоторых вариантах реализации доза метформина или его соли составляет менее 400 мг. В некоторых вариантах реализации доза метформина или его соли составляет 250 мг.

Соли метформина включают, но не ограничиваясь этим, гидрохлорид, фосфат, сульфат, гидробромид, салицилат, малеат, бензоат, сукцинат, этансульфонат, фумарат, гликолят, памоат, ортат, ацетат, изобутират, ацетилсалицилат, соль никотиновой кислоты, адамантоат, цинк-хлорофиллин, соль карбоновой кислоты, соль бензойной кислоты, соль дихлоруксусной кислоты, теофиллин-7-ацетат, клофибрат, тартрат, оксалат, таннат и соли гидроксильных кислот. В некоторых случаях соль метформина представляет собой гидрохлорид метформина.

Композиции метформина или его соли, выполненные с возможностью доставки в одну или более областей кишечника, в некоторых вариантах реализации вводят или комбинируют с дополнительными агентами, такими как агенты против ожирения и/или против диабета, описанные в настоящем документе. Известные агенты для комбинаций с композициями метформина, описанными в настоящем документе, включают ингибиторы DPP-IV (например, ситаглиптин, саксаглиптин, берберин, вилдаглиптин, линаглиптин, алоглиптин и тому подобные), тиазолидиндионы (например, пиоглитазон, ривоглитазон, розиглитазон, троглитазон и тому подобные), сульфонилмочевины (например, глипизид, глибенкламид (глибурид), гликвидон, гликлопирамид, глимепирид, гликлазид, ацетогексамид, карбутамид, хлорпропамид, толбутамид, толазамид и тому подобные) и двойные агонисты PPAR (алеглитазар, мураглитазар, тезаглитазар и тому подобные).

В дополнительных вариантах реализации модификатор хемосенсорного рецептора вводят с бигуанидом или родственным гетероциклическим соединением для альтерации или изменения активности рецептора в отношении указанного соединения. В дополнительных вариантах реализации энхансер хемосенсорного рецептора вводят с бигуанидом или родственным гетероциклическим соединением для усиления, потенцирования или увеличения действия указанного соединения. В некоторых случаях модификаторы и/или энхансеры вводят до введения соединения для усиления, потенцирования или увеличения действия указанного соединения. В других случаях модификаторы и/или энхансеры вводят вместе с соединением для усиления, потенцирования или увеличения действия указанного соединения.

Модуляторы и энхансеры могут быть специфичными для определенного хемосенсорного типа и/или нескольких хемосенсорных типов. Специфические хемосенсорные модуляторы и энхансеры могут включать, но не ограничиваясь этим, модуляторы и энхансеры рецептора вкуса юмами, модуляторы и энхансеры рецептора сладкого вкуса, модуляторы и энхансеры рецептора горького вкуса, модуляторы и энхансеры рецептора жира, модуляторы и энхансеры рецептора желчной кислоты, модуляторы и энхансеры рецептора кислого вкуса и тому подобные.

В некоторых вариантах реализации энхансер рецептора горького вкуса выбран из энхансерных соединений, описанных в настоящем документе, или известных в данной области. Энхансеры рецептора горького вкуса включают, но не ограничиваясь этим, лиганды к рецептору сладкого вкуса в суб-горьких количествах, то есть в количествах, которые не вызывают реакцию на горький вкус. В некоторых вари-

антах реализации энхансер рецептора горького вкуса представляет собой соль серебра. Соли серебра включают ацетат серебра и лактат серебра.

Комбинации

Бигуанидные или родственные гетероциклические соединения могут быть введены самостоятельно или в комбинации друг с другом. Дозы для каждого метформина или его соли могут быть определены по способам, известным в данной области. Дозы максимального ответа и максимально переносимые дозы могут быть определены по протоколам экспериментов на животных и людях, как описано в настоящем документе. Дополнительные относительные дозы, представленные как процент от дозы максимального ответа или максимально переносимой дозы, могут быть легко получены по этим протоколам.

В иллюстративном дозозависимом эксперименте бигуанидные или родственные гетероциклические соединения вводят по отдельности в модели на животном (например, в модели с диабетическими или тучными крысами) для определения оптимальных доз для каждого метформина или его соли. Бигуанидные или родственные гетероциклические соединения вводят по отдельности в возрастающих количествах (мг/кг/мин), при этом каждому субъекту вводят установленную мг/кг/мин. дозу, и эту дозу поддерживают на этом заданном уровне в течение определенного периода. С короткими интервалами собирают образцы крови (например, каждые 1, 2 или 5 мин) в течение указанного периода и анализируют на концентрации гормонов. Анализируемые гормоны включают ССК, GIP, GLP-1, оксикантомоулин, PYY, инсулин, С-пептид и GLP-2. Для каждого метформина или его соли определяют 50% от дозы максимального ответа и 50% от максимально переносимой дозы.

В некоторых вариантах реализации метформин или его соль вводят в концентрации, которая составляет 50% от дозы максимального ответа. В других вариантах реализации метформин или его соль вводят в концентрации, которая составляет 50% от максимально переносимой дозы. Бигуанид или родственные гетероциклические соединения могут быть введены в количестве 5, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% от дозы максимального ответа или максимально переносимой дозы, включая все входящие целые значения.

Комбинации бигуанида или родственных гетероциклических соединений могут быть введены в виде одной композиции или в нескольких композициях. Несколько композиций могут быть введены одновременно или в разное время. Композиции могут быть введены в различных формах доставки (то есть таблетки, порошки, капсулы, гели, жидкости, пищевые добавки, съедобные пищевые препараты (например, продукты лечебного питания, пластинки, гели, заполненные гранулами капсулы, жевательные резинки, пастилки, леденцы, жидкости и так далее)), а также в любой комбинации таких форм.

В одном из не ограничивающих примеров таблетку, содержащую метформин или его соль вводят одновременно с другой таблеткой, содержащей метформин или его соль, для обеспечения заданной дозы. В дополнительном примере эти две таблетки вводят в разное время. В другом не ограничивающем примере таблетку, содержащую заданную комбинацию метформина или его соли вводят для обеспечения полной дозы. В настоящем документе предусмотрена любая комбинация форм доставки, композиций и времени доставки.

Составляющие композиций, представленных в настоящем изобретении, могут варьироваться как в отношении отдельных составляющих, так и в отношении пропорций этих составляющих. В одном из вариантов реализации относительная пропорция составляющих оптимизирована для обеспечения заданной синергетической активности лекарственной комбинации. Например, в композиции, содержащей, или в способе, включающем введение двух составляющих, например, двух метформина или его соли, или в качестве другого не ограничивающего примера - метформин или его соль и лиганд к хемосенсорному рецептору, указанные составляющие могут содержаться в соотношениях, равных или около, 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 так далее. В композиции, содержащей, или в способе, включающем введение трех составляющих, например, двух метформина или его соли и метаболитированного лиганда к хемосенсорному рецептору, указанные составляющие могут содержаться в соотношениях, равных или около, 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 так далее.

При использовании более чем одного метформина или его соли в комбинации по меньшей мере с одним другим лигандом хемосенсорного рецептора или соединением, следует понимать, что режим комплексного лечения включает режимы лечения, в которых введение одного из соединений начинают до, во время или после лечения вторым или дополнительным агентом в указанной комбинации, и продолжают до любого времени в течение лечения другим агентом в указанной комбинации, или после прекращения лечения любым другим агентом. Режимы лечения включают также режимы, в которых агенты, подлежащие использованию в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или через уменьшающиеся или увеличивающиеся интервалы в течение периода лечения. Комплексное лечение включает периодическое лечение, которое начинают и заканчивают в разное время для облегчения клинического ведения пациента.

Показания

Среди состояний, которые предусмотрены для лечения с помощью композиций и методов вариантов реализаций, представленных в настоящем документе, метаболический синдром, диабет I типа, диабет II типа, ожирение, компульсивное переедание, нежелательное чувство голода, пищевая зависимость, желание снизить потребление пищи или снизить вес, или поддержать снижение веса, желание поддержать здоровый вес, желание поддержать нормальный метаболизм глюкозы в крови, анорексия, предиабет, непереносимость глюкозы, гестационный сахарный диабет (GDM), нарушенная гликемия натощак (IFG), послеобеденная гипергликемия, ускоренное опорожнение желудка (демпинг-синдром), замедленное опорожнение желудка, дислипидемия, послеобеденная дислипидемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, пост-гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность, расстройства потери костной массы, остеопения, остеопороз, заболевание мышечной атрофии, мышечные дегенеративные расстройства, синдром поликистозных яичников (PCOS), заболевание неалкогольной жировой дистрофии печени (NAFL), неалкогольный стеатогепатит (NASH), иммунные расстройства кишечника (например, глютеновая болезнь), нарушение работы кишечника, синдром раздраженного кишечника (IBS) или воспалительная болезнь кишечника (IBD), включая, например, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и синдром короткого кишечника, периферическая нейропатия, например, диабетическая нейропатия. В некоторых вариантах реализации указанные способы включают лечение субъекта, страдающего от уныния, стресса, грусти, тревоги, тревожного расстройства (например, генерализованного тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, панического расстройства, пост-травматического стрессового расстройства или социального тревожного расстройства) или расстройства настроения (например, депрессии, биполярного расстройства, дистимического расстройства и циклотимического расстройства), путем введения композиции, содержащей бигуаниды или родственные гетероциклические соединения, представленной в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации указанные способы включают способы инициации ощущения счастья, благополучия или удовлетворенности у субъектов путем введения композиции, содержащей метформин или его соль, представленной в настоящем документе.

Кроме того, композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для диетотерапии состояний, перечисленных выше. В некоторых вариантах реализации композиции и способы, представленные в настоящем документе, показаны для лечения, предупреждения или поддержания метаболического расстройства, заболевания или дефекта. Метаболические расстройства, заболевания или дефекты могут включать расстройства, заболевания или дефекты в энергетическом гомеостазе и расстройства, заболевания или дефекты в гомеостазе "топлива".

В некоторых вариантах реализации композиции и способы, представленные в настоящем документе, показаны для лечения, предупреждения или поддержания расстройств, заболеваний и дефектов, связанных с энергетическим гомеостазом. Энергетический гомеостаз, как правило, относится к сигнальным путям, молекулам и гормонам, связанным с потреблением пищи и расходом энергии. Расстройства, заболевания и дефекты, связанные с энергетическим гомеостазом, включают, но не ограничиваясь этим, диабет I типа, диабет II типа, предиабет, нарушенную гликемию натощак (IFG), нарушенное послеобеденное содержание глюкозы и гестационный диабет. В некоторых случаях композиции и способы, представленные в настоящем документе, показаны для лечения, предупреждения или поддержания диабета I типа или II типа.

В некоторых вариантах реализации композиции и способы, представленные в настоящем документе, показаны для лечения, предупреждения или поддержания расстройств, заболеваний и дефектов, связанных с гомеостазом "топлива". Расстройства, заболевания и дефекты, связанные с гомеостазом "топлива", включают, но не ограничиваясь этим, заболевание неалкогольной жировой дистрофии печени (NAFL), неалкогольный стеатогепатит (NASH), гиперлипидемию, пост-гипертриглицеридемию, гипертриглицеридемию, инсулинорезистентность и синдром поликистозных яичников (PCOS).

В вариантах реализации представлены также композиции и способы, пригодные для лечения состояний, в которых благотворное действие имеет увеличение секреции инсулина или контроль концентраций глюкозы за счет модификации энтероэндокринных клеточных гормонов (например, GLP-1 или GIP). Эти состояния включают, но не ограничиваясь этим, метаболический синдром, диабет I типа, диабет II типа, гестационный диабет, непереносимость глюкозы и родственные состояния, включая состояния, в которых пациенты страдают от непереносимости глюкозы.

В вариантах реализации представлены также композиции и способы модулирования роста (пролиферации) и/или образования (неогенез), и/или предотвращения гибели клеток (апоптоз) клеток, вырабатывающих и секретирующих инсулин (бета-клетки), за счет высвобождения нервных и гормональных сигналов, исходящих из кишечника в ответ на люминальную хемосенсорную стимуляцию. Гормоны кишечника, такие как GLP-1, PYY, GLP-2 и гастрин, участвуют в процессе сохранения бета-клеток или увеличения массы бета-клеток. В одном аспекте хемосенсорная стимуляция обеспечивает гормональный сигнал, связанный с нервным сигналом. Гормональный сигнал может возникать до, после или в тех же временных рамках, что и нервный сигнал.

В вариантах реализации представлены также композиции и способы лечения состояний, в которых благотворное действие имеет подавление аппетита за счет модулирования, например, PYY, окситомо-

дулина и/или ССК. Эти состояния включают, но не ограничиваясь этим, ожирение, компульсивное переедание, нежелательное чувство голода, желание снизить потребление пищи или снизить вес, или подержать снижение веса, а также родственные состояния.

Дополнительно представлены композиции и способы лечения состояний, в которых благотворное действие имеет пролиферация клеток кишечника за счет модулирования, например, GLP-2, таких как синдром короткого кишечника, болезнь Крона, воспалительная болезнь кишечника, неспецифический язвенный колит и другие состояния, являющиеся результатом поражения кишечника, включая остеопороз.

Способы лечения

Расстройство метаболизма глюкозы

В вариантах реализации, описанных в настоящем документе, представлены композиции и способы лечения и предупреждения расстройств метаболизма глюкозы и родственных состояний.

Например, в настоящем документе представлены способы лечения млекопитающих субъектов с диабетом, включая первичный эссенциальный диабет, такой как диабет I типа или диабет II типа (NIDDM), а также вторичный не эссенциальный диабет, включающие введение указанному субъекту по меньшей мере одного метформина или его соли, описанного в настоящем документе. В соответствии со способом настоящего изобретения может быть уменьшен симптом диабета или вероятность развития симптома диабета, такого как атеросклероз, ожирение, гипертония, гиперлипидемия, жировая дистрофия печени, нефропатия, нейропатия, ретинопатия, изъязвление стопы и катаракта, при этом каждый симптом связан с диабетом.

Способы и композиции, представленные в настоящем изобретении, пригодны для предупреждения или улучшения заболеваний и симптомов, связанных с гипергликемией и инсулинорезистентностью или низкими концентрациями инсулина. Хотя у одного пациента может наблюдаться одновременно несколько сопутствующих признаков и симптомов, во многих случаях может доминировать только один симптом из-за индивидуальных различий в восприимчивости многих физиологических систем, пораженных инсулинорезистентностью. Тем не менее, поскольку гипергликемия и инсулинорезистентность вносят основной вклад во многие болезненные состояния, для предотвращения или улучшения практически любого симптома в любой системе органов, который может быть обусловлен или обострен гипергликемией и инсулинорезистентностью, применимы агенты, направленные на эти клеточные и молекулярные дефекты.

Метаболический синдром представляет собой кластер метаболических отклонений, включая аномальное ожирение, инсулинорезистентность, непереносимость глюкозы, диабет, гипертонию и дислипидемию. Известно, что эти патологии связаны с повышенным риском сосудистых заболеваний.

Помимо метаболических расстройств, связанных с инсулинорезистентностью, указанных выше, у пациентов с NIDDM возникают также болезненные симптомы, вторичные к гипергликемии. Они включают нефропатию, периферическую нейропатию, ретинопатию, микрососудистое заболевание, изъязвление конечностей и приводят к неферментативному гликозилированию белков, например, повреждению коллагена и других соединительных тканей. Облегчение гипергликемии снижает скорость возникновения и тяжесть этих последствий диабета. Поскольку композиции и способы настоящего изобретения способствуют снижению гипергликемии при диабете, они являются пригодными для предупреждения и улучшения осложнений хронической гипергликемии.

Повышенные концентрации триглицеридов и свободных жирных кислот в крови поражают значительную долю популяции и представляют собой важный фактор риска для атеросклероза и инфаркта миокарда. В настоящем документе представлены композиции и способы, пригодные для снижения циркулирующих триглицеридов и свободных жирных кислот в организме гиперлипидемических пациентов. Гиперлипидемические пациенты зачастую имеют повышенные концентрации холестерина в крови, что также увеличивает риск сердечно-сосудистого заболевания. Холестерин-понижающие лекарства, такие как ингибиторы редуктазы HMG-CoA ("статины") могут быть введены гиперлипидемическим пациентом в дополнение к композициям метформина или его соли настоящего изобретения, будучи необязательно введенными в ту же фармацевтическую композицию.

Значительная доля населения страдает от жировой дистрофии печени, также известной как неалкогольный стеатогепатит (NASH); NASH зачастую сопутствует ожирению и диабету. Стеатоз печени, наличие капель триглицеридов с гепатоцитами, предрасполагает печень к хроническому воспалению (обнаруживаемому в биопсийных образцах как инфильтрация воспалительных лейкоцитов), что может приводить к фиброзу и циррозу. Жировая дистрофия печени обычно обнаруживается по наблюдению повышенных концентраций в сыворотке специфических для печени ферментов, таких как трансаминазы ALT и AST, которые служат как показатели гепатоцитарного поражения, а также по наличию симптомов, которые включают слабость и боль в области печени, хотя для доказательной диагностики зачастую требуется биопсия. Ожидаемое преимущество заключается в уменьшении воспаления печени и содержания жира, что приводит к ослаблению, остановке или реверсированию развития NASH в фиброз и цирроз.

Гипоинсулинемия представляет собой состояния, при котором наблюдаются сниженные по сравнению с нормальными количества инсулина, циркулирующие в организме, в котором, как правило, не участвует ожирение. Это состояние включает диабет I типа.

Диабет 2 типа или патологический метаболизм глюкозы может быть обусловлен различными фак-

торами и может проявляться различными симптомами. Ранее диабет 2 типа рассматривался как относительно самостоятельное заболевание, но современное понимание выявило, что диабет 2 типа (и сопутствующая гипергликемия или дисгликемия) зачастую представляет собой проявление более масштабного фонового расстройства, которое включает метаболический синдром, как отмечено выше. Этот синдром иногда упоминается как синдром X, и он представляет собой кластер факторов риска сердечно-сосудистого заболевания, который, помимо непереносимости глюкозы, включает гиперинсулинемию, дислипидемию, гипертонию, висцеральное ожирение, гиперкоагуляцию и микроальбуминурию.

В настоящем документе представлены также композиции и способы для лечения ожирения, включающие введение субъекту по меньшей мере одного метформина или его соли, описанного в настоящем документе, в количестве, эффективном для лечения указанного состояния. Этот агент может быть введен перорально и, альтернативно, другие способы введения, которые могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением, включают ректальные и парентеральный, инъекцией (например, интра-люминальной интестинальной инъекцией).

В соответствии со способами настоящего изобретения можно лечить субъектов, являющихся человеком, и млекопитающих, не являющихся человеком. В вариантах реализации настоящего изобретения представлены композиции и способы предупреждения или лечения диабета у широкого ряда млекопитающих субъектов, в частности, у пациентов-людей, которые страдают, страдали, возможно будут страдать или предрасположены к развитию диабета. Сахарный диабет выбран из группы, состоящей из инсулинозависимого сахарного диабета (IDDM или диабет I типа) и инсулинонезависимого сахарного диабета (NIDDM или диабет II типа). Описаны примеры расстройств, связанных с сахарным диабетом, и они включают, но не ограничиваясь этим, нарушение переносимости глюкозы (IGT); сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY); лепречаунизм (мутация рецептора инсулина), тропический диабет, диабет на фоне панкреатического заболевания или операции; диабет, связанный с генетическим синдромом (например, синдромом Прадера-Вилли); панкреатит; диабет на фоне эндокринопатии; тучность; и метаболический синдром (синдром X).

Диабетические субъекты, пригодные для лечения с помощью композиций и способов, предложенных настоящим изобретением, могут быть легко определены врачом, и они характеризуются, например, гипергликемией натощак, нарушенной переносимостью глюкозы, гликозилированным гемоглобином и, в некоторых случаях, кетоацидозом, связанным с травмой или болезнью. Гипергликемия или высокое содержание сахара в крови представляет собой состояние, при котором в плазме крови циркулирует избыточное количество глюкозы. Как правило, содержание глюкозы в крови составляет 10+ ммоль/л, но симптомы и последствия могут быть незаметными до более высоких значений, таких как 15-20+ ммоль/л. Пациенты с NIDDM имеют патологически высокую концентрацию глюкозы в крови натощак и замедленное клеточное поглощение глюкозы после приема пищи или после диагностического теста, известного как тест на переносимость глюкозы. NIDDM диагностируют на основании известных критериев (Американская ассоциация диabetологов, Physician's Guide to Insulin-Dependent (Type I) Diabetes, 1988; Американская ассоциация диabetологов, Physician's Guide to Non-Insulin-Dependent (Type II) Diabetes, 1988). Оптимальная доза конкретной композиции метформина или его соли для конкретного субъекта может быть определена в клинических условиях опытным клиницистом.

Хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, дегенерация желтого пятна и связанные с диабетом состояния

Композиции и способы, представленные в настоящем документе, могут быть использованы для предупреждения или лечения заболеваний почек. Диабет представляет собой самую распространенную причину хронической болезни почек и почечной недостаточности, на долю которых приходится около 44 процентов новых случаев. Даже при контролируемом диабете это заболевание может привести к хронической болезни почек и почечной недостаточности. У большинства людей с диабетом не развивается хроническая болезнь почек, которая является достаточно серьезной для прогрессирования в почечную недостаточность. Около 24 млн людей в Соединенных Штатах Америки страдают от диабета, и около 180000 людей живут с почечной недостаточностью в результате диабета. Высокое кровяное давление или гипертония представляет собой главный фактор развития почечных заболеваний у людей с диабетом.

Накопление гломерулярного мезангиального внеклеточного матрикса (ЕСМ), приводящее к гломерулосклерозу, представляет собой распространенный показатель при диабетической нефропатии и других хронических болезнях почек. Несколько серий данных показывают, что накопление ЕСМ при таких хронических почечных болезнях приводит к повышенному синтезу и снижению разрушению компонентов ЕСМ, и общепризнано, что разрушение ЕСМ в гломерулах и гломерулярных клетках опосредовано каскадом активатора плазминогена-плазмином-матриксной металлопротеиназы-2 (ММР)-2. Кроме того, в различных исследованиях описано снижение активности активатора плазминогена (РА), снижение активности плазмина или повышение концентраций ингибитора РА 1 (РАI-1; основной ингибитор РА) в гломерулах, полученных из животных с экспериментально индуцированными гломерулярными повреждениями, которые, как известно, приводят к накоплению мезангиального матрикса (Baricos, et al, "Extracellular Matrix Degradation by Cultured Mesangial Cells: Mediators and Modulators" (2003) Exp. Biol. Med. 228:1018-1022).

Дегенерация желтого пятна (AMD) представляет собой потерю фоторецепторов в области центральной сетчатки, называемой желтым пятном, ответственной за острое зрение. Дегенерация желтого пятна связана с патологическим отложением компонентов внеклеточного матрикса и других остатков в мембране между пигментным эпителием сетчатки и сосудистой хориоидеей. Этот похожий на обломки материал называют друзы. Друзы наблюдают при фундоскопическом исследовании глаз. Нормальные глаза могут не содержать друзы в желтом пятне, но друзы могут распространены на периферии сетчатки. Наличие мягких друз в желтом пятне, при отсутствии или каком-либо снижении макулярного зрения, считается ранней стадией AMD.

Хориоидальная неоваскуляризация (CNV) обычно возникает при дегенерации желтого пятна в дополнение к другим офтальмологическим расстройствам и связана с пролиферацией хориоидальных эндотелиальных клеток, сверхсинтезом внеклеточного матрикса и образованием сосудисто-волокнутой субретинальной мембраны. Пролиферация клеток пигментного эпителия сетчатки и выработка ангиогенных факторов влияет на хориоидальную неоваскуляризацию.

Диабетическая ретинопатия (DR) представляет собой офтальмологическое расстройство, которое развивается при диабете за счет утолщения капиллярных базальных мембран и потери контакта между перипитами и эндотелиальными клетками капилляров. Уменьшение перипитов увеличивает пропускание капилляров и приводит к разрушению барьера между кровью и сетчаткой.

Пролиферативная витреоретинопатия связана с клеточной пролиферацией клеточных и фибротических мембран в стекловидных мембранах и на поверхности сетчатки. При этом офтальмологическом расстройстве распространены пролиферация и миграция клеток пигментного эпителия сетчатки. Мембраны, связанные с пролиферативной витреоретинопатией, содержат компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген типа I, II и IV, а также фибронектин, и становятся прогрессивно фибротическими.

Композиции вариантов реализации, описанных в настоящем документе, могут быть, при необходимости, введены в комбинации с одним или несколькими стандартными терапевтическими способами лечения, известными в данной области. Например, для лечения диабетической нефропатии соединения настоящего изобретения могут быть введены в комбинации, например, с ингибиторами ACE, блокаторами рецептора ангиотензина II (ARBs) или с любыми другими стандартными терапиями, такими как, например, регулирование глюкозы.

Ожирение и расстройства питания

В настоящем документе дополнительно представлены композиции и способы, которые могут быть использованы для снижения веса или для предупреждения или лечения ожирения. Общее ожирение, характеризующееся высоким соотношением окружностей талии и бедер, представляет собой серьезный риск для метаболического синдрома. Метаболический синдром, как описано выше, представляет собой комбинацию медицинских расстройств, которые зачастую включают сахарный диабет 2 типа, высокое кровяное давление, высокие концентрации холестерина и триглицеридов в крови (Grundy SM (2004), J. Clin. Endocrinol. Metab. 89(6): 2595-600). Ожирение и другие расстройства питания описаны, например, в публикации заявки на патент США № 2009/0062193, "Compositions and Methods for the Control, Prevention and Treatment of Obesity and Eating Disorders."

"Избыточный вес" и "ожирение" представляют собой обозначения диапазонов веса, которые превышают значения, которые обычно считаются здоровыми для данного роста. Эти термины указывают также диапазоны веса, которые, как было показано, увеличивают вероятность определенных заболеваний и других проблем со здоровьем. Взрослый человек со значением BMI в диапазоне от 25 до 25,9 обычно считается имеющим избыточный вес. Взрослый человек со значением BMI 30 или выше обычно считается страдающим от ожирения. Однако имеющим избыточный вес или страдающим от ожирения может считаться любой, кто нуждается или желает снизить вес тела или предотвратить рост веса тела. Морбидное ожирение обычно относится к состоянию, при котором BMI составляет 40 или более. В вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, субъекты имеют BMI менее чем около 40. В вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, субъекты имеют BMI менее чем около 35. В вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, субъекты имеют BMI менее чем около 35, но более, чем около 30. В других вариантах реализации субъекты имеют BMI менее чем около 30, но более, чем около 27. В других вариантах реализации субъекты имеют BMI менее чем около 27, но более, чем около 25. В вариантах реализации субъект может страдать от или быть предрасположенным к состоянию, связанному с питанием, такому как компульсивное переедание или чувство голода.

Состояния, расстройства или заболевания, связанные с психическим здоровьем, такие как уныние, стресс, грусть, тревога, тревожное расстройство (например, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, пост-травматическое стрессовое расстройство или социальное тревожное расстройство) или расстройство настроения (например, депрессия, биполярное расстройство, дистимическое расстройство и циклотимическое расстройство), могут быть диагностированы профессионалами в области психического здоровья. Точно так же, профессиональные психиатры могут выполнить оценку ощущения счастья, благополучия или удовлетворенности.

"Субъект" может включать любых млекопитающих, в том числе людей. "Субъект также может

включать других млекопитающих, содержащихся в качестве домашних питомцев или сельскохозяйственных животных (например, собаки, коты, лошади, коровы, овцы, свиньи, козы). Субъекты, которые могут получить пользу от способов, представленных в настоящем документе, могут иметь избыточный вес или страдать от ожирения; однако они могут быть и худыми. Субъекты, которые могут получить пользу от способов, представленных в настоящем документе, могут желать снизить вес или могут страдать от расстройства питания, такого как компульсивное переедание, или от состояния питания, такого как чувство голода. Субъекты, которые могут получить пользу от способов, представленных в настоящем документе, могут желать изменить пищевые предпочтения. Они могут страдать от метаболического расстройства или состояния, помимо указанных состояний. Иллюстративные метаболические расстройства включают диабет, метаболический синдром, инсулинорезистентность и дислипидемию. Субъекты могут быть любого возраста. Соответственно, эти расстройства могут быть обнаружены у молодых и у пожилых людей (например, в возрасте 65 лет или менее), а также у младенцев, детей, подростков и пожилых людей (например, в возрасте 65 лет).

"Скорость метаболизма" означает количество энергии, высвобождаемой/расходуемой в единицу времени. Метаболизм в единицу времени может быть оценен по потреблению пищи, энергии, высвобожденной в виде тепла, или по кислороду, используемому в метаболических процессах. Как правило, у тех, кто хочет снизить вес, желательно иметь более высокую скорость метаболизма. Например, индивидуум с высокой скоростью метаболизма может тратить больше энергии (и сжигать больше калорий) для выполнения действий, чем индивидуум с низкой скоростью метаболизма для тех же действий.

При использовании в настоящем документе, "тощая масса" или "тощая масса тела" относится к мышцам и костям. Тощая масса тела не обязательно указывает на массу свободного жира. Тощая масса тела содержит небольшой процент жира (около 3%) в центральной нервной системе (головном и спинном мозге), костном мозге и внутренних органах. Тощую массу тела измеряют по плотности. Способы измерения массы жира и тощей массы включают, но не ограничиваясь этим, взвешивание под водой, вытеснение воздуха на плетизмографе, рентген, сканограммы двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), МРТ и КТ сканирования. В одном из вариантов реализации массу жира и тощую массу измеряют с помощью взвешивания под водой.

"Распределение жира" означает расположение жировых отложений в организме. Такие расположения жировых отложений включают подкожные, висцеральные и эктопические жировые накопления.

"Подкожный жир" означает отложение липидов непосредственно под поверхностью кожи. Количество подкожного жира у субъекта может быть измерено с помощью любого способа, доступного для измерения подкожного жира. В данной области известны способы измерения подкожного жира, например, описанные в патенте США № 6530886.

"Висцеральный жир" означает отложение жира в виде внутрибрюшинной жировой ткани. Висцеральный жир окружает жизненные органы и может метаболизироваться печенью с образованием холестерина в крови. Висцеральный жир связан с повышенным риском таких состояний как синдром поликистозных яичников, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания.

"Эктопическое накопление жира" означает липидные отложения внутри или вокруг тканей и органов, которые составляют тощую массу тела (например, скелетная мускулатура, сердце, печень, поджелудочная железа, почки, кровеносные сосуды). Как правило, эктопическое накопление жира представляет собой скопление липидов за пределами классических отложений жировой ткани в организме.

Масса жира может быть выражена в процентах от общей массы тела. В некоторых аспектах масса жира 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% в течение курса лечения. В одном аспекте тощая масса субъекта не снижается в течение курса лечения.

В другом аспекте тощая масса субъекта сохраняется или увеличивается в течение курса лечения. В другом аспекте субъект находится на низкокалорийной диете или на ограниченной диете. "Низкокалорийная диета" означает, что субъект потребляет меньшее количество калорий в день, по сравнению с нормальным рационом того же субъекта. В одном случае субъект потребляет по меньшей мере на 50 калорий в день меньше. В других случаях субъект потребляет по меньшей мере на 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 калорий в день меньше. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает метаболизм висцерального жира или эктопического жира, или обоих типов жира со скоростью, которая по меньшей мере на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 или 50% выше, чем для подкожного жира. В одном аспекте указанные способы приводят к благоприятному распределению жира. В одном из вариантов реализации благоприятное распределение жира представляет собой повышение соотношения подкожного жира к висцеральному жиру, эктопическому жиру или к обоим типам жира. В одном из аспектов указанный способ включает увеличение тощей массы тела, например, в результате увеличения массы мышечных клеток. В одном из вариантов реализации количество подкожного жира в организме субъекта снижается по меньшей мере на около 5%. В некоторых вариантах реализации количество подкожного жира снижается по меньшей мере на около 10, 15, 20, 25, 30, 40 или 50% по сравнению с субъектом до введения композиции метформина или его соли.

Способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для уменьшения количеств

ва висцерального жира в организме субъекта. В одном случае висцеральный жир в организме субъекта снижается по меньшей мере на около 5%. В других случаях висцеральный жир в организме субъекта снижается по меньшей мере на около 10, 15, 20, 25, 30, 40 или 50% по сравнению с субъектом до введения композиции метформина или его соли. Висцеральный жир может быть измерен любыми способами, доступными для определения количества висцерального жира у субъекта.

Такие способы включают, например, абдоминальную томографию с помощью КТ сканирования и МРТ. Другие способы определения висцерального жира описаны, например, в патента США №№ 6864415, 6850797 и 6487445.

В одном из вариантов реализации представлен способ предотвращения накопления эктопического жира или снижения количества эктопического жира в организме субъекта, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции метформина или его соли, эффективной для предотвращения накопления эктопического жира или снижения количества эктопического жира в организме субъекта. Следует понимать, что лечение может представлять собой серию отдельных доз или схему лечения, вводимую субъекту в течение определенного периода времени. В одном случае количество эктопического жира в организме субъекта снижается по меньшей мере на около 5% по сравнению с субъектом, не проходившим лечение. В других случаях количество эктопического жира снижается по меньшей мере на около 10, 15, 20, 25, 30, 40 или 50%. Альтернативно количество эктопического жира пропорционально уменьшается на 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с подкожным жиром в организме субъекта. Эктопический жир может быть измерен в организме субъекта любым способом, доступным для измерения эктопического жира.

В другом варианте реализации представлены способы изменения антропометрических параметров, например, окружности талии, окружности бедер и соотношения окружности талии к окружности бедер. Окружность талии представляет собой меру абдоминального жирения. В одном из вариантов реализации представлены способы уменьшения окружности талии субъекта, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции метформина или его соли в количестве, эффективном для снижения окружности талии субъекта. В одном из вариантов реализации окружность талии субъекта снижается по меньшей мере на около 1%. В некоторых вариантах реализации окружность талии субъекта снижается по меньшей мере на около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% по сравнению с субъектом до введения композиции метформина или его соли, представленной в настоящем документе. В одном из вариантов реализации окружность талии субъекта уменьшается по меньшей мере на около 1 см. В других вариантах реализации окружность талии субъекта уменьшается по меньшей мере на около 2 см, 3 см, 4 см, 5 см или 6 см, по сравнению с субъектом до введения композиции метформина или его соли.

В другом варианте реализации представлены способы уменьшения окружности бедер субъекта, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции метформина или его соли, представленной в настоящем документе, в количестве, эффективном для снижения окружности бедер субъекта. В одном из вариантов реализации окружность бедер субъекта снижается по меньшей мере на около 1%. В некоторых вариантах реализации окружность талии субъекта уменьшается по меньшей мере на около 2, 3, 4, 5 или 6% по сравнению с субъектом до введения композиции метформина или его соли. В одном из вариантов реализации окружность талии субъекта уменьшается по меньшей мере на около 1 см. В некоторых вариантах реализации окружность талии субъекта уменьшается по меньшей мере на около 2, 3, 4, 5 или 6 см по сравнению с субъектом до введения композиции метформина или его соли.

Представлены также способы снижения веса субъекта с болезненным ожирением за счет первоначального снижения веса субъекта до значения ниже показателя болезненного ожирения с последующим введением эффективного количества композиции метформина или его соли для дальнейшего снижения веса субъекта. Способы снижения веса субъекта до значений ниже показателей болезненного ожирения включают уменьшение потребления калорий, увеличение физической активности, лекарственную терапию, бариатрическую хирургию, такую как операция по шунтированию желудка, или комбинации предыдущих способов. В одном аспекте введение указанного способа лечения приводит к снижению потребления калорий, что дополнительно уменьшает вес субъекта. В другом варианте реализации представлены способы уменьшения индекса массы тела (BMI) у субъекта, имеющего BMI 40 или менее, путем введения композиции метформина или его соли в количестве и режиме, эффективном для дальнейшего снижения веса субъекта. В другом варианте реализации представлены способы уменьшения индекса массы тела (BMI) у субъекта, имеющего BMI 35 или менее, путем введения композиции метформина или его соли в количестве и режиме, эффективном для дальнейшего снижения веса субъекта.

В вариантах реализации представлены способы уменьшения риска развития метаболических расстройств, которые включают введение указанному субъекту композиции метформина или его соли в количестве, эффективном для снижения веса или контролирования глюкозы в крови субъекта. В настоящем документе представлены также способы поддержания здорового или нормального веса и/или концентраций глюкозы, которые включают введение указанному субъекту композиции метформина или его соли в количестве, эффективном для поддержания здорового или нормального веса и/или концентраций глюкозы.

В другом варианте реализации представлены способы контролирования или изменения пищевого поведения, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции метформина или

его соли, эффективной для контролирования или изменения пищевого поведения субъекта. В одном из вариантов реализации представлены способы контролирования компульсивного переедания, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции метформина или его соли в количестве, эффективном для контролирования или ограничения компульсивного переедания субъекта. В одном из вариантов реализации композицию метформина или его соли вводят в то время суток, когда субъект наиболее вероятно подвержен компульсивному перееданию. В одном аспекте компульсивное переедание характеризуется 1) приемом в отдельный период времени (например, в течение любого 2-часового периода) пищи, количество которой определено больше, чем употребляет большинство людей в такой же период времени и при таких же условиях, и 2) чувством потери контроля при приеме пищи в течение определенного эпизода (например, ощущение кого-либо, что он не может прекратить есть или контролировать, что и сколько он ест). Уменьшение компульсивного переедания включает снижение частоты эпизодов компульсивного переедания, продолжительности эпизодов компульсивного переедания, общего количества потребленной пищи в течение эпизода компульсивного переедания, трудности при противостоянии началу эпизода компульсивного переедания и любой их комбинации, по сравнению с такой частотой, продолжительностью, количеством и противостоянием в отсутствие композиции метформина или его соли. Например, в одном из вариантов реализации способ может включать снижение частоты эпизодов компульсивного переедания. В другом варианте реализации способ может включать снижение продолжительности эпизодов компульсивного переедания. В другом варианте реализации способ может включать снижение общего количества потребленной пищи в течение эпизода компульсивного переедания. В другом варианте реализации способ может включать снижение трудности при противостоянии началу эпизода компульсивного переедания.

Некоторые из признаков компульсивного переедания включают потребление больших количеств пищи при отсутствии физического голода, быстрый прием пищи, утаивание пищи, поскольку индивидуум ощущает беспокойство окружающих о том, что он или она принимает большое количество пищи, прием пищи до некомфортной сытости, или любую их комбинацию. Многие люди, страдающие компульсивным перееданием, страдают от эмоционального переедания, то есть их компульсивное переедание запускается их эмоциональным состоянием (например, некоторые люди, страдающие компульсивным перееданием, едят в состоянии печали, некоторые едят в состоянии счастья, а некоторые едят в состоянии стресса). Большое количество людей, страдающих компульсивным перееданием, страдают от тревожных расстройств, таких как обсессивно-компульсивное расстройство; от проблем импульсного контроля; или от личностных расстройств, таких как пограничное личностное расстройство или депрессия. В одном из вариантов реализации компульсивное переедание представляет собой реакцию на стрессовые состояния. Другие люди, страдающие компульсивным перееданием, представляют собой людей, злоупотребляющих психоактивными веществами, таких как люди, злоупотребляющие наркотиками или алкоголем. Не все люди, страдающие расстройством компульсивного переедания, имеют избыточный вес, как в случае людей, страдающих компульсивным перееданием, у которых диагностирована булимия.

Компульсивно переедающие субъекты зачастую делают это в определенное время суток, и поэтому лечение должно быть подобрано в соответствии с тем, когда указанный субъект наиболее вероятно подвержен компульсивному перееданию. Например, если субъект компульсивно переедает, в основном, после 7 ч вечера, то субъекту следует вводить композицию метформина или его соли в 7 ч вечера или незадолго до этого времени. В одном из вариантов реализации субъекту вводят композицию метформина или его соли в то время, когда он подвержен компульсивному перееданию. В некоторых вариантах реализации субъекту вводят композицию метформина или его соли по меньшей мере за около 5 мин, по меньшей мере за около 15 мин, по меньшей мере за около 30 мин, по меньшей мере за около 45 мин, по меньшей мере за около 1 ч, по меньшей мере за около 1 ч и 30 мин или по меньшей мере за около 2 ч до времени, когда он подвержен компульсивному перееданию. Эффективное количество композиции метформина или его соли в этом варианте реализации представляет собой количество, эффективное для остановки или контролирования желания субъекта к компульсивному перееданию. Следовательно, эффективное количество композиции метформина или его соли изменяется в зависимости от субъекта и степени его желания к компульсивному перееданию. Кроме того, если желание субъекта к компульсивному перееданию ниже в одно время суток, чем в другое, то доза может быть подобрана соответствующим образом для обеспечения более низкой дозы в то время суток, когда субъект имеет более низкое желание к компульсивному перееданию, и для обеспечения более высокой дозы в то время суток, когда субъект имеет более высокое желание к компульсивному перееданию. В одном из вариантов реализации субъекту вводят пиковую дозу композиции метформина или его соли в то время, когда он имеет высокое желание к компульсивному перееданию. В некоторых вариантах реализации субъекту вводят пиковую дозу композиции метформина или его соли по меньшей мере за около 5 мин, по меньшей мере за около 15 мин, по меньшей мере за около 30 мин, по меньшей мере за около 45 мин, по меньшей мере за около 1 ч, по меньшей мере за около 1 ч и 30 мин или по меньшей мере за около 2 ч до времени, когда он имеет высокое желание к компульсивному перееданию.

В другом варианте реализации представлены способы изменения пищевых предпочтений субъекта, которые включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции метформина или его соли в

количестве, эффективном для изменения пищевых предпочтений субъекта. Хемосенсорный рецептор, на который действует композиция, может влиять на желание субъекта употреблять соответствующую пищу.

Изменение пищевых предпочтений может включать уменьшение предпочтения такой пищи, уменьшение количества потребления такой пищи, усиление предпочтения одного из типов пищи по сравнению с другим типом пищи, изменение частоты жажды такой пищи, продолжительности жажды такой пищи, интенсивности жажды такой пищи, трудности противостоять жажде такой пищи, частоты приема пищи в ответ на жажду такой пищи и любую их комбинацию, по сравнению с такой частотой, продолжительностью, интенсивностью или противостоянием в отсутствие лечения. В другом варианте реализации способ может включать уменьшение предпочтения субъектом сладкой пищи, острой пищи, пищи с высоким содержанием жира, соленой пищи, кислой пищи и любой их комбинации.

В одном из вариантов реализации способ может включать уменьшение частоты жажды субъектом сладкой пищи, острой пищи, пищи с высоким содержанием жира, соленой пищи, кислой пищи и любой их комбинации. В другом варианте реализации способ может включать уменьшение у субъекта продолжительности жажды сладкой пищи, острой пищи, пищи с высоким содержанием жира, соленой пищи, кислой пищи и любой их комбинации и так далее. В другом варианте реализации способ может включать снижение интенсивности жажды субъекта сладкой пищи, острой пищи, пищи с высоким содержанием жира, соленой пищи, кислой пищи и любой их комбинации. В одном из вариантов реализации способ может включать уменьшение частоты жажды субъектом сладкой пищи, острой пищи, пищи с высоким содержанием жира, соленой пищи, кислой пищи и любой их комбинации. В другом варианте реализации способ может включать уменьшение частоты приема субъектом пищи в ответ на жажду сладкой пищи, острой пищи, пищи с высоким содержанием жира, соленой пищи, кислой пищи и любой их комбинации. В другом варианте реализации способ может включать уменьшение потребления субъектом сладкой пищи, острой пищи, пищи с высоким содержанием жира, соленой пищи, кислой пищи и любой их комбинации.

Лечение расстройства кишечника

Композиции и способы, представленные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения синдрома короткого кишечника и нарушенной кишечной функции (например, резекция тонкого кишечника, колит, энтерит, синдром воспаленного кишечника, ишемический кишечник и химиотерапевтическое повреждение кишечника). Синдром короткого кишечника относится к совокупности симптомов, обусловленных резекцией кишечника. Его симптомы включают неукротимый понос, обезвоживание, малабсорбцию макроэлементов, снижение веса, малабсорбцию витаминов и следовых элементов, а также недостаточность питания. Известно, что GLP-2 замедляет опорожнение желудка, увеличивает время прохождения кишечника и ингибирует секрецию желудочной кислоты, вызванную мнимым питанием. Пациенты с энтеростомией зачастую имеют ухудшенный ответ GLP-2, стимулированный пищей, и, следовательно, ухудшенную абсорбцию. Было показано, что введение GLP-2 пациентам с энтеростомией улучшает кишечную абсорбцию энергии и кишечную абсорбцию сырого веса, а также увеличивает продолжительность опорожнения желудка от твердых и жидких веществ. См. Jeppesen, P.B., 2003, "Clinical significance of GLP-2 in short-bowel syndrome," *Journal of Nutrition* 133 (11): 3721-4. Описано также, что GLP-2 стимулирует кишечный рост, помимо ингибирования желудочной секреции и подвижности желудка. Burrin et al., 2001, "Glucagon-like peptide 2: a nutrient-responsive gut growth factor," *Journal of Nutrition* 131 (3): 709. Модулирование секреции GLP-2 за счет введения композиций, описанных в настоящем документе, может обеспечивать лечение синдрома короткого кишечника и нарушенной кишечной функции, включая, но не ограничиваясь этим, резекцию тонкого кишечника, колит, энтерит, синдром воспаленного кишечника, ишемический кишечник и химиотерапевтическое повреждение кишечника.

Доставка в определенные участки кишечника

Плотность L-клеток увеличивается вдоль длины кишечника, при этом самая низкая плотность имеет место на уровне двенадцатиперстной кишки, а самая высокая - в прямой кишке. По оценке содержания пептида YY, увеличение плотности L-клеток от двенадцатиперстной кишки до прямой кишки составляет приблизительно 80 раз. См. Adrian et al., *Gastroenterology* 1985; 89:1070-77. Учитывая, что питательные вещества или желчные соли предположительно незначительно меньше достигают толстой кишки, чем прямой кишки, механизм этих L-клеток в регуляции метаболизма понятен не до конца. Гипотетически возможно, что продукты, образующиеся под действием флоры толстой кишки могут "информировать" кишечник о микробной массе и составе через L-клеточные сенсоры, и, в свою очередь, эта информация может быть передана в ЦНС через гормональные и нейронные сигналы, исходящие из области толстой кишки и прямой кишки, которая иннервируется совсем иначе, чем тонкий кишечник. Независимо от роли нейроэндокринных клеток в толстой кишке и прямой кишке, основа настоящего изобретения заключается в стимуляции этих клеток в любом месте их расположения (например, различные индивидуумы и пациенты с диабетом предположительно имеют разное распределение и количество этих клеток) за счет обеспечения одного или нескольких раздражителей вкуса и/или пищевых рецепторов, а также других стимулов с целью лечения метаболических расстройств.

Верхний кишечник имеет другие ЕЕС, чем нижний кишечник. Например, ССК и GIP высвобождаются из верхнего и иногда из нижнего кишечника, что соответствует I- и K-клеткам, преимущественно расположенным в верхнем кишечнике. И наоборот, L-клетки расположены, в основном, в нижнем ки-

шечнике. Пути гормонального высвобождения специфичны не только в отношении лиганда хемосенсорного рецептора и определенной комбинации, то специфичны также в отношении определенного участка кишечника.

В вариантах реализации предусматривается, что восприятие и/или метаболизм питательных веществ в верхнем кишечнике усиливает некоторые реакции со стороны нижнего кишечника. Более того, L-клетки, расположенные в верхнем кишечнике, могут вести себя по-другому, чем L-клетки, расположенные в нижней части, что обеспечивает следующий уровень контроля для таргетинга метформина или его соли. Например, в вариантах реализации некоторые комбинации метформина или его соли, или комбинации бигуанида и лиганда к хемосенсорному рецептору, доставляемые в верхний кишечник, могут быть более благоприятными для пути гормонального высвобождения при лечении одного расстройства, например, диабета, тогда как такая же комбинация, доставляемая в нижний кишечник, может быть более подходящей для другого расстройства, например, ожирения. Предусматривается также, что одна и та же композиция может обеспечивать более благоприятный гормональный профиль, будучи представленной одновременно в верхнем и нижнем кишечнике.

Следовательно, в описанных в настоящем документе вариантах реализации представлен способ лечения, включающий комбинацию метформина или его соли, которая разработана для доставки определенных метформина или его соли в один или более участков кишечника, например, для достижения оптимизированного гормонального пути.

В некоторых из вариантов реализации, представленных в настоящем документе, бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в одну или более областей кишечника. В некоторых из вариантов реализации, представленных в настоящем документе, бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в одну или более областей, расположенных после или удаленно от желудка. В некоторых вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в одну или более областей верхнего кишечника. В некоторых вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в одну или более областей нижнего кишечника. В некоторых вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в слепую кишку, толстую кишку, прямую кишку или их комбинацию. В других вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в области, находящиеся после или удаленно от двенадцатиперстной кишки. В дополнительных вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в области, находящиеся после или удаленно от тощей кишки.

В других вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в одну или более областей верхнего кишечника и в одну или более областей нижнего кишечника. Например, бигуанидные или родственные гетероциклические соединения могут быть доставлены в двенадцатиперстную кишку и толстую кишку. В другом не ограничивающем примере бигуанидные или родственные гетероциклические соединения могут быть доставлены в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку и толстую кишку. Дополнительные варианты реализации описаны в разделе "Препараты".

Введение метформина или его соли в определенные области или местоположения кишечника, достигается с помощью любого известного способа. В некоторых вариантах реализации выполняют энтеральное введение метформина или его соли, например, у грызунов или у людей. Интубацию/катетеризацию выполняют у слабо анестезированных пациентов с помощью силиконовых трубок. Трубки размещают в постпилорической области и прямой кишке и устанавливают на максимальную глубину. Эти местоположения используют по отдельности и совместно, поскольку пища, воспринимаемая в верхнем кишечнике, может давать сигналы в нижний кишечник и наоборот. В некоторых вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения составляют в композицию с модифицированным высвобождением для пероральной доставки, что обеспечивает доставку метформина или его соли в заданные области или местоположения кишечника. В других вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения составляют в композицию для ректальной доставки в виде суппозитория, спринцовки, клизмы или тому подобного для доставки в заданные области или местоположения кишечного тракта, например, в прямую кишку или толстую кишку.

Если доставка метформина или его соли осуществляется в две или более областей желудочно-кишечного тракта, то соединения могут быть доставлены в любых соотношениях и любыми способами. В некоторых вариантах реализации определенные бигуанидные или родственные гетероциклические соединения предназначены и доставляются в определенные области, как, например, одно соединение - для тощей кишки, а другое соединение - для толстой кишки или, в другом примере, соединение - для желудка, другое соединение - для двенадцатиперстной кишки, и другое соединение - для толстой кишки. В некоторых вариантах реализации бигуанидные или родственные гетероциклические соединения доставляются в определенных пропорциях в каждой области кишечника.

Введение

Комплексные терапии

Композиции вариантов реализации, описанных в настоящем документе, могут быть введены совместно с известными терапиями для лечения любых состояний, описанных в настоящем документе. Совместное введение также может обеспечивать аддитивный или синергетический эффект, приводя к снижению необходимых доз известной терапии, описанных в настоящем документе композиций или обоих средств. Дополнительные преимущества совместного введения включают уменьшение токсичности, связанной с какой-либо известной терапией.

Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которых присутствуют оба агента. Так, в некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, и известное средство лечения вводят в составе единого лечения. В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, и известное средство лечения смешивают в результирующей композиции. В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, и известное средство лечения вводят в отдельных композициях или введениях.

Введение композиций, описанных в настоящем документе, и известных средств лечения, описанных в настоящем документе, может быть осуществлено любым подходящим способом. Введение композиции, описанной в настоящем документе, и второго соединения (например, лекарства против диабета или лекарства против ожирения) может быть осуществлено с помощью любого подходящего способа. Если композиции, описанные в настоящем документе, и второе соединение вводят в виде отдельных композиций, то они могут быть введены одним и тем же способом или различными способами. Если композиции, описанные в настоящем документе, и второе соединение вводят в виде одной композиции, то они могут быть введены любым подходящим способом, таким как, например, пероральное введение. В некоторых вариантах реализации композиции метформина или его соли и второго соединения могут быть введены в одну и ту же область или в различные области желудочно-кишечного тракта. Например, бигуанидные или родственные гетероциклические соединения могут быть введены в комбинации с противодиабетическим лекарством для доставки в двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку или толстую кишку.

Терапии, лекарства и соединения, пригодные для лечения диабета, метаболического синдрома (включая непереносимость глюкозы, инсулинорезистентность и дислипидемию) и/или заболеваний или состояний, связанных с ними, могут быть введены вместе с бигуанидными или родственными гетероциклическими соединениями. Лекарства и соединения для лечения диабета включают, но не ограничиваясь этим, те, которые снижают концентрации триглицеридов, снижают концентрации глюкозы и/или модулируют инсулин (например, стимулируют выработку инсулина, имитируют инсулин, усиливают глюкозозависимую выработку инсулина, подавляют секрецию или действие глюкагона, улучшают действие инсулина или сенситизаторов инсулина, или представляют собой экзогенный формы инсулина).

Лекарства, которые снижают содержание триглицеридов, включают, но не ограничиваясь этим, аскорбиновую кислоту, аспарагиназу, клофибрат, колестипол, фенофибрат мевастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин или жирную кислоту омега-3. Лекарства, которые снижают содержание холестерина ЛПНП, включают, но не ограничиваясь этим, клофибрат, гемфиброзил и фенофибрат, никотиновую кислоту, мевинолин, мевастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, холестерин, колестипол или пробукол.

В другом аспекте композиции вариантов реализации, описанных в настоящем документе, могут быть введены в комбинации с соединениями, понижающими содержание глюкозы.

В качестве вспомогательной терапии для лечения гипергликемии и сахарного диабета (типа 2), а также родственных заболеваний используются классы лекарственных веществ тиазолидиндиона (также называемых глитазонами), сульфонилмочевины, меглитинида, бигуанидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, ингибиторов DPP-IV и инкретин-миметиков.

Лекарства, которые снижают содержание глюкозы, включают, но не ограничиваясь этим, глипизиды, глибуриды, эксенатид (Byetta®), инкретины, ситаглиптин (Januvia®), пиоглитизон, глимепирид, розиглитазон, метформин, видаглиптин, саксаглиптин (Onglyza™), сульфонилмочевины, меглитинид (например, Prandin®) ингибитор глюкозидазы, бигуаниды (например, Glucophage®), репаглинид, акарбозу, троглитазон, натеглинид, природный, синтетический или рекомбинантный инсулин и его производные, а также амилин и производные амилина.

При последовательном введении комбинация может быть введена за два или более введений. В альтернативном варианте реализации можно вводить одно или более бигуанидных или родственных гетероциклических соединений и один или более дополнительных активных ингредиентов различными путями. Специалистам в данной области понятно также, что различные активные ингредиенты могут быть введены в комбинации с одним или более бигуанидными или родственными гетероциклическими соединениями, которые могут действовать для увеличения или синергетического усиления контролирования, предупреждения, улучшения, ослабления или лечения ожирения или расстройств или состояний пита-

ния.

В соответствии со способами, представленными в настоящем документе, при совместном введении по меньшей мере одного другого лекарства, снижающего ожирение (или лекарства против ожирения) или снижающего вес, бигуанидное или родственное гетероциклическое соединение может быть: (1) составлено в одну композицию и введено или доставлено одновременно в составе комбинированного препарата; (2) доставлено чередованием или параллельно в виде отдельных препаратов; или (3) любым другим режимом комплексной терапии, известным данной области. При доставке в чередующейся терапии, представленные способы могут включать введение или доставку активных ингредиентов последовательно, например, в отдельном растворе, эмульсии, суспензии, таблетках, пилюлях или капсулах, или отдельными инъекциями в отдельных шприцах. В общем, в время чередующейся терапии, эффективная доза каждого активного компонента вводится последовательно, то есть, серийно, тогда как в комплексной терапии эффективные дозы двух или более активных компонентов вводятся вместе. Также могут быть использованы различные последовательности чередующейся комплексной терапии.

В некоторых вариантах реализации композиции, представленные в настоящем документе, могут быть использованы с другими имеющимися в продаже диетическими добавками или с другими агентами против ожирения, такими как, например, PYY и агонисты PYY, GLP-1 и агонисты GLP-1, ингибитор DPP-IV, CCK и агонисты CCK, эксендин и агонисты эксендина, GIP и агонисты GIP, амилин и агонисты амилина, модуляторы грелина (например, ингибиторы, такие как, но не ограничиваясь этим, кортистин-8, AEZ-123 (JMV2959), разработанный компанией AEterna Zentaris Inc., [D-Arg(1),D-Phe(5),D-Trp(7,9),Leu(11)]-субстанция P, D-Lys3-GHRP-6, YIL-781 и YIL870, разработанный компанией Bayer (см., например, Esler et al. (2007) *Endocrinology* 148:5175-85), и EX-1350, разработанный компанией Elixer Pharmaceuticals), а также лептин и агонисты лептина. В некоторых случаях композиции метформина или его соли, представленные в настоящем документе, используют в комбинации с амилином, агонистами или миметиками амилина. Иллюстративные агонисты или миметики амилина включают прамлинтид и родственные соединения. В некоторых случаях композиции метформина или его соли, представленные в настоящем документе, используют в комбинации с лептином, агонистами или миметиками лептина. Дополнительные агонисты или миметики лептина могут быть определены с помощью способов, описанных в патенте США № 7247427, который включен в настоящий документ посредством ссылки. В дополнительных случаях композиции метформина или его соли, представленные в настоящем документе, увеличивают чувствительность к лептину и повышают эффективность лептина, агонистов или миметиков лептина.

Дополнительные агенты против ожирения для применения в способах, представленных в настоящем документе, которые в настоящее время находятся в стадии разработки, также представляют собой интерес для применения в способах настоящего изобретения. Другие агенты против ожирения включают самостоятельно или любые комбинации фентермина, фенфлурамина, сибутрамина, римонабанта, топирамата, зонизамида бупропиона, налтрексона, лорказерина и орлистата. Терапии, лекарства и соединения, пригодные для лечения снижения веса, компульсивного переедания, пищевых зависимостей и тяги к еде, могут быть введены с композициями, описанными в настоящем документе. Например, субъекту можно дополнительно вводить по меньшей мере одно другое лекарство, которое, как известно, подавляет голод или контролирует аппетит. Такие терапии, лекарства и соединения включают, но не ограничиваясь этим, фентерамины, такие как Meridia® и Xenical®. Дополнительные терапии, лекарства и соединения известны в данной области и предусматриваются настоящим документом.

Следовательно, в одном аспекте бигуанидные или родственные гетероциклические соединения могут быть использованы как часть комплексной терапии для контроля, предупреждения или лечения ожирения или нарушений или состояний питания. Соединения, используемые как часть комплексной терапии для лечения ожирения или снижения веса, включают, но не ограничиваясь этим, агенты центральной нервной системы, которые действуют на нейротрансмиттеры или нейронные ионные каналы, включая антидепрессанты (бупропион), ингибиторы повторного захвата норадреналина (GW320659), селективные агонисты рецептора серотонина 2c, селективные агонисты рецептора 5HT 2c, противосудорожные агенты (топирамат, зонисамид), некоторые антагонисты допамина и антагонисты рецептора каннабиноида-1 (антагонисты рецептора CB-1) (римонабант); агенты пути лептина/инсулина/центральной нервной системы, включая аналоги лептина, промоторы транспорта лептина и/или промоторы рецептора лептина, цилиарный нейротрофический фактор (аксокин), антагонисты нейропептида Y и агутисвязанного пептида, промоторы транскрипции, регулируемые про-опиомеланокортином и кокаином, и амфетамином, аналоги альфа-меланоцит-стимулирующего гормона, агонисты рецептора меланокортина-4, а также агенты, которые действуют на метаболизм/активность инсулина, которые включают ингибиторы протеин-тирозин-фосфатазы-1B, рецепторные антагонисты рецептора-гамма, активируемого пролифератором пероксисом, бромкриптин короткого действия (эргосет), агонисты соматостатина (октреотид) и адипонектин/Aspr30 (фамоксин или инициатор метаболического окисления жирных кислот); агенты пути желудочно-кишечного тракта-нервной системы, включая агенты, которые увеличивают активность холецистокинина (CCK), активность PYY, активность NPY и активность PP, увеличивают активность глюкагон-подобного пептида-1 (эксендин 4, лираглутид, ингибиторы дипептидил-пептидазы IV), а также те, которые снижают активность грелина, а также аналоги амилина (прамлинтид); агенты,

которые могут увеличивать скорость метаболизма в состоянии покоя (селективные стимуляторы/агонисты P-3, несвязанные гомологи белков и агонисты рецептора щитовидной железы); другие более универсальные агенты, включая антагонисты меланинконцентрирующего гормона, аналоги фитостанола, функциональные масла, P57, ингибиторы амилазы, фрагменты гормона роста, синтетические аналоги дегидроэпиандростерона сульфата, антагонисты активности адипоцит-11В-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 1, агонисты кортикостропин-высвобождающего гормона, ингибиторы синтеза жирных кислот (церуленин и C75), ингибиторы карбоксипептидазы, инданон/инданолы, аминостеролы (тродусквемин/тродуламин) и другие ингибиторы желудочно-кишечной липазы (ATL962); амфетамины, такие как декстроамфетамин; другие симпатомиметические адренергические агенты, включая фентермин, бензфетамин, фендиметразин, мазиндол и диэтилпропион.

Другие соединения включают экипипам; оксинтомодулин (ОМ); ингибиторы глюкозозависимо инсулинотропического полипептида (GIP); гастрин-высвобождающий пептид; нейромедин В; энтеростатин, амфебутамон, SR-58611; CP-045598; AOD-0604; QC-BT16; rGLP-1; 1426 (HMR-1426); N-5984; ISIS-113715; солабегрон; SR-147778; Org-34517; меланотан-II; 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], интраназальный; агонисты рецептора андрогена; PYY 3-36; DOV-102677; тагатозу; SLV-319; 1954 (Aventis Pharma AG); оксинтомодулин, Thiakis; бромкриптин, PLIVA; лечение диабета/гиперлипидемии, Yissum; CKD-502; агонисты бета-рецептора щитовидной железы; агонисты бета-3 адrenoцептора; агонисты CDK-A; антагонист галанина; агонисты допамина D1/D2; модуляторы меланокортина; веронгамин; антагонисты нейропептида Y; антагонисты рецептора меланинконцентрирующего гормона; двойные альфа/гамма агонисты PPAR; CGEN-P-4; ингибиторы киназы; антагонисты человеческого рецептора MCH; 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 ФТФазы; A37215; SA-0204; гликолипидные метаболиты; агонист MC-4; продулестан; ингибиторы PTP-1B; GT-2394; антагонисты нейропептида Y5; модуляторы рецептора меланокортина; MLN-4760; двойные агонисты гамма/дельта PPAR; NPY5RA-972; агонист рецептора 5-HT2C; антагонисты рецептора нейропептида Y5 (аналоги фенилмочевины); антагонисты AGRP/MC4; антагонисты нейропептида Y5 (бензимидазол); антагонисты глюкокортикоида; антагонисты MCHR1; ингибиторы ацетил-СоА-карбоксилазы; R-1496; модуляторы HOB1; NOX-B11; пептид YY 3-36 (элиген); модуляторы 5-HT 1; ингибиторы липазы поджелудочной железы; GRC-1087; антагонисты CB-1; антагонисты MCH-1; LY-448100; агонисты бомбезина BRS3; антагонисты грелина; антагонисты MC4; модуляторы стеароил-СоА-десатуразы; антагонисты гистамина H3; пан-агонисты PPAR; EP-01492; гормоночувствительные ингибиторы липазы; ингибиторы белка 4, связывающего жирные кислоты; производные тиолактона; ингибиторы протеин-тирозин-фосфатазы 1B; антагонисты MCH-1; P-64; гамма-лиганды PPAR; антагонисты меланинконцентрирующего гормона; тиазольные гастропрокинетики; PA-452; T-226296; A-331440; вакцины иммунопрепаратов; лекарства против диабета/ожирения (Bioagency, Biofrontera Discovery GmbH); P-7 (Genfit); DT-011 M; ингибитор PTP1B; антидиабетические пептидные конъюгаты; агонисты KATP; средства против ожирения (Lexicon); агонисты 5-HT2; антагонисты рецептора MCH-1; GMAD-1/GMAD-2; STG-a-MD; антагонист нейропептида Y; ингибиторы ангиогенеза; агонисты рецептора, связанного с G-белком; никотиновые препараты (ChemGenex); агенты против ожирения (Abbott); модуляторы нейропептида Y; меланинконцентрирующий гормон; GW-594884A; агонист MC-4R; антагонисты гистамина H3; модуляторы орфана 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 адrenoцептора; продукты гена ob (Eli Lilly & Co.); SWR-0342-SA; агонист бета-3 адrenoцептора; SWR-0335; SP-18904; пероральные миметики инсулина; агонисты бета-3 адrenoцептора; антагонисты NPY-1; агонисты бета-3; средства против ожирения (7TM Pharma); ингибиторы 11бета-гидроксистероид-дегидрогеназы (HSD)1; QRX-431; E-6776; RI-450; антагонисты меланокортина-4; агонисты рецептора меланокортина 4; средства против ожирения (CuraGen); миметики лептина; A-74498; лептин второго поколения; NBI-103; CL-314698; CP-114271; агонисты бета-3 адrenoцептора; NMI-8739; UCL-1283; BMS-192548; CP-94253; PD-160170; никотиновые агонисты; LG-100754; SB-226552; LY-355124; CKD-711; L-751250; ингибиторы PPAR; G-белковые препараты; средства против ожирения (Amylin Pharmaceuticals Inc.); BW-1229; моноклональное антитело (ObeSys/CAT); L-742791; (S)-сibuтрамин; MBU-23; YM-268; BTS-78050; гены бочкообразного белка; геномные препараты (пищевые расстройства; Allelix/Lilly); MS-706; GI-264879A; GW-409890; аналоги FR-79620; средства против ожирения (Hybrigenics SA); ICI-198157; ESP-A; агонисты 5-HT2C; PD-170292; AIT-202; LG-100641; GI-181771; средства против ожирения (Genzyme); модулятор лептина; миметики GHRH; средства против ожирения (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.); SB-251023; CP-331684; BIBO-3304; холестен-3-оны; LY-362884; BRL-48962; антагонисты NPY-1; A-71378; RTM.-дидесметилсibuтрамин; амидные производные; средства против ожирения (Bristol-Myers Squibb Co.); средства против ожирения (Ligand Pharmaceuticals Inc.); LY-226936;

антагонисты NPY; агонисты CCK-A; FPL-14294; PD-145942; ZA-7114; CL-316243; SR-58878; R-1065; BIBP-3226; HP-228; талибегрон; FR-165914; AZM-008; AZM-016; AZM-120; AZM-090; вомероферин; BMS-187257; D-3800; AZM-131; генные открытия (Axys/Glaxo); BRL-26830A; SX-013; модуляторы ERR; адипсин; AC-253; A-71623; A-68552; BMS-210285; TAK-677; MPV-1743; средства против ожирения (Modex); GI-248573; AZM-134; AZM-127; AZM-083; AZM-132; AZM-115; эсопирам; SSR-125180; средства против ожирения (Melacure Therapeutics AB); BRL-35135; SR-146131; P-57; AZM-140; CGP-71583A; RF-1051; BMS-196085; манифаксин, бета-3 агонисты; DMNJ (Корейский исследовательский институт биологических наук и биотехнологии); BVT-5182; LY-255582; SNX-024; антагонисты галанина; антагонисты нейрокина-3; дексфенфлурамин; мазиндол; диэтилпропион; фендиметразин; бензфетамин; амфебутмон; сертралин; метформин; AOD-9604; ATL-062; BVT-933; GT389-255; SLV319; HE-2500; ПЭГ-аксокин; L-796568; и ABT-239.

В некоторых вариантах реализации соединения для применения в комбинации с композицией метформина или его соли, представленной в настоящем документе, включают римонабант, сибутрамин, орлистат, РYУ или его аналог, антагонист CB-1, лептин, фентермин и аналоги эксендина. Иллюстративные диапазоны доз включают фентерминовую смолу (30 мг утром), фенфлурамина гидрохлорид (20 мг три раза в сутки) и комбинацию фентерминовой смолы (15 мг утром) и фенфлурамина гидрохлорида (30 мг перед вечерним приемом пищи) и сибутрамин (10-20 мг). Weintraub et al. (1984) Arch. Intern. Med. 144:1143-1148.

В дополнительных вариантах реализации соединения для применения в комбинации с композицией метформина или его соли, представленной в настоящем документе, включают агонисты GPR119 (например, анандамид; AR-231, 453; MBX-2982; олеилэтаноламид; PSN-365,963; PSN-632,408; пальмитоилэтаноламид), агонисты GPR120 (например, омега-3 жирные кислоты, включая, но не ограничиваясь этим, α -линоленовую кислоту, докозапентаеновую кислоту, докозагексеновую кислоту, эйкозатриеновую кислоту, эйкозатетраеновую кислоту, эйкозапентаеновую кислоту, генийкозапентаеновую кислоту, гексатриеновую кислоту, стеарионовую кислоту, тетракозагексеновую кислоту и тетракозапентаеновую кислоту), а также агонисты GPR 40 (например, свободные жирные кислоты, включая короткие, средние и длинные насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты).

В некоторых вариантах реализации композицию метформина или его соли, представленную в настоящем документе, используют в качестве вспомогательной терапии для бариатрической хирургической операции. Бариатрическая хирургия представляет собой операцию по снижению веса и относится к изменениям желудочно-кишечного тракта, и включает такие операции как бандажирование желудка, рукавную резекцию желудка, операцию по шунтированию желудочно-кишечного тракта (например, шунтирование желудка с гастроеюноанастомозом по Ру, билиарно-дуоденальное шунтирование, петлевое шунтирование желудка), внутрижелудочный баллон, вертикальная ленточная гастропластика, эндюломинальный рукав, билиопанкреатическое шунтирование и тому подобные. В некоторых случаях композиция метформина или его соли является вспомогательной при бандажировании желудка. В некоторых случаях композиция метформина или его соли является вспомогательной при операциях шунтирования желудочно-кишечного тракта. В других случаях композиция метформина или его соли является вспомогательной при рукавной резекции желудка. В некоторых вариантах реализации композицию метформина или его соли в качестве вспомогательной терапии при бариатрической хирургии вводят до бариатрической операции. В некоторых вариантах реализации композицию метформина или его соли в качестве вспомогательной терапии при бариатрической хирургии вводят после бариатрической операции. В некоторых случаях, при использовании вспомогательной терапии, доза и количество композиции метформина или его соли могут быть подобраны в соответствии с потребностями указанной бариатрической операции. Например, количества композиции метформина или его соли, вводимой в качестве вспомогательной терапии при бариатрической операции, могут быть снижены наполовину от нормальных доз или по указанию медицинского специалиста.

Комплексная терапия может быть использована, например, при модулировании метаболического синдрома (или лечения метаболического синдрома и связанных с ним симптомов, осложнений и расстройств), при этом композиции метформина или его соли, представленные в настоящем документе, могут быть эффективно использованы в комбинации, например, с активными агентами, рассмотренными выше, для модуляции, предупреждения или лечения диабета, ожирения, гиперлипидемии, атеросклероза и/или соответствующих связанных с ними симптомов, осложнений и расстройств.

Препараты

Препараты композиций, представленных в настоящем документе, включают те, которые пригодны для перорального или ректального введения, при этом наиболее подходящий способ введения может зависеть, например, от состояния и расстройства реципиента. Препараты могут быть удобно представлены в единичных лекарственных формах, и могут быть получены по любому из способов, хорошо известных в области фармации. Все способы включают стадию соединения активного компонента с носителем, который составляет один или несколько вспомогательных компонентов.

Препараты, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая содержащая заданное количество активного ком-

понента; в виде порошков или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или в неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии "масло в воде" или жидкой эмульсии "вода в масле".

Комплексные препараты, которые могут быть использованы перорально, включают плотно набитые капсулы из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть сделаны прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными компонентами. Спрессованные таблетки могут быть получены путем прессования в соответствующем автомате активного компонента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими (например, повидон, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза), инертными разбавителями, консервантами, средствами для улучшения распадаемости таблеток (например, натрия крахмал-гликолят, поперечно-сшитый повидон, поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия) или смазками, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в соответствующем автомате смеси порошковых компонентов, увлажненных инертным жидким разбавителем. Таблетки могут необязательно иметь покрытие или быть шероховатыми, и они могут быть составлены так, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного компонента. Таблетки могут быть необязательно представлены с энтеросолюбильным покрытием для обеспечения высвобождения в других частях кишечника, отличных от желудка. Все препараты для перорального введения должны быть приготовлены в виде доз, пригодных для такого введения. Плотно набитые капсулы могут содержать активные компоненты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазочными веществами, такими как тальк или стеарат магния и необязательно со стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Ядра драже покрывают соответствующими покрытиями. Для этой цели могут использоваться концентрированные растворы сахара, которые дополнительно содержат гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопола, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и соответствующие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут добавляться к покрытиям таблеток или драже для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Для буккального или сублингвального введения композиции могут принимать форму таблеток, лепешек, пастилок или гелей, составленных обычным способом. Такие композиции могут содержать активный компонент во вкусовой основе, такой как сахароза и гуммиарабик или трагакантовая камедь. Такие композиции могут быть составлены для доставки бигуанида или родственных гетероциклических соединений в заданную область желудочно-кишечной системы.

Следует понимать, что кроме компонентов, отдельно упомянутых выше, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут включать другие агенты, общепринятые в данной области, имеющие отношение к рассматриваемому типу препарата, например те, которые пригодны для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Композиции, описанные в настоящем документе, также могут содержать бигуанидные или родственные гетероциклические соединения в форме, пригодной для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов, или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в данной области для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных, в качестве не ограничивающего примера, из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов для получения фармацевтически простых и приятных на вкус композиций.

Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, пригодными для производства таблеток. Эти вспомогательные вещества могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующими и разрыхляющими средствами, такими как микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающими агентами, например, крахмалом, желатином, поливинилпирролидоном или гуммиарабиком, и смазывающими агентами, например, стеаратом магния, стеариновой кислотой или тальком. Таблетки могут быть без покрытия или с покрытием, полученным известными способами, для маскирования вкуса лекарства или отсрочки разложения и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и обеспечения, таким образом, стабильного действия в течение продолжительного периода. Например, при необходимости может быть использован водорастворимый материал для маскирования вкуса, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза, или материал для временной задержки, такой как этилцеллюлоза или ацетат-бутират целлюлозы. Препараты для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный компонент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный компонент смешан с водорастворимым носителем,

таким как полиэтиленгликоль, или с масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

В различных вариантах реализации композиции метформина или его соли, представленные в настоящем документе, находятся в жидкой форме. Жидкие формы включают, в качестве не ограничивающего примера, неразбавленные жидкости, растворы, суспензии, дисперсии, коллоиды, пены и тому подобные. В некоторых случаях жидкие формы содержат также питательный компонент или основу (например, полученную из молока, йогурта, шейка или сока). В некоторых аспектах бигуанидные или родственные гетероциклические соединения микронизированы или находятся в жидкой форме в виде наночастиц. В некоторых случаях бигуанидные или родственные гетероциклические соединения имеют покрытие для маскирования вкусовых свойств. В других случаях бигуанидные или родственные гетероциклические соединения имеют покрытие для модификации доставки в кишечник и толстую кишку.

Водные растворы или суспензии содержат активный ингредиент(ы) в смеси со вспомогательными веществами, пригодными для производства водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидропропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующие или увлажняющие средства могут быть природными фосфатидами, например, лецитином, или продуктами конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтилен-стеарат, или продуктами конденсации этиленоксида с длинноцепными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтилен-оксицетанол, или продуктами конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такими как полиоксиэтиленсорбит-моноолеат, или продуктами конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, полиэтиленсорбит-моноолеат. Водные растворы или суспензии могут также содержать один или более консервантов, например, этил или н-пропил п-гидроксibenzoат, один или более красителей, один или более ароматизаторов, и один или более подсластителей, таких как сахароза, сахарин или аспартам. В некоторых случаях ароматизаторы представляют собой бигуанидные или родственные гетероциклические соединения.

Масляные суспензии могут быть получены суспендированием активного ингредиента(ов) в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подсластители, такие как указаны выше, и ароматизаторы для обеспечения приятного вкуса композиции для перорального применения. Эти композиции могут быть законсервированы добавлением антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для получения водных растворов или суспензий путем добавления воды, представляют активный компонент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты представлены на примерах, упомянутых выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, вкусовые агенты и красители. Эти композиции могут быть законсервированы путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Композиции также могут быть в форме эмульсии "масло в воде". Масляная фаза может быть растительным маслом, например, оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например, жидким парафином, или их смесью. Подходящие эмульгирующие агенты могут быть природными фосфатидами, например, лецитином соевых бобов, и сложными эфирами или частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, сорбитмоноолеатом, и продуктами конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбит-моноолеатом. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например, с глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие препараты также могут содержать успокоительное средство, консервант, ароматизаторы и красители, а также антиоксидант.

Композиции могут быть также составлены в ректальные композиции, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие обычную основу суппозитория, такую как какао-масло, полиэтиленгликоль или другие глицериды. Эти композиции могут быть получены смешением ингибиторов с подходящим не раздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в прямой кишке, высвобождая лекарство. Такие материалы включают масло какао, желатин с глицерином, гидрогенированные растительные масла, смеси полиэтиленгликолей с различным молекулярным весом и сложных эфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля.

Композиция может быть, например, в форме, пригодной для перорального введения в виде таблетки, капсулы, саше, пилулы, порошка или гранулы, препарата с устойчивым высвобождением, раствора, жидкости или суспензии. Фармацевтическая композиция может быть в разовых лекарственных

формах, пригодных для однократного введения точных доз. Фармацевтические композиции содержат стандартный фармацевтический носитель или вспомогательное вещество, и соединение по настоящему изобретению в качестве активного компонента. Кроме того, они могут содержать другие медицинские или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и так далее.

Подходящие носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители. Эти композиции могут при необходимости содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, вспомогательные вещества и тому подобные. Так, для перорального введения таблетки, содержащие различные вспомогательные вещества, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал или другие целлюлозные материалы, альгиновая кислота и некоторые сложные силикаты, а также со связывающими агентами, такими как сахароза, желатин и гуммиарабик. Кроме того, для целей таблетирования зачастую используют смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Могут быть добавлены также другие реагенты, такие как ингибитор, поверхностно-активное вещество или солилизатор, пластификатор, стабилизатор, агент для увеличения вязкости или пленкообразующий агент. Твердые композиции такого же типа также могут быть использованы в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах. Материалы включают лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если водные суспензии и/или эликсиры разработаны для перорального применения, то активное соединение в них может быть смешано с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями, и, при необходимости, с эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Настоящим изобретением предусмотрены также пищевые композиции, включая композиции лечебного питания и препараты, содержащие композиции настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, а также пищевые или диетические добавки, входящие в композиции настоящего изобретения. Пищевые продукты, такие как продукты лечебного питания, содержащие композиции метформина или его соли, включают съедобные формы, такие как пластинки, леденцы, порошки, гели, снеки, супы и жидкости. В рамках пищевых композиций предусмотрены также жевательные резинки. Композиции метформина или его соли для лечебного питания могут быть составлены для контролирования количеств и типов метформина или его соли(-ий), а также содержания других съедобных добавок и ингредиентов (например, углеводов, белков, жиров, наполнителей, вспомогательных веществ). Иллюстративные композиции лечебного питания включают, но не ограничиваясь этим, пластинки с определенным и/или ограниченным содержанием метформина или его соли. Пищевые композиции могут быть упакованы в готовом к употреблению виде, при этом заданное количество метформина или его соли содержится в предварительно определенной дозе. Примеры включают замороженные продукты питания, йогурты, снеки и тому подобные. В другом аспекте пищевые композиции могут быть "полуфабрикатами", при этом индивидуум собирает различные компоненты, такие как ароматизаторы, соусы, экстракты и так далее, в готовый к употреблению продукт, например, суповая основа, расфасованные макаронные изделия, десертное желе. Метформин или его соль могут содержаться в одном или более компонентах полуфабрикатной пищевой композиции, изготовленной с возможностью смешивания метформина или его соли в процессе приготовления пищи или посыпания ими готовой, приготовленной пищи.

Препараты с модифицированным высвобождением

В различных вариантах реализации способы и композиции, относящиеся к бигуанидному или родственному гетероциклическому соединению, представлены в форме препаратов с контролируемым, устойчивым или пролонгированным высвобождением, известным в совокупности как препараты с "модифицированным высвобождением". Композиции могут быть введены с помощью средств с модифицированным высвобождением или с помощью устройств для доставки, которые хорошо известны специалистам в данной области. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, те, которые описаны в патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; и 5733566. Такие лекарственные формы могут быть использованы для обеспечения модифицированного высвобождения одного или более активных ингредиентов, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинаций для обеспечения заданного профиля высвобождения в различных пропорциях. Подходящие препараты с модифицированным высвобождением, известные специалистам в данной области, включая те, которые описаны в настоящем документе, могут быть легко выбраны для применения с активными ингредиентами настоящего изобретения. Так, настоящее изобретение охватывает лекарственные формы для однократного применения для перорального введения, такие как, но не ограничиваясь этим, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и капсуловидные таблетки, которые выполнены с возможностью контролируемого или устойчивого высвобождения.

Можно использовать многие стратегии для достижения модифицированного высвобождения, при котором скорость высвобождения превышает скорость метаболизма соединения при его наличии и/или контролируется место высвобождения. Например, модифицированное высвобождение может быть дос-

тигнуто с помощью правильного выбора параметров и ингредиентов препарата (например, правильных композиций и покрытий с контролируемым высвобождением). Примеры включают одноразовые или многократные композиции таблеток или капсул, масляные растворы, суспензии, эмульсии, микрокапсулы, микросферы, наночастицы, пластыри и липосомы. Механизм высвобождения можно контролировать, так что соединения высвобождаются с периодическими интервалами, высвобождение может быть незамедлительным, может быть достигнуто отсроченное высвобождение одного из агентов комбинации, если предпочтительно более раннее высвобождение одного конкретного агента по сравнению с другим, или контролируется место высвобождения. Различные системы доставки, описанные в настоящем документе, также могут быть комбинированы для высвобождения с началом действия в нескольких временных интервалах (например, около 30 мин, около 120 мин, около 180 мин и около 240 мин после перорального введения) или в нескольких местах (например, высвобождение в нижнем кишечном тракте, верхнем кишечном тракте, двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, подвздошной кишке, слепой кишке, толстой кишке и/или прямой кишке), или их комбинации. Например, pH-зависимая система может быть комбинирована с системой таймированного высвобождения или с любой другой системой, описанной в настоящем документе, для достижения заданного профиля высвобождения.

В некоторых вариантах реализации системы с модифицированным высвобождением составлены в композицию для высвобождения соединения с продолжительностью около 75 мин, около 80 мин, около 90 мин, около 100 мин, около 110 мин, около 120 мин, около 130 мин, около 140 мин, около 150 мин, около 160 мин, около 170 мин, около 180 мин, около 190 мин, около 200 мин, около 210 мин, около 220 мин, около 230 мин, около 240 мин, около 250 мин, около 260 мин, около 270 мин, около 280 мин, около 290 мин, около 300 мин, около 310 мин, около 320 мин, около 330 мин, около 340 мин, около 350 мин, около 360 мин, около 370 мин, около 380 мин, около 390 мин, около 400, около 400, около 410 или около 420 мин после начала высвобождения. В вариантах реализации с многократным высвобождением системы с модифицированным высвобождением составляют в композицию для высвобождения в течение более одного периода времени в различных временных точках.

В различных вариантах реализации представлена композиция (композиции) соединения в форме препаратов с модифицированным высвобождением, связанных с компонентом незамедлительного высвобождения в стандартной лекарственной форме. Компонент незамедлительного высвобождения может быть составлен в композицию любым известным способом, таким как нанесение слоя, обволакивающего компонент с модифицированным высвобождением, или тому подобные. Иллюстративные соотношения активного агента незамедлительного высвобождения ("НВ") к активному компоненту с модифицированным высвобождением ("МВ") составляют около 10% НВ к около 90% МВ, около 15% НВ к около 85% МВ, около 20% НВ к около 80% МВ, около 25% НВ к около 75% МВ, около 30% НВ к около 70% МВ, около 35% НВ к около 65% МВ, около 40% НВ к около 60% МВ, около 45% НВ к около 55% МВ или около 50% НВ к около 50% МВ. В некоторых вариантах реализации отношение активного компонента незамедлительного высвобождения к активному компоненту с модифицированным высвобождением составляет около 25% НВ к около 75% МВ. В некоторых вариантах реализации отношение активного компонента незамедлительного высвобождения к активному компоненту с модифицированным высвобождением составляет около 20% НВ к около 80% МВ. Стандартные лекарственные формы с компонентами НВ и МВ включают любые препараты, в том числе двухслойные таблетки, пеллеты с покрытиями и тому подобные.

Системы с таймированным высвобождением

В одном из вариантов реализации механизм высвобождения представляет собой "таймированную" систему или систему с временным высвобождением ("ВВ"), которая высвобождает активный агент, например, метформин или его соль, в определенные временные точки после введения. Системы с таймированным высвобождением хорошо известны в данной области, а подходящие системы с таймированным высвобождением могут содержать любые известные вспомогательные вещества и/или покрытия. Например, вспомогательные вещества в матрице, слое или покрытии могут вызывать отсрочку высвобождения активного агента за счет замедления диффузии активного агента в окружающую среду. Подходящие вспомогательные вещества для таймированного высвобождения включают, но не ограничиваясь этим, арабийскую камедь (гуммиарабик), агар, силикат алюминия-магния, альгинаты (альгинат натрия), стеарат натрия, бурые водоросли, бентонит, карбомер, каррагенан, карбопол, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, смолу рожкового дерева, карраген, декстозу, фурцелларан, желатин, смолу гхатти, гуаровую камедь, галактоманнан, гекторит, лактозу, сахарозу, мальтодекстрин, маннит, сорбит, мед, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, смолу стеркулии, ксантановую камедь, глицерилбегенат (например, Compritol 888 ato), глицерилдистеарат (например, Precirol ato 5), полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 200-4500), полиэтиленоксид, адипиновую кислоту, трагакантовую камедь, этилцеллюлозу (например, этилцеллюлозу 100), этилгидроксиэтилцеллюлозу, этилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу (например, K100LV, K4M, K15M), гидроксипропилцеллюлозу, поли(гидроксиэтилметакрилат), ацетат целлюлозы (например, ацетат целлюлозы CA-398-10 NF), ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-пропионат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат, гидроксипропил-

метилцеллюлозы фталат, бутират целлюлозы, нитрат целлюлозы, оксиполижелатин, пектин, полигелин, повидон, карбонат пропилен, полиангидриды, сополимер метил-винилового эфира/малеинового ангидрида (PVM/MA), поли(метоксиэтилметакрилат), поли(метоксиэтоксипропилметакрилат), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), диоксид кремния, виниловые полимеры, например, поливинилпирролидоны (ПВП: повидон), поливинилацетаты или поливинилацетат-фталаты и смеси, Kollidon SR, акриловые производные (например, полиакрилаты, например, поперечно-сшитые полиакрилаты, сополимеры метакриловой кислоты), Splenda® (декстроза, мальтодекстрин и сахара) и их комбинации. Вспомогательное вещество для таймированного высвобождения может быть в матрице с активным агентом, в другом отделе слоя препарата, в составе покрытия или в любой их комбинации. Для достижения заданного времени высвобождения могут быть использованы различные количества одного или более вспомогательных веществ для таймированного высвобождения.

В некоторых вариантах реализации системы с таймированным высвобождением составлены в композицию для высвобождения метформина или его соли с началом действия через около 75 мин, около 80 мин, около 90 мин, около 100 мин, около 110 мин, около 120 мин, около 130 мин, около 140 мин, около 150 мин, около 160 мин, около 170 мин, около 180 мин, около 190 мин, около 200 мин, около 210 мин, около 220 мин, около 230 мин, около 240 мин, около 250 мин, около 260 мин, около 270 мин, около 280 мин, около 290 мин, около 300 мин, около 310 мин, около 320 мин, около 330 мин, около 340 мин, около 350 мин, около 360 мин, около 370 мин, около 380 мин, около 390 мин, около 400, около 400, около 410 или около 420 мин после введения. В вариантах реализации с многократным высвобождением системы с таймированным высвобождением составляют в композицию для высвобождения более чем в одной временной точке. В некоторых вариантах реализации системы с таймированным высвобождением составляют в композицию для высвобождения с началом действия через около 120 мин, около 180 мин и около 240 мин после введения. В некоторых вариантах реализации системы с таймированным высвобождением составляют в композицию для высвобождения с началом действия через время от около 5 до около 45 мин, от около 105 до около 135 мин, от около 165 до около 195 мин, от около 225 до около 255 мин, или в комбинациях времени этих интервалов после введения субъекту.

В различных вариантах реализации представлены способы и композиции, относящиеся к бигуанидному или родственному гетероциклическому соединению(ям) в форме препаратов с таймированным высвобождением, связанных с компонентом незамедлительного высвобождения в стандартной лекарственной форме. Компонент незамедлительного высвобождения может быть составлен в композицию любым известным способом, таким как нанесение слоя, обволакивающего компонент с таймированным высвобождением, или тому подобные. Компонент с таймированным высвобождением может быть составлен в композицию для высвобождения в иллюстративных временных точках, описанных ранее. Иллюстративные соотношения активного агента с незамедлительным высвобождением ("НВ") к активному агенту с таймированным высвобождением ("ТВ") составляют около 10% НВ к около 90% ТВ, около 15% НВ к около 85% ТВ, около 20% НВ к около 80% ТВ, около 25% НВ к около 75% ТВ, около 30% НВ к около 70% ТВ, около 35% НВ к около 65% ТВ, около 40% НВ к около 60% ТВ, около 45% НВ к около 55% ТВ или около 50% НВ к около 50% ТВ. В некоторых вариантах реализации отношение активного компонента незамедлительного высвобождения к активному компоненту с таймированным высвобождением составляет около 25% НВ к около 75% ТВ. В некоторых вариантах реализации отношение активного компонента незамедлительного высвобождения к активному компоненту с таймированным высвобождением составляет около 20% НВ к около 80% ТВ.

Энтеросолюбильные покрытия и pH-зависимые системы

Препараты также могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием, которое защищает активный агент, например, метформин или его соль от разрушения в кислой среде, такой как в желудке, и обеспечивает замедленное высвобождение в заданной области, например, в двенадцатиперстной кишке, где происходит поглощение.

Энтеросолюбильное покрытие может быть, в качестве не ограничивающего примера, воском или воспоподобным веществом, таким как карнаубский воск, жирные спирты, гидрогенированные растительные масла, зеин, шеллак, сахароза, гуммиарабик, желатин, декстрин, порошок из оболочек семян подорожника, полиметакрилаты, анионные полиметакрилаты, смеси поли(метакриловой кислоты, метилметакрилата), полимеры или сополимеры, полученные из сложных эфиров акриловой и/или метакриловой кислоты, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP), пропионат-фталат целлюлозы, ацетат-малеат целлюлозы, поливинилового спирта фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат (HPMCAS), гидроксипропилметилцеллюлозы гексагидрофталат, поливинилацетат-фталат, смеси поли(метакриловой кислоты, этилакрилата), этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, пропилцеллюлоза, хитозан-сукцинат, хитозан-сукцинат, поливинилацетат-фталат (PVAP), полимеры поливинилацетата, карбоксиметилцеллюлоза и их совместимые смеси. Кроме того, между активным агентом, например, бигуанидом или родственным гетероциклическим соединением(-ями), и энтеросолюбильным покрытием может быть сделана неактивная промежуточная пленка для предотвращения взаимодействия активного агента с энтеросолюбильным покрытием.

Энтеросолюбильные покрытия могут быть составлены для высвобождения активного агента, на-

пример, метформина или его соли при заданном pH, с помощью комбинаций энтеросолюбильных полимеров. Хорошо известно, что различные участки желудочно-кишечной системы имеют специфические значения pH. Например, двенадцатиперстная кишка может соответствовать среде с pH 5,5, а тощая кишка может соответствовать среде с pH 6,0. В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия составляют для высвобождения метформина или его соли с началом действия при pH, включая около pH 5, около pH 5,5, около pH 6, около pH 6,5 или около pH 7. В вариантах реализации с многократным высвобождением энтеросолюбильные покрытия составляют для высвобождения с началом действия при двух или более значениях pH. В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия составляют для высвобождения с началом действия при pH 5,5, 6,0, 6,5 и 7,0. В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия составляют для высвобождения с началом действия при pH 5,5, 6,0 и 6,5. В некоторых вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия составляют для высвобождения в двенадцатиперстной кишке, тощей кишке, подвздошной кишке и нижнем кишечнике. В других вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия используют в комбинации с другими системами высвобождения, такими как системы с таймированным высвобождением.

В других вариантах реализации энтеросолюбильные покрытия используют в комбинации со стандартными лекарственными формами с незамедлительным высвобождением/модифицированным высвобождением. Например, стандартная лекарственная форма, такая как двухслойная таблетка с соотношением 20% НВ/80% МВ компонента метформина или его соли может быть покрыта энтеросолюбильным покрытием, которое высвобождается при pH 6,5, так что это высвобождение отсрочивается до достижения лекарственной формы pH 6,5, за счет чего компонент НВ высвобождается незамедлительно, а компонент МВ высвобождается в соответствии с его МВ свойствами высвобождения. В некоторых случаях энтеросолюбильные покрытия используют в комбинации со стандартными лекарственными формами с незамедлительным высвобождением/таймированным высвобождением.

Микрокапсульные гастроретентивные системы

Микрокапсульные гастроретентивные системы, описанные в патентах США №№ 6022562, 5846566 и 5603957, могут быть использованы в способах доставки с устойчивым высвобождением, описанных в настоящем документе. Микрочастицы активного агента или лекарства покрывают путем распыления материала, состоящего из смеси пленкообразующего полимерного производного, гидрофобного пластификатора, функционального агента и азотсодержащего полимера. Полученные микрокапсулы имеют размер меньший или равный 1000 мкм (г), и в некоторых случаях такие микрокапсулы имеют размер от 100 до 500 мкм. Эти микрокапсулы остаются в тонком кишечнике по меньшей мере в течение 5 ч.

Пленкообразующие полимерные производные, используемые в таких микрокапсулах, включают, но не ограничиваясь этим, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы и не растворимые в воде производные целлюлозы. Азотсодержащие полимеры включают, но не ограничиваясь этим, полиакриламид, поли-N-виниламид, поли-N-винил-лактан и поливинилпирролидон. Пластификатор, используемый в таких микрокапсулах, включает, но не ограничиваясь этим, сложные эфиры глицерина, фталаты, цитраты, себацинаты, сложные эфиры цетилового спирта, касторовое масло и кутин. Поверхностно-активный и/или смазывающий агент, используемый в таких микрокапсулах, включает, но не ограничиваясь этим, анионные поверхностно-активные вещества, такие как, например, соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов и жирных кислот, стеариновая кислота и/или олеиновая кислота, неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как, например, полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и/или полиоксиэтиленовые эфиры сорбита, и/или полиоксиэтиленовые производные касторового масла; и/или смазывающие вещества, такие как стеараты, такие как, например, стеарат кальция, магния, алюминия, стеарат цинка, стеарилфумарат, стеарилфумарат натрия и глицерилбегенат.

Другие системы с модифицированным высвобождением/гастроретентивные системы

Следующие иллюстративные системы с модифицированным высвобождением и гастроретентивные системы пригодны для композиций метформина или его соли. В одном из не ограничивающих примеров в качестве носителей для устойчивого высвобождения активных ингредиентов использовали хитозан и смеси хитозана с карбоксиметилцеллюлозой натрия (КМЦ-На), как описано учеными Inouye et al., *Drug Design and Delivery* 1: 297-305, 1987. Смеси этих соединений и агентов комбинаций настоящего изобретения при прессовании под давлением 200 кг/см² образуют таблетки, из которых активный агент медленно высвобождается при введении пациенту. Профиль высвобождения может быть изменен за счет варьирования соотношений хитозана, КМЦ-На и активного агента(ов). Таблетки также могут содержать другие добавки, включая лактозу, дигидрат СаНРО₄, сахарозу, кристаллическую целлюлозу или крошкармеллозу натрия.

В другом не ограничивающем примере, Baichwal, в патенте США № 6245356, описывает пероральные твердые лекарственные формы с устойчивым высвобождением, которые содержат агломерированные частицы терапевтически активного лекарственного средства в аморфной форме, гелеобразующий агент, агент для усиления прочности ионизирующегося геля и инертный разбавитель. Гелеобразующий агент может представлять собой смесь ксантановой камеди и смолы плодов рожкового дерева, способную образовывать поперечные связи с ксантановой камедью, когда на эти смолы действует окружающая жидкость. Предпочтительно, агент, усиливающий ионизирующийся гель, действует для усиления проч-

ности поперечных связей между ксантановой камедью и смолой плодов рожкового дерева, за счет увеличения продолжительность высвобождения компонента лекарственного средства в препарате. Помимо ксантановой камеди и смолы плодов рожкового дерева, приемлемые гелеобразующие агенты, которые также могут быть использованы, включают известные в данной области техники гелеобразующие агенты. Примеры включают природные или модифицированные природные смолы, такие как альгинаты, каррагенан, пектин, гуаровая камедь, модифицированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза и другие целлюлозные материалы или полимеры, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия и гидроксипропилцеллюлоза, а также смеси вышеперечисленных.

В другом не ограничивающем препарате, пригодном для комбинаций настоящего изобретения, Baichwal и Staniforth в патенте США № 5135757 описывают сыпучую гранулированную композицию с медленным высвобождением для применения в качестве фармацевтического вспомогательного вещества, которое содержит от около 20 до около 70% или более по весу гидрофильного материала, который включает гетерополисахарид (такой как, например, ксантановая камедь или ее производное) и полисахаридный материал, способный поперечно связывать указанный гетерополисахарид (такой как, например, галактотриптан, и наиболее предпочтительно, смола плодов рожкового дерева) в присутствии водных растворов, а также от около 30 до около 80% по весу инертного фармацевтического наполнителя (такого как, например, лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, ксилит, фруктоза или их смеси). После смешивания вспомогательного вещества с комбинацией трициклического соединения/кортикостероида или комбинированного агента настоящего изобретения смесь напрямую прессуют в твердые лекарственные формы, такие как таблетки. Сформированные таким образом таблетки медленно высвобождают лекарственное средство при проглатывании и воздействии на него желудочных жидкостей. Изменяя количество вспомогательного вещества относительно лекарственного средства, можно достичь профиля медленного высвобождения.

В другом не ограничивающем примере, Shell, в патенте США № 5007790, описывает пероральные лекарственные формы с устойчивым высвобождением, которые высвобождают активный ингредиент в раствор со скоростью, контролируемой растворимостью активного ингредиента. Лекарственная форма включает таблетку или капсулу, которая содержит множество частиц дисперсии ограниченно растворимого активного агента в гидрофильном, набухающем в воде, поперечно-связанном полимере, который сохраняет свою физическую целостность в течение срока годности лекарственной формы, но после этого быстро растворяется. После проглатывания частицы набухают, ускоряя застой в желудке и позволяя желудочной жидкости проникать через частицы, растворять активный ингредиент и вымывать его из частиц, обеспечивая возможность достижения активным агентом желудка в растворенном состоянии, которое менее травматично для желудка, чем твердый активный ингредиент. Возможное программируемое растворение полимера зависит от природы полимера и от степени поперечного связывания. Полимер представляет собой неволоконистый и существенно водорастворимый в не сшитом состоянии, а степень поперечного сшивания достаточна для обеспечения возможности сохранения полимера в не растворенном состоянии в течение заданного периода времени, обычно по меньшей мере от около 4 часов до 8 часов, до 12 ч, выбор которого зависит от внедренного активного ингредиента и медицинского лечения. Примеры подходящих поперечно-сшитых полимеров, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, представляют собой желатин, альбумин, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт и хитин. В зависимости от полимера, поперечное сшивание может быть достигнуто тепловой или радиационной обработкой или с помощью поперечно-сшивающих агентов, таких как альдегиды, полиаминокислоты, ионы металлов и тому подобные.

В дополнительном не ограничивающем примере силиконовые микросферы для pH-контролируемой желудочно-кишечной доставки были описаны учеными Carelli et al., *Int. J. Pharmaceutics* 179: 73-83, 1999. Эти микросферы являются pH-чувствительными полу-взаимопроницаемые полимерные гидрогели, полученные из различных соотношений поли(метакриловой кислоты-со-метилметакрилата) (Eudragit L100 или Eudragit S100) и поперечно-сшитого полиэтиленгликоля 8000, которые инкапсулированы в силиконовые микросферы. Препараты с медленным высвобождением могут содержать покрытие, которое с трудом растворяется в воде, но которое медленно подвергается воздействию и снимается водой, или через которое может медленно проникать вода. Так, например, комбинации настоящего изобретения могут быть покрыты распылением раствора связующего вещества в условиях непрерывного ожигения, как описано учеными Kitamori et al., патент США № 4036948. Примеры водорастворимых связующих веществ включают прежелатинизированный крахмал (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, прежелатинизированный белый картофельный крахмал), прежелатинизированный модифицированный крахмал, водорастворимую целлюлозу (например, гидроксипропил-целлюлозу, гидроксиметил-целлюлозу, гидроксипропилметил-целлюлозу, карбоксиметил-целлюлозу), поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, декстрин, гуммиарабик и желатин, органорастворимые связующие вещества, такие как производные целлюлозы (например, целлюлозы ацетат-фталат, гидроксипропилметил-целлюлозы фталат, этилцеллюлоза).

Комбинации настоящего изобретения или их компоненты со свойствами устойчивого высвобождения также могут быть составлены для применения технологий распылительной сушки. Другая форма

комбинаций с устойчивым высвобождением может быть получена микроинкапсулированием частиц комбинированного агента в мембранах, которые действуют как микродиализные ячейки. В таком препарате желудочная жидкость проникает через стенки микрокапсулы и вызывает набухание микрокапсулы, что позволяет активному агенту(ам) диализировать из нее (см., например, Tsuei et al., патент США № 5589194). Одна из промышленных систем с устойчивым высвобождением такого типа состоит из микрокапсул, имеющих мембраны из гуммиарабика/желатина/этилового спирта. Этот продукт выпускается компанией Eurand Limited (Франция) под торговой маркой Diffucaps™. Микрокапсулы, составленные таким образом, могут содержаться в обычной желатиновой капсуле или в таблетке. Для комбинации настоящего изобретения может быть получена двухслойная таблетка, в которой для каждого агента комбинации выполняют две специальные грануляции, и эти два агента прессуют на двухслойном прессе с получением одной таблетки.

При необходимости препараты могут быть получены с энтеросолюбильными покрытиями, выполненными с возможностью введения с устойчивым или контролируемым высвобождением активного ингредиента. Стандартный тип препарата с контролируемым высвобождением, который может быть использован для целей настоящего изобретения, содержит инертную сердцевину, такую как сахарный шарик, покрытую внутренним слоем, содержащим активный ингредиент, и внешним мембранным слоем, контролирующим высвобождение активного ингредиента из внутреннего слоя. Другие препараты для направленного высвобождения соединений в желудочно-кишечном тракте также известны в данной области техники и предусмотрены для применения в изобретении, описанном в настоящем документе. Иллюстративные системы для направленной доставки вещества в верхний и/или нижний желудочно-кишечный тракт включают препараты системы TIMERx®. Эта система для контролируемой доставки препарата предназначена для измененного высвобождения во времени (SyncroDose™), а также для двухфазного высвобождения (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)). Используя такие препараты, как описаны в настоящем изобретении, могут быть созданы композиции, направленные на верхний желудочно-кишечный тракт, нижний желудочно-кишечный тракт или в обе части, помимо контролируемого временного высвобождения таких соединений в любых из этих положений.

Один из не ограничивающих примеров препарата для доставки в нижний ЖК включает таблетку для доставки в нижний ЖК. Внутренняя композиция таблетки содержит от около 0,01% по весу до около 10,0% по весу подходящего активного ингредиента; от около 50% по весу до около 98% по весу гидроколлоидной камеди, полученной из высших растений; и от около 2% по весу до около 50% по весу фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, такого как связующее вещество. Могут присутствовать другие необязательные материалы, которые способствуют получению заданных характеристик фармацевтической композиции. Они включают материалы, которые могут усиливать абсорбцию активного ингредиента в нижнем ЖК, могут защищать активный ингредиент от разрушения, могут препятствовать растворению и тому подобное. Вокруг внутренней композиции таблетки необязательно есть покрытие, которое предпочтительно сделано из энтеросолюбильного полимерного материала.

Такой препарат предназначен для получения преимуществ (1) защитных характеристик гидроколлоида, который может быть получен из высших растений, в верхнем ЖК и (2) характеристик расщепления указанного гидроколлоида в нижнем ЖК. Так, внутренняя композиция таблетки может иметь одну из нескольких конструкций: (а) она может быть матрицей терапевтически эффективного количества активного ингредиента, равномерно диспергированного в сочетании с высоким процентным содержанием гидроколлоида и, как правило, меньшим количеством других вспомогательных веществ; (б) она может иметь сердцевину, в которой сконцентрирован активный ингредиент, окруженное слоем материала, не содержащего активный ингредиент, и который имеет высокое процентное содержание гидроколлоида и, как правило, меньшее количество других вспомогательных веществ; (с) она может иметь концентрационный градиент активного ингредиента, так что большее количество содержится в сердцевине таблетки, меньшие количества содержатся в многочисленных слоях, окружающих сердцевину, и в наружном слое содержится очень небольшое количество активного ингредиента или не содержится совсем. Независимо от конструкции таблетки (а), (б) или (с), представленных выше, специфичность для места доставки в нижний ЖК усиливается за счет энтеросолюбильного покрытия таблетки соответствующим энтеросолюбильным покрывающим материалом.

Гидроколлоиды могут быть получены из высших растений. Под "высшим растением" подразумевается организм из растительного царства, который не имеет способности двигаться, имеет целлюлозную клеточную оболочку, растет за счет синтеза неорганических веществ и включает сосудистые растения (или трахеофиты) отдела Spermatophyta, в частности, растения класса Angiospermae. Смолы могут быть выделены из корневищ, бобов, кожуры, ягод, коры и так далее. Иллюстративные гидроколлоидные камеди, которые могут быть получены из высших растений, включают гуаровую камедь, трагакантовую камедь, камедь карайя (также упоминаемую как камедь кадайя) и камедь бобов рожкового дерева (упоминаемого также как рожечник). Другие смолы очевидны для специалистов в данной области. См., напри-

мер, "The Chemistry of Plant Gums and Mucilages" авторов Smith и Montgomery из ACS Monograph Series, № 141, 1959, Reinhold Publishing Company, а также 18ое издание Merck Index. Особенно удобным и пригодным гидроколлоидом является гуаровая камедь, которая представляет собой нейтральный полисахарид и состоит из длинных молекул галактоманнана с небольшим количеством присоединенных боковых цепей. Гидроколлоиды, используемые в рассматриваемом изобретении, как правило, имеют высокую вязкость при гидратации, обычно являются линейными (с содержанием по меньшей мере около 50% по весу соединения в основной цепи) и обычно имеют высокий молекулярный вес, как правило около 3×10^5 дальтон, более типично - более, чем около 1×10^6 дальтон. Как правило, гидроколлоид представляет собой порошкообразную гидроколлоидную камедь и демонстрирует вязкость при концентрации 1% в нейтральном водном растворе по меньшей мере около 75 сантипуаз в секунду (сПс) при 25°C через 24 ч по вискозиметру Brookfield (модель LDF) со шпинделем номер 3 при 90 об/мин, предпочтительно по меньшей мере 1×10^3 сПс и наиболее предпочтительно по меньшей мере 2×10^3 сПс. Как правило, вязкость увеличивается при увеличении молекулярного веса. См. Meier Corporation, "An Introduction to Polyhydrocolloids." Наиболее подходящими гидроколлоидными камедями являются те, в которых указанный гидроколлоид представляет собой полисахаридный гидроколлоид, который химически определяется как галактоманнан. Галактоманнаны представляют собой полисахариды, состоящие из длинных цепей (1-04) - I3-D-маннопиразиновых звеньев, к которым присоединены боковые цепи из одного звена α -D-галактопиранозила через связи (1-06). Галактоманнаны встречаются в различных растениях, но отличаются по молекулярному размеру и количеству D-галактозильных боковых цепей. Галактоманнаны, пригодные в настоящем изобретении, обычно встречаются в эндосперме бобовых.

Галактоманнан может быть получен, например, из *cyamopsis tetragonolobus*, обычно упоминаемого как гуар. Он демонстрирует процентное содержание маннозных остатков около 64% с процентным содержанием галактозных остатков около 36%. Промышленная гуаровая камедь представляет собой 66-82% галактоманнанный полисахарид с примесями, составляющими остальную часть композиции. В соответствии со стандартами Национального формуляра (NF), гуаровая камедь может содержать до 15% вес. воды, до 10% вес. белка, до 7% вес. не растворимого в кислотах материала и до около 1,5% золы. Производители промышленной гуаровой камеди - Aqualon Company, Вилмингтон, штат Делавер; Meier Corporation, Цинциннати, штат Огайо; Stein Hall & Company and TIC Gums, Inc., Белкамп, штат Мэриленд.

В данной области известны другие гидроколлоиды. См., например, "The Chemistry of Plant Gums and Mucilages" авторов Smith и Montgomery в A.C.S. Monograph series, №141, 1959, Reinhold Publishing Co., и восемнадцатое издание Merck Index. В общем, количество используемого гидроколлоида представляет собой количество, которое обеспечивает прохождение композиции через верхний ЖК тракт без существенного расщепления и без высвобождения значительных количеств активного ингредиента в верхнем ЖК тракте, то есть обеспечивает профиль замедленного высвобождения. Как правило, такое количество гидроколлоида составляет более, чем около 50%, но менее чем около 98%. В зависимости от индивидуальной вариабельности, от того, принимал ли пациент пищу или нет, а также от других факторов, таблетка проходит через желудок и верхний кишечный тракт за время от около 3 до 6 часов. За это время из таблетки настоящего изобретения высвобождается небольшое количество активного ингредиента (менее 20%, предпочтительно менее 10%). Как только таблетка достигает нижнего ЖК, под действием ферментативного разложения галактоманнановой камеди начинается высвобождение активного ингредиента.

Один из не ограничивающих примеров препарата для доставки в верхний желудочно-кишечный тракт включает собой сыпучую гранулированную композицию с медленным высвобождением для применения в качестве фармацевтического вспомогательного вещества, которое содержит от около 20 до около 70% или более по весу гидрофильного материала, который включает гетерополисахарид (такой как, например, ксантановая камедь или ее производное) и полисахаридный материал, способный поперечно связывать указанный гетерополисахарид (такой как, например, галактоманнаны, и наиболее предпочтительно, смола плодов рожкового дерева) в присутствии водных растворов, а также от около 30 до около 80% по весу инертного фармацевтического наполнителя (такого как, например, лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, ксилит, фруктоза или их смеси). После смешивания вспомогательного вещества с соединениями настоящего изобретения эту смесь напрямую прессуют в твердые лекарственные формы, такие как таблетки. Сформированные таким образом таблетки медленно высвобождают лекарственное средство при проглатывании и воздействии на него желудочных жидкостей. Изменяя количество вспомогательного вещества относительно лекарственного средства, можно достичь профиля медленного высвобождения.

Один из не ограничивающих примеров препарата с устойчивой доставкой в желудочно-кишечный тракт включает множество частиц дисперсии ограниченно растворимого активного агента в гидрофильном, набухающем в воде, поперечно-связанном полимере, который сохраняет свою физическую целостность в течение срока годности лекарственной формы, но после этого быстро растворяется. После проглатывания частицы набухают, ускоряя застой в желудке и позволяя желудочной жидкости проникать через частицы, растворять активный ингредиент и вымывать его из частиц, обеспечивая возможность

достижения активным агентом желудка в растворенном состоянии, которое менее травматично для желудка, чем твердый активный ингредиент. Возможное программируемое растворение полимера зависит от природы полимера и от степени поперечного связывания. Полимер представляет собой неволоконистый и существенно водорастворимый в не сшитом состоянии, а степень поперечного сшивания достаточна для обеспечения возможности сохранения полимера в не растворенном состоянии в течение заданного периода времени. Примеры подходящих поперечно-сшитых полимеров, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, представляют собой желатин, альбумин, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт и хитин. В зависимости от полимера, поперечное сшивание может быть достигнуто тепловой или радиационной обработкой или с помощью поперечно-сшивающих агентов, таких как альдегиды, полиаминокислоты, ионы металлов и тому подобные.

В другом не ограничивающем примере, Villa et al., в патенте США № 6773720, описывает систему с модифицированным высвобождением, содержащую внутреннюю липофильную матрицу, в которой внедрены шарики активного ингредиента, и внешнюю гидрофильную матрицу, в которой диспергирована липофильная матрица. Активный ингредиент, такой как метформин или его соль, сначала вводят в виде шариков в низкоплавкое липофильное вспомогательное вещество или в смесь вспомогательных веществ при нагревании для размягчения и/или плавления самого вспомогательного вещества, которое посредством этого включает в себя активный ингредиент за счет простого диспергирования. После охлаждения до комнатной температуры образуется инертная матрица, которая может быть измельчена с получением гранул матрицы, содержащих частицы активного ингредиента. Затем гранулы инертной матрицы смешивают вместе с одним или несколькими гидрофильными, набухающими в воде вспомогательными веществами. В связи с этим, при контакте композиции с биологическими жидкостями образуется высоковязкий набухший слой, который координирует молекулы растворителя и действует как барьер для проникновения самой водной жидкости внутрь новой структуры. Указанный барьер противодействует возникновению "взрывного эффекта", обусловленного растворением активного ингредиента, внедренного в виде шариков внутрь инертной матрицы, которая в свою очередь находится в гидрофильной матрице. Одна из промышленных систем этого типа представляет собой систему производства Cosmo Technologies Limited (Италия) под торговой маркой технологии MMX®. Липофильная/гидрофильная матрицы могут дополнительно покрыты энтеросолюбильным покрытием для pH-специфической доставки.

В данной области техники известны композиции для доставки в верхний кишечник, в нижний кишечник или в оба кишечника. Направление активных ингредиентов в различные области кишечника описаны, например, в The Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, авторов James Swarbrick и James Boylan, Informa Health Care, 1999, на сс. 287-308. В настоящем изобретении могут быть использованы любые подходящие препараты для желудочно-кишечной доставки для сайт-специфической доставки и/или специфической временной доставки (то есть замедленного, контролируемого, пролонгированного или устойчивого высвобождения), и они предусмотрены настоящим документом. В одном из не ограничивающих примеров одна композиция содержит первый препарат для доставки по меньшей мере одного соединения в верхний желудочно-кишечный тракт и второй препарат для доставки по меньшей мере одного соединения в нижний желудочно-кишечный тракт. Так, одна композиция может обеспечивать доставку одного или нескольких метформина или его соли в верхний и нижний желудочно-кишечный тракт. Дополнительные не ограничивающие примеры включают композиции, содержащие препараты для доставки по меньшей мере одного соединения в верхний желудочно-кишечный тракт, и композиции, содержащие препараты для доставки по меньшей мере одного соединения в нижний желудочно-кишечный тракт. Как описано в настоящем документе, могут быть составлены различные комбинации соединений для лечения конкретных состояний и для доставки в конкретные области кишечного тракта.

Любая из систем доставки, описанных в настоящем документе, может быть использована в комбинации с другими системами для достижения многократного высвобождения и/или специальных профилей высвобождения. В некоторых вариантах реализации активный агент(ы) содержится в препарате, который обеспечивает многократное высвобождение в областях желудочно-кишечного тракта после введения. В некоторых вариантах реализации активный агент(ы) содержится в препарате многократного высвобождения, который после введения обеспечивает высвобождение с началом действия около 120 мин, около 180 мин, около 240 мин или в комбинациях этих значений. В некоторых вариантах реализации активный агент(ы) содержится в препарате многократного высвобождения, который после введения обеспечивает высвобождение с началом действия около 75 мин, от около 105 до около 135 мин, от около 165 до около 195 мин, от около 225 до около 255 мин или в комбинациях этих значений. В некоторых вариантах реализации активный агент(ы) содержится в препарате многократного высвобождения, который после введения обеспечивает высвобождение в двенадцатиперстной кишке, тонкой кишке, подвздошной кишке, нижнем кишечнике или в их комбинациях. В других вариантах реализации активный агент(ы) содержится в препарате многократного высвобождения, который после введения обеспечивает высвобождение с началом действия при около pH 5,5 около pH 6,0, около pH 6,5, около pH 7,0 или в комбинациях этих значений. В других вариантах реализации активный агент(ы) содержится в препарате многократного высвобождения, который после введения обеспечивает высвобождение в диапазонах от около pH 5,0 до около pH 6,0, от около pH 6,0 до около pH 7,0, от около pH 7,0 до около pH 8,0 или в

комбинациях этих значений. В других вариантах реализации активный агент(ы) содержится в препарате многократного высвобождения, который высвобождает фракцию или часть активного агента(-ов) немедлительным высвобождением, а остальную часть активного агента(-ов) высвобождает модифицированным образом, описанным в настоящем документе.

Вспомогательные вещества

Любые композиции или препараты, описанные в настоящем документе, содержат любые общепринятые в области фармацевтики вспомогательные вещества, которые выбраны на основании их совместимости с активным агентом(ми) и свойствами профиля высвобождения заданной лекарственной формы. Вспомогательные вещества включают, но не ограничиваясь этим, связующие вещества, наполнители, агенты для повышения текучести/глиданты, средства для улучшения распадаемости таблеток, смазывающие вещества, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и тому подобные. Краткое описание вспомогательных веществ, описанных в настоящем документе, представлено, например, в публикациях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, девятнадцатое изд. (Истон, штат Пенсильвания: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, (Истон, штат Пенсильвания: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., ред., Pharmaceutical Dosage Forms (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк: Marcel Decker 1980); и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, седьмое изд. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Связующие вещества сообщают когезивные свойства и включают, например, альгиновую кислоту и ее соли; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (например, Klucel®), этилцеллюлоза (например, Ethocel®) и микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®); микрокристаллическую декстрозу; амилозу; силикат магния-алюминия; полисахаридные кислоты; бентониты; желатин; сполимер поливинилпирролидона/винилацетата; кросповидон; повидон; крахмал; прежелатинизированный крахмал; трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dīrac®), глюкоза, декстроза, меласса, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab®) и лактоза; природную или синтетическую смолу, такую как гуммиарабик, трагакант, смола гхатти, экстракт слизи клейковины лузги, поливинилпирролидон (например, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), листвничный арабиногалактан, Veegum®, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и тому подобные.

Средства для улучшения распадаемости таблеток облегчают разрушение или распад пероральных твердых лекарственных форм после их введения. Примеры средств для улучшения распадаемости таблеток включают крахмал, например, природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал, такой как National 1551 или Amijel®, или натрия крахмалгликолят, такой как Promogel® или Explotab®; целлюлозу, такую как продукт переработки древесины, микрокристаллическая целлюлоза, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлоза, кроскармеллоза или поперечно-сшитая целлюлоза, такая как поперечно-сшитая натрия карбоксиметилцеллюлоза (Ac-Di-Sol®), поперечно-сшитая карбоксиметилцеллюлоза или поперечно-сшитая кроскармеллоза; поперечно-сшитый крахмал, такой как натрия крахмалгликолят; 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 (силикат магния-алюминия); камедь, такую как агар, гуаровая камедь, смола плодов рожкового дерева, карайя, пектин или трагакант; натрия крахмалгликолят; бентонит; природная губка; смолу, такую как катионообменная смола; цитрусовую пульпу; натрия лаурилсульфат; натрия лаурилсульфат в сочетании с крахмалом; и тому подобные.

Смазывающие вещества представляют собой соединения, которые препятствуют, снижают или замедляют адгезию или трение материалов. Иллюстративные смазывающие вещества включают, например, стеариновую кислоту; гидроксид кальция; тальк; натрия стеарил-фумарат; углеводород, такой как минеральное масло, гидрогенированное касторовое масло или гидрогенированное растительное масло, такой как гидрогенированное соевое масло (Sterotex®); высшие жирные кислоты и их соли с щелочными металлами и щелочноземельными металлами, такими как алюминий, кальций, магний, цинк; стеариновую кислоту, стеараты натрия, стеараты магния, глицерин, тальк, воски, борную кислоту Stearowet®, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, полимеры этиленоксида, олеат натрия, глицерилбегенат (например, Compritol 888 Ato), глицерилдистеарат (Precirol Ato 5), полиэтиленгликоль, магния или натрия лаурилсульфат, коллоидный диоксид кремния, такой как Syloid™, Carb-O-Sil®, DL-лейцин, крахмал, такой как кукурузный крахмал, силиконовое масло, поверхностно-активное вещество и тому подобные.

Добавки для повышения текучести или глиданты улучшают характеристики текучести порошкообразных смесей. Такие соединения включают, например, коллоидный диоксид кремния, такой как Cab-o-sil®, трехосновной фосфат кальция, тальк, кукурузный крахмал, DL-лейцин, натрия лаурилсульфат, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат натрия, каолин и микронизированный аморфный диоксид кремния

(Syloid®), и тому подобные.

Пластификаторы способствуют нанесению покрытий на пероральные твердые лекарственные формы. Иллюстративные пластификаторы включают, но не ограничиваясь этим, триэтилцитрат, триацетин (глицерилтриацетат), ацетил-триэтилцитрат, полиэтиленгликоли (ПЭГ 4000, ПЭГ 6000, ПЭГ 8000), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, диэтилсебагинат, ацетилтриэтилцитрат, олеиновую кислоту, глицерилмоностеарат, трибутилцитрат, ацетилированные моноглицериды, глицерин, сложные эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат, и тому подобные.

Вышеупомянутые вспомогательные вещества представлены лишь в качестве примеров и не подразумевают охват всех возможных вариантов выбора. Другие классы пригодных вспомогательных веществ включают красители, гранулирующие агенты, консерванты, противопенные агенты, солюбилизаторы и тому подобные. Кроме того, многие вспомогательные вещества могут иметь более одной роли или функции, или могут быть классифицированы на более чем одну группу; эта классификация является лишь описательной и не предназначена для ограничения какого-либо применения конкретного вспомогательного вещества.

Способы оценки лечения

Гормональные профили

Введение композиции метформина или его соли, представленной в настоящем документе, модулирует гормональные концентрации и/или концентрации гормонов, включая, но не ограничиваясь этим, GLP-1, GLP-2, GIP, оксинтомодулин, PYY, CCK, глицентин, инсулин, глюкагон, грелин, амилин, С-пептид и урогуанилин. Отбор образцов гормонов может быть выполнен многократно во время введения соединений. Испытуемых животных и субъектов можно исследовать с системным ингибированием или без системного ингибирования дипептидил-пептидазы IV (DPP-IV) для увеличения периода полувыведения в кровотоке релевантных гормонов, которые могут быть разрушены действием DPP-IV.

Например, в некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, представлено снижение глюкозы, причем гормональные профили, соответствующие лечению повышенного содержания глюкозы в крови, состоят, но не ограничиваясь этим, из: 1) GLP-1 с циркулирующими концентрациями, превышающими исходные концентрации более чем в 1,5 раза; 2) GIP с циркулирующими концентрациями, превышающими исходные концентрации более чем в 1,5 раза, и 3) PYY 3-36 с циркулирующими концентрациями, превышающими исходные концентрации более чем в 1,5 раза.

В другом примере, в некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, предложено снижение веса, причем гормональные профили, соответствующие снижению веса, состоят, но не ограничиваясь этим, из: 1) PYY с циркулирующими концентрациями, превышающими исходные концентрации более чем в 3 раза; 2) оксинтомицин с циркулирующими концентрациями, превышающими исходные концентрации более чем в 2 раза; 3) GPL-1 с циркулирующими концентрациями, превышающими исходные концентрации более чем в 3 раза; и 4) CCK с циркулирующими концентрациями, превышающими исходные концентрации более чем в 2 раза.

В другом примере, в некоторых вариантах реализации описанных способов, гормональные профили включают: 1) PYY (общий) с циркулирующими концентрациями, превышающими исходные концентрации более чем в 3 раза; и 2) GLP-1 (активный) с циркулирующими концентрациями, превышающими исходные концентрации более чем в 3 раза.

В некоторых вариантах реализации, описанных в настоящем документе, представлены способы модулирования гормональных концентраций в организме субъекта, включающие введение композиции, содержащей метформин или его соль, при этом указанная композиция приспособлена для доставки указанного соединения в одну или несколько частей кишечника указанного субъекта. В некоторых вариантах реализации введение композиции метформина или его соли, представленной в настоящем документе, модулирует циркулирующие гормональные 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. В некоторых вариантах реализации введение композиции метформина или его соли, представленной в настоящем документе, увеличивает циркулирующие гормональные 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. В некоторых вариантах реализации введение композиции метформина или его соли, представленной в настоящем документе, снижает циркулирующие гормональные 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. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует GLP-1. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует GLP-2. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует GIP. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует оксинтомодулин. В некоторых

вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует РYY. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует ССК. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует глицентин. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует инсулин. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует глюкагон. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует грелин. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует амилин. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует инсулин. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует С-пептид. В некоторых вариантах реализации введение композиций метформина или его соли модулирует урогуанилин.

Анализ гормонов

В вариантах реализации уровни гормонов, анализируемых в отношении способов настоящего изобретения включая, но не ограничиваясь этим, GLP-1, GLP-2, GIP, оксинтомодулин, РYY, ССК, глицентин, инсулин, глюкагон, грелин, амилин, урогуанилин, С-пептид и/или их комбинации, обнаруживают в соответствии со стандартными способами, описанными в литературе. Например, белки могут быть измерены иммунологическими анализами, а продукты транскрипции - приемами амплификации нуклеиновых кислот. Сообразно обстоятельствам, также могут быть использованы функциональные анализы, описанные в данной области техники. В вариантах реализации анализируемые образцы содержат выращенные клетки, образцы клеток или тканей пациента, жидкости организма пациента, например, кровь или плазму, и так далее. Точно также, содержание аналитов (например, глюкозы, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, apoB и тому подобных), анализируемых в отношении способов настоящего изобретения, обнаруживают в соответствии с любым известным способом.

Например, для анализа на GLP-1 может быть использована иммунофлуоресценция. Клетки могут быть выращены на покровных стеклах, покрытых матригелем, до конфлюентных монослоев в 12-луночных планшетах при 37°C, зафиксированы в 4% параформальдегиде в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS) и инкубированы с первичной антисывороткой (например, анти-альфа густудцин кроликов, 1:150; Santa Cruz Biotechnology, и анти-GLP-1 кроликов, Phoenix) в течение ночи при 4°C с последующей пермеабиллизацией с 0,4% Triton-X в PBS в течение 10 минут и блокированием в течение 1 часа при комнатной температуре. После трех стадий промывания блокирующим буфером применяют соответствующее вторичное антитело (AlexaFluor 488 антикроличий иммуноглобулин, 1:1000; Molecular Probes) в течение 1 часа при комнатной температуре. После трех стадий промывания клетки могут быть зафиксированы в среде Vectashield и визуализированы с помощью иммунофлуоресценции.

РНК GLP-1, выделенную из клеток, можно анализировать с помощью ПЦР в реальном времени. Выделение РНК из клеток для ПЦР в реальном времени может быть выполнено по стандартной методике. Реакция ПЦР в реальном времени может быть выполнена в объеме 50 мкл в термоциклере Пельтье (PTC-225 DNA Engine Tetrad Cycler; MJ Research), с использованием опубликованных последовательностей праймеров (Integrated DNA Technologies). Обратная транскрипция может быть выполнена при 50°C в течение 30 минут; после первоначальной стадии активации при 95°C в течение 15 минут. ПЦР может быть выполнена денатурацией при 94°C в течение 1 минуты, отжигом при 55°C в течение 1 минуты и удлинением при 72°C в течение 1 минуты в ходе 40 циклов, с последующей окончательной стадией удлинения при 72°C в течение 10 минут. При необходимости могут быть включены отрицательные контрольные образцы, например, с заменой водой пропущенной обратной транскриптазы или "кальки". Контроль может представлять собой РНК, выделенную, например, из лингвального эпителия крыс. Продукты ПЦР могут быть выделены в 2% агарозном геле с бромидом этидия, и визуализированы под УФ светом.

Радиоиммуноанализ (РИА) для общего GLP-1 в образцах крови пациента может быть выполнен так, как описано в данной области техники, например, учеными 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 использованием промышленных материалов, выпускаемых компанией from Phoenix Pharmaceutical, Белмонт, штат Калифорния). Авторы описывают измерение влияния GIP и GLP-1 на секрецию инсулина с помощью измерения разницы в секреции инсулина (площадь под кривой или AUC) в ответ на испытание переносимости пероральной глюкозы и на испытание изогликемической внутривенной глюкозы.

Измерение концентраций в плазме GLP-1, GIP, глюкагона, инсулина, С-пептида, панкреатического пептида, не эстерифицированных жирных кислот, антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и антител к антигенам островков описано, например, авторами 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. Авторы описывают применение радиоиммуноанализа для GLP-1 для измерения концентраций в плазме амидированного GLP-1-(7-36), с помощью антитела с кодовым № 89390. В этом анализе измеряют сумму GLP-1-(7-36) и его метаболита GLP-1-(9-36). Авторы описывают измерение GIP в помощью С-терминально направленного антитела с кодом R65 (RIA), которое 100% взаимодействует с человеческим GIP, но не с GIP весом 8 кДа.

GLP-1 и РYY могут быть напрямую измерены в надосадочной жидкости из венозных экссудатов,

как описано, например, в публикации 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.) В этом способе 199D анти-GLP-1 антитело используют в разбавлении 1: 250000. Это антитело 100% взаимодействует с GLP-1-(7-36) амидом, на 84% с GLP-1-(1-36) амидом и менее чем на 01% с GLP-1-(1-37), GLP-1-(7-37), GLP-2 и глюкагоном. РYY анализируют с A4D антисвиной антисывороткой РYY в разбавлении 1:800000.

Способы измерения GLP-1 и GIP описаны также в других источниках в данной области техники, например, авторами, Jang, et al., PNAS, 2007.

РYY также может быть измерен в крови с помощью радиоиммуноанализа, описанного, например, авторами Weickert, et al., 2006, "Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (PYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women" Journal of Negative Results in BioMedicine, 5:11. Кровь собирают в пробирки с ледяной ЭДТК для анализа глюкозы, грелина и РYY. После центрифугирования при 1600 g в течение 10 минут при 4°C, аликвоты сразу замораживают при -20°C до анализа. Все образцы, полученные от отдельных субъектов, измеряют в одном анализе. Авторы, описавшие измерение иммунореактивного общего грелина, выполняли измерение с помощью промышленного радиоиммуноанализа (Phoenix Pharmaceuticals, Маунтин-Вью, штат 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 человеческий РYY измеряют с помощью промышленного радиоиммуноанализа (LINCO Research, штат Миссури, США, используя 125I-меченный биоактивный РYY в качестве метки и антисыворотку РYY для определения содержания активного РYY по способу двойного антитела/ПЭГ. Антитело РYY индуцируется у морских свинок и распознает обе формы РYY 1-36 и РYY 3-36 (активная) человеческого РYY.

SGLT-1, кишечный натрий-зависимый транспортер глюкозы 1, представляет собой белок, участвующий в доставке глюкозы в организм. Было описано, что он экспрессируется в ответ на сахар в просвете кишечника, через путь, включающий 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, например, в соответствии с публикацией Margolskee, et al., например, с помощью количественной ПЦР, а также способами вестерн-блоттинга, известными в данной области. Измерение транспорта глюкозы было описано в литературе, например, авторами Dyer, et al., 1997, Gut 41:56-9 и Dyer, et al., 2003, Eur. J. Biochem., 270:3377-88. Измерение транспорта глюкозы в мембранах везикулы щеточной каймы может быть выполнено, например, инициацией поглощения 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% (вес/об.) NaN₃ и 0,1 mM D-[U14C]глюкозы, в BBMV (100 мкг белка). Реакцию останавливают через 3 секунды добавлением 1 мл ледяного стоп-буфера, содержащего 150 mM KSCN, 20 mM Hepes/Tris (pH 7,4), 0,1 mM MgSO₄, 0,02% (вес/об.) NaN₃ и 0,1 mM флоризина. Берут 0,9 мл часть реакционной смеси и фильтруют под вакуумом через 0,22-мкм пористый фильтр из ацетата/нитрата целлюлозы (GSTF02500; Millipore, Бедфорд, штат Массачусетс). Фильтр пять раз промывают 1 мл стоп-буфера, а радиоактивность, оставшуюся на фильтре, измеряют подсчетом жидкостной сцинтилляции.

Оценка лечения диабета

Влияние лечения бигуанидным или родственным гетероциклическим соединением настоящего изобретения на аспекты диабетического заболевания может быть оценено в соответствии со способами, известными в данной области техники, и общепринятыми врачами, лечащими диабетических субъектов.

Эффективность лечения диабета/метаболического синдрома и связанных с диабетом состояний с помощью композиций и способов, описанных в настоящем документе, может быть измерена с помощью анализов и методик, известных в данной области техники. Например, в данной области техники хорошо известна количественная оценка почечной функции и параметров почечной дисфункции. Примеры анализов для определения почечной функции/дисфункции включают содержание креатинина в сыворотке; скорость выведения креатинина; скорость выведения цистатина С, 24-часовое выведение креатинина с мочой, 24-часовая секреция мочевого белка; скорость гломерулярной фильтрации (GFR); отношение альбумина к креатинину в моче (ACR); скорость экскреции альбумина (AER); и биопсия почек.

Количественная оценка функции поджелудочной железы и параметров панкреатической дисфункции или недостаточности также хорошо известна в данной области техники. Примеры анализов для определения функции/дисфункции поджелудочной железы включают оценку панкреатических функций с использованием биологических и/или физиологических параметров, таких как определение размера, роста и/или активности секреции островков Лангерганса, размера, роста и/или активности секреции бета-клеток, секреции и концентрации в кровотоке инсулина, содержания глюкозы в крови, визуализация поджелудочной железы и биопсия поджелудочной железы, исследования поглощения глюкозы при пе-

моральной сахарной нагрузке, оценка профилей цитокинов, определение газов крови, степень перфузии крови в тканях и ангиогенез в тканях.

Дополнительные анализы для лечения диабета и связанных с диабетом состояний хорошо известны в данной области и предусмотрены в настоящем документе.

Оценка лечения ожирения и расстройств питания

При лечении ожирения желательно, чтобы в организме субъекта был уменьшен вес и/или содержание жира. Под снижением веса подразумевается, что субъект теряет часть его/ее общего веса тела в течение курса лечения (независимо от того, длится ли этот курс лечения в течение дней, недель, месяцев или лет). Альтернативно, снижение веса может быть определено как уменьшение соотношения массы жира к тощей массе (другими словами, субъект теряет жировую массу, но сохраняет или наращивает тощую массу, не обязательно с соответствующим уменьшением общего веса тела). Эффективное количество лечения с помощью метформина или его соли, введенного в этом варианте реализации, представляет собой количество, эффективное для снижения веса тела субъекта в течение курса лечения, или, альтернативно, количество, эффективное для снижения процентного содержания жировой массы в организме субъекта в течение курса лечения. В некоторых вариантах реализации вес тела субъекта снижается в течение курса лечения по меньшей мере на около 1%, по меньшей мере на около 5%, по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 15% или по меньшей мере на около 20%. Альтернативно в течение курса лечения процентное содержание жировой массы в организме субъекта уменьшается 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%.

Общий вес тела и содержание жира может быть измерено по окончании диетического периода. У крыс часто используемый способ определения общего содержания жира в организме представляет собой хирургическое удаление и взвешивание забрюшинного жирового слоя, жирового тела, расположенного в забрюшинном пространстве, в области между задней абдоминальной стенкой и задней пристеночной брюшиной. Вес этого слоя считают прямо связанным с процентным содержанием жира в организме животного. Поскольку взаимосвязь между весом тела и содержанием жира в организме крыс является линейной, то животные с ожирением имеют соответственно более высокое процентное содержание жира в организме и вес забрюшинного жирового слоя.

В вариантах реализации, в которых представлены способы лечения, снижения или предотвращения чувства голода, указанное чувство голода может быть измерено с помощью опросника, известного в данной области техники или разработанного специалистом, исследующим чувство голода. Такие опросники предпочтительно предусматривают классификацию степени чувства голода по числовой шкале, где субъект отмечает 0, если он не испытывает чувства голода, и отметку 10 (при шкале 1-10), если субъект страдает сильным чувством голода. Опросник предпочтительно включает также вопросы относительно типа пищи, принимаемой субъектом при чувстве голода.

Компульсивное переедание может быть определено или измерено с помощью опросника и шкалы компульсивного переедания (BES). Степень компульсивного переедания может быть подразделена на три категории (слабая, умеренная и сильная) на основании общей оценки BES (рассчитанной суммированием оценок для каждого отдельного пункта). Соответственно, представлены способы уменьшения оценки BES у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, лечения бигуанидным или родственным гетероциклическим соединением в количестве, эффективном для снижения оценки BES у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение лечения бигуанидным или родственным гетероциклическим соединением изменяет категорию BES субъекта, например, с сильной на умеренную, с сильной на слабую или с умеренной на слабую.

Долечebная оценка гормонального профиля пациента

В некоторых вариантах реализации выполняют долечebную оценку пациентов на экспрессию метаболических гормонов с помощью способов, описанных в настоящем документе. Поэтому терапия, предоставляемая индивидууму, может быть направленной на его или ее конкретные потребности. В вариантах реализации гормональный профиль пациента является предварительно измеренным и, в зависимости от изменений, которые желает достичь врач, вводят определенную комбинацию метформина или его соли/метаболита. Процесс оценки может повторяться, а лечение может соответствующим образом корректироваться в любое время во время или после лечения.

Определения

"Хемосенсорный рецептор", при использовании в настоящем документе, включает, например, рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), которые экспрессируются в желудочно-кишечном тракте субъекта. Хемосенсорные рецепторы включают семейство вкусовых рецепторов и дополнительно классифицируются по их вкусовым характеристикам. Они включают рецепторы сладкого вкуса, рецепторы юмами (известные также как рецепторы острого вкуса), рецепторы горького вкуса, рецепторы жира, рецепторы желчных кислот, рецепторы соленого вкуса и рецепторы кислого вкуса. Хемосенсорный рецептор может быть любым рецептором, связанным с хемосенсорным восприятием или передачей сигнала, запускаемого хемосенсорным лигандом, например, через вкусовые рецепторы или связанные со вкусом рецепторы, находящиеся во вкусовых сосочках, желудочно-кишечном тракте и так далее.

"Активность" или "функциональный эффект" в контексте описанных лигандов и анализов для испытания соединений, которые модулируют хемосенсорный рецептор, например, усиливают передачу сигнала, опосредованного членом семейства хемосенсорных рецепторов, такой как функциональное действие или активность рецептора сладкого вкуса, вкуса юмами, горького вкуса, жира, желчной кислоты, кислого вкуса или соленого вкуса, включает определение любого параметра, на который косвенно или прямо влияет конкретный хемосенсорный рецептор. Оно включает, без ограничения, связывание лиганда, изменение ионного потока, мембранный потенциал, электрический ток, транскрипция, связывание G-белка, фосфорилирование или дефосфорилирование GPCR, сигнальная трансдукция, взаимодействия рецептора-лиганда, концентрации вторичного мессенджера (например, cAMP, cGMP, IP3 или внутриклеточного Ca^{2+}), *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*, и включает также другие физиологические эффекты, такие как увеличение или уменьшение высвобождения нейротрансмиттера или гормона и измерение нисходящих физиологических эффектов такого высвобождения.

Термин "определение функционального эффекта" или "активности" рецептора означает анализ соединения, которое увеличивает или уменьшает параметр, на который косвенно или прямо действует указанный хемосенсорный рецептор, например, функциональные, физические и химические эффекты. Такие параметры включают также секрецию гормонов, таких как GIP, GLP-1, GLP-2, окситоцилин, инсулин, глюкагон, инсулин, пептид C, пептид YY и CCK. Такие функциональные эффекты могут быть измерены любыми способами, известными специалистам в данной области, например, по изменениям спектроскопических характеристик (например, флуоресценция, абсорбция, коэффициент преломления), гидродинамических (например, форма), хроматографических или свойств растворимости, фиксацией потенциала, чувствительными к напряжению красителями, токами целой клетки, радиоизотопным истечением, индуцибельными маркерами, хемосенсорным рецептором ооцитов, например, экспрессией гена T1R; по хемосенсорному рецептору клеток культуры тканей, например, экспрессии T1R; по транскрипционной активации хемосенсорного рецептора, например, генов T1R; по анализам связывания лигандов; по изменениям напряжения, мембранного потенциала и проводимости; по анализам ионного потока; по изменениям внутриклеточных вторичных мессенджеров, таких как cAMP, cGMP и инозитол-трифосфат (IP3); по изменениям внутриклеточных концентраций кальция; по высвобождению нейротрансмиттеров и тому подобное. Включены также анализы для определения увеличения или уменьшения секреции и/или активности гормона или нейротрансмиттера. Изменения секреции и/или активности гормона или нейротрансмиттера также могут быть определены косвенно по физиологическим эффектам, обусловленным изменением секреции гормона или нейротрансмиттера. Функциональные и физические параметры, которые могут быть использованы для определения функционального эффекта или активности рецептора, включают, но не ограничиваясь этим, подавление аппетита и снижение веса.

Лиганды к хемосенсорным рецепторам включают метаболизированные лиганды к хемосенсорным рецепторам, которые могут быть метаболизированы в качестве источника энергии, например, пища или метаболиты, а также не метаболизированные лиганды к хемосенсорным рецепторам, которые не метаболизированы в качестве источника энергии, например, вкусовые вещества. Термин "не метаболизированные лиганды к хемосенсорному рецептору", при использовании в настоящем документе, включает лиганды к хемосенсорному рецептору, которые метаболизированы в малой степени, но существенно не метаболизированы. То есть не метаболизированный лиганд к хемосенсорному рецептору включает лиганды, которые имеют незначительную калорийную ценность. Лиганды к хемосенсорным рецепторам включают агонисты, антагонисты, модификаторы и энхансеры, а также другие соединения, которые модулируют хемосенсорные рецепторы. В данной области техники известны многие лиганды к хемосенсорным рецепторам, и они описаны в литературе.

"Вкусовые вещества", при использовании в настоящем документе, относятся к лиганду, который вызывает привкус или вкус у субъекта, включая сладкий, кислый, соленый, горький, юмами и другие. Вкусовые вещества, в основном, также не метаболизированы в том смысле, что они не имеют значительной калорийной ценности.

"Метаболиты", при использовании в настоящем документе, представляют собой метаболизированные лиганды к хемосенсорным рецепторам, такие как, например, глюкоза, глутаматные соли, жирные кислоты и желчные кислоты. В некоторых аспектах метаболиты могут быть получены из источников пищи. Метаболиты могут быть введены как часть композиции лиганда к хемосенсорному рецептору или отдельно.

Антагонисты/ингибиторы представляют собой соединения, которые, например, связываются, частично или полностью блокируют стимулирование, снижают, предотвращают, замедляют активацию, инактивируют, десенсибилизируют или понижающе регулируют хемосенсорный рецептор и/или передачу вкуса. Агонисты/активаторы представляют собой соединения, которые, например, связываются, стимулируют, увеличивают, открывают, активируют, облегчают, усиливают активацию, сенсibiliзируют или повышающе регулируют передачу сигнала хемосенсорного рецептора.

Модификаторы включают соединения, которые, например, изменяют, прямо или косвенно, активность рецептора или взаимодействие рецептора с его лигандами, например, рецепторными лигандами, бигуанидными или родственными гетероциклическими соединениями, и необязательно связываются или

взаимодействуют с активаторами или ингибиторами; G-белками; киназами (например, гомологами родопсин-киназы и бета-адренергических рецепторных киназ, которые участвуют в деактивации и десенсибилизации рецептора); и вызывают блокирование, что также дезактивирует и десенсибилизирует рецепторы. Модификаторы включают генетически модифицированные версии хемосенсорных рецепторов, например, члены семейства T1R, например, с измененной активностью, а также природные и синтетические лиганды, антагонисты, агонисты, небольшие химические молекулы и тому подобные. В настоящем изобретении они включают, без какого-либо ограничения, лиганды к рецепторам сладкого вкуса, лиганды к рецепторам вкуса юмами, лиганды к рецепторам горького вкуса, лиганды к жирным кислотам, лиганды к рецептору желчной кислоты (агонисты или антагонисты). Модификаторы включают также соединения, которые аллостерически связываются с рецептором и изменяют активность рецептора. Модификаторы включают также энхансеры. В зависимости от структуры, функциональных свойств и активности, модификаторы могут усиливать, потенцировать, вызывать и/или блокировать физиологическую активность других лигандов к хемосенсорным рецепторам.

Энхансеры, при использовании в настоящем документе, представляют собой тип модификатора и относятся к лигандам хемосенсорных рецепторов, которые усиливают, потенцируют или умножают действие другого лиганда хемосенсорного рецептора. Например, энхансер рецептора сладкого вкуса может увеличивать или умножать сладость композиции лиганда хемосенсорного рецептора, при использовании в комбинации с лигандом рецептора сладкого вкуса (например, подсластителем, таким как сахароза, фруктоза, глюкоза, сахарин, аспартам, сукралоза и так далее). Хотя энхансер рецептора сладкого вкуса может обладать или не обладать сладкими свойствами в некоторых комбинациях при использовании в отсутствие лиганда рецептора сладкого вкуса, усиление рецептора сладкого вкуса происходит при использовании энхансера рецептора сладкого вкуса в комбинации с другим лигандом рецептора сладкого вкуса, что приводит к восприятию сладкого вкуса субъектом в большей степени, чем в случае аддитивного эффекта, приписываемого к собственным сладким свойствам энхансера рецептора сладкого вкуса (при наличии таких свойств), плюс сладость, приписываемая к наличию лиганда рецептора сладкого вкуса.

Термины "желудочно-кишечный тракт" и "кишечник", при использовании в настоящем документе, относятся к желудку и кишечнику. "Тонкий" или "верхний" кишечник включает двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку и подвздошную кишку, а "толстый" или "нижний" кишечник включает слепую кишку, толстую кишку и прямую кишку. "За пределами желудка" относится к тонкому и нижнему отделам кишечника.

"Лечить" или "лечение" любого состояния, заболевания или расстройства относится, в некоторых вариантах реализации, к улучшению заболевания, расстройства или состояния (то есть к остановке или уменьшению развития заболевания, расстройства или состояния, или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В других вариантах реализации "лечить" или "лечение" относится к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть или не быть заметным для субъекта, включая физические параметры, которые являются нежелательными, но клинически незначительными. В других вариантах реализации, "лечить" или "лечение" относится к замедлению заболевания, расстройства или состояния, физически (например, стабилизация видимого симптома), физиологически (например, стабилизация физического параметра) или обоих вариантов. В других вариантах реализации, "лечить" или "лечение" относится к предупреждению или к отсрочке возникновения заболевания, расстройства или состояния.

"Терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" означает количество композиции, соединения, терапии или курса лечения, которое, при введении субъекту для лечения заболевания, расстройства или состояния, является достаточным для достижения такого лечения заболевания, расстройства или состояния. "Терапевтически эффективное количество" варьируется в зависимости от композиции, соединения, терапии, курса лечения, заболевания, расстройства или состояния, а также от его тяжести и возраста, веса и так далее субъекта, подлежащего лечению.

Если соединения (например, соединения формул I-IV, а также другие соединения, имеющие описанную химическую структуру), описанные в настоящем документе, содержат один или более хиральных центров, стереохимия таких хиральных центров может быть независимо в R или S конфигурации, или представлять собой смесь этих двух вариантов. Хиральные центры могут быть дополнительно обозначены как R или S, или R,S, или d,D, l,L, или d,l, D,L. Соответственно, амидные, гуанидиновые, бигуанидные и родственные гетероциклические соединения настоящего изобретения, если они могут существовать в оптически активной форме, могут фактически представлены в форме рацемической смеси энантиомеров или в форме любого из отдельных энантиомеров в практически выделенной и очищенной форме, или в виде смеси, содержащей любые относительные соотношения указанных энантиомеров.

Если амидные, гуанидиновые, бигуанидные и родственные гетероциклические соединения настоящего изобретения могут существовать в геометрически изомерных формах вокруг, например, гуанидной связи, то они могут фактически быть представлены в форме смеси геометрических изомеров, содержащей любые относительные соотношения указанных изомеров, или в некоторых случаях - в форме любого из отдельных геометрических изомеров в практически выделенной и очищенной форме.

Если соединения (например, соединения формул I-IV, а также другие соединения, имеющие опи-

санную химическую структуру), описанные в настоящем документе, содержат одну или более изолированных или линейно сопряженных двойных связей, то геометрия вокруг таких двойных связей может быть независимо цис/транс, смесью E/Z или E, или Z геометрическим изомером.

"Алкил" означает прямой или разветвленный, насыщенный одновалентный углеводородный радикал. Например, углеводородная цепь может иметь от одного до двадцати углеродных атомов, от одного до шестнадцати углеродных атомов, от одного до четырнадцати углеродных атомов, от одного до двенадцати углеродных атомов, от одного до десяти углеродных атомов, от одного до восьми углеродных атомов, от одного до шести углеродных атомов, от одного до четырех углеродных атомов и так далее. "Низший алкил" может относиться к алкилам, имеющим, например, от одного до шести углеродных атомов, от одного до четырех углеродных атомов и так далее. В некоторых примерах прямой алкил может иметь от одного до шести углеродных атомов, а разветвленным алкил - от трех до шести углеродных атомов, например, метил, этил, пропил, 2-пропил, бутил (включая все изомерные формы), пентил (включая все изомерные формы) и тому подобные. "Me" означает метил, "Et" означает этил, и "iPr" означает изопропил.

"Арил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал, например, имеющий от 6 до 20 или от 6 до 10 кольцевых атомов, например, фенил или нафтил.

"Алкиларил" означает радикал -(аликлен)-R, где R представляет собой арил, как описано выше.

"Циклоалкил" означает циклический насыщенный или частично насыщенный одновалентный углеводородный радикал (или алициклический радикал). Например, циклоалкил может иметь от трех до двадцати углеродных атомов, от трех до шестнадцати углеродных атомов, от трех до четырнадцати углеродных атомов, от трех до двенадцати углеродных атомов, от трех до десяти углеродных атомов, от трех до восьми углеродных атомов, от трех до шести углеродных атомов и так далее, где один или два углеродных атома могут быть заменены оксо-группой, например, адамантан, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогексен, индан и тому подобные.

"Алкилциклоалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой циклоалкил, как описано выше; например, циклопропилметил, циклобутилметил, цикlopентилэтил или циклогексилметил и тому подобные.

"Гетероцикл" или "гетероциклоалкил" означает насыщенную или ненасыщенную одновалентную моноциклическую группу, в которой один или два кольцевых атома представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или S, остальные кольцевые атомы представляют собой C. Гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с (одним) арильным или гетероарильным кольцом, как описано в настоящем документе. Гетероциклическое кольцо, конденсированное с моноциклическим арильным или гетероарильным кольцом, также упоминается в настоящем изобретении как "бициклическое гетероциклическое" кольцо. Кроме того, один или два кольцевых атома углерода в гетероциклическом кольце могут быть необязательно заменены группой -CO-. Более конкретно, термин "гетероцикл" включает, но не ограничиваясь этим, пирролидино, пиперидино, гомопиперидино, 2-оксопирролидинил, 2-оксопиперидинил, морфолино, пиперазино, тетрагидропиранил, тиоморфолино и тому подобные. Если гетероциклическое кольцо является ненасыщенным, оно может содержать одну или две кольцевые двойные связи. Если гетероциклическая группа содержит по меньшей мере один атом азота, она также может быть упомянута в настоящем документе как гетероциклоамино и представляет собой подмножество гетероциклических групп. Если гетероциклическая группа представляет собой насыщенное кольцо и не конденсирована с арильным или гетероарильным кольцом, как указано выше, она также упоминается в настоящем документе как насыщенный моноциклический гетероцикл.

"Алкилгетероциклоалкил" означает радикал -(алкилен)-R, где R представляет собой гетероциклическое кольцо, как описано выше, например, тетрагидрофуранилметил, пиперазинилметил, морфолинилэтил и тому подобные.

"Гетероарил" означает одновалентный моноциклический или бициклический ароматический радикал, в котором один или более, предпочтительно, один, два или три кольцевых атома представляют собой гетероатом, выбранный из N, O или S, остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваясь этим, пирролил, тиенил, тиазолил, имидазолил, фуранил, индолил, изоиндолил, оксазолил, изоксазолил, диазолил, пиразолил, триазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, тетразолил и тому подобные.

"Оксо" или "карбонил" означает группу =O или группу C=O соответственно.

Термин "замещенный" означает, что упоминаемая группа замещена одной или более дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из групп, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации необязательный заместитель выбран из оксо, галогена, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, алкила (включая прямой, разветвленный и/или ненасыщенный алкил), замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, фторалкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного алкокси, фторалкокси, -S-алкила, -S(O)₂-алкила, -CONH((замещенный или незамещенный алкил) или (замещенный или

незамещенный фенил)), $-\text{CON}(\text{H}$ или алкил) $_2$, $-\text{OCON}$ (замещенный или незамещенный алкил) $_2$, $-\text{NHCONH}$ ((замещенный или незамещенный алкил) или (замещенный или незамещенный фенил)), $-\text{NHCO}$ -алкила, $-\text{N}$ (замещенный или незамещенный алкил) CO (замещенный или незамещенный алкил), $-\text{NHCOO}$ (замещенный или незамещенный алкил), $-\text{C}(\text{OH})$ (замещенный или незамещенный алкил) $_2$ и $-\text{C}(\text{NH}_2)$ (замещенный или незамещенный алкил) $_2$. В некоторых вариантах реализации, например, необязательный заместитель выбран из оксо, фтора, хлора, брома, йода, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{NHCONHCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COOH}$ и тому подобных. В некоторых вариантах реализации замещенные группы замещены одной, двумя или тремя из предыдущих групп. В некоторых вариантах реализации замещенные группы замещены одной или двумя из предыдущих групп. В некоторых вариантах реализации замещенные группы замещены одной из предыдущих групп. Дополнительно, если не указано обратное, формула с химическими связями, изображенными только как прямые линии, а не в виде клиньев или пунктирных линий, предусматривает также каждый возможный изомер, например, каждый энантиомер и диастереомер, а также смеси изомеров, таких как рацемические или скалемические смеси.

В некоторых вариантах реализации соединения настоящего описания (например, соединения формул I-IV, а также другие соединения, имеющие описанную химическую структуру) присутствует в композиции в виде соли. В некоторых вариантах реализации соли получают взаимодействием соединения настоящего описания с кислотами. В некоторых других вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли получают взаимодействием соединения настоящего описания с основанием. В других вариантах реализации соединения используют в форме свободной кислоты или свободного основания при производстве композиций, описанных в настоящем документе. Типы солей включают, но не ограничиваясь этим: (1) соли присоединения кислот, образованные взаимодействием формы свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой: неорганической кислотой, такой как, например, хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и тому подобные; или с органической кислотой, такой как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, цикlopentanпропионовая 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-гидроксibenzoил) бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбисцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третбутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидрокси-нафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, масляная кислота, фенилуксусная кислота, фенилмасляная кислота, вальпроевая кислота и тому подобные; (2) соли, образованные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном 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 бигуанидное или родственное гетероциклическое соединение, описанное в настоящем документе, взаимодействует с органическим основанием, таким как, но не ограничиваясь этим, этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, трометамин, N-метилглюкамин, дициклогексиламин, трис(гидроксиметил)метиламин. В других случаях соединения, описанные в настоящем документе, образуют соли с аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь этим, аргинин, лизин и тому подобные. Приемлемые неорганические основания, используемые для получения солей с соединениями, которые содержат кислотный протон, включают, но не ограничиваясь этим, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и тому подобные.

Термин "аминокислота" включает любую из двадцати природных аминокислот или D-форму любой из природных аминокислот. Кроме того, термин "аминокислота" включает также другие неприродные аминокислоты, помимо D-аминокислот, которые представляют собой функциональные эквиваленты природных аминокислот. Такие неприродные аминокислоты включают, например, норлейцин ("Nle"), норвалин ("Nva"), L- или D-нафталанин, орнитин ("Orn"), гомоаргинин (homoArg) и другие, хорошо известные в области пептидов, такие как описаны в публикации M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1^{oe} и 2^{oe} пересмотренное изд., Springer-Verlag, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 1984 и 1993, и Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2^{oe} изд., Pierce Chemical Co., Рокфорд, штат Иллинойс, 1984, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки.

Аминокислоты и аналоги аминокислот могут быть приобретены у промышленных поставщиков (Sigma Chemical Co.; Advanced Chemtech) или могут быть синтезированы по способам, известным в данной области.

В рамках вариантов реализации соединения, описанные в настоящем документе (например, соединения формулы I-V и тому подобные) включают дополнительные формы соединений, такие как фармацев-

тически приемлемые соли, сольваты (включая гидраты), аморфные фазы, частично кристаллические и кристаллические формы (включая все полиморфы), пролекарства, метаболиты, N-оксиды, с изотопной меткой, эпимеры, чистые эпимеры, эпимерные смеси, энантиомеры, включая, но не ограничиваясь этим, моно-энантиомеры и энантиомерные диастереомеры, мезо-соединения, стереоизомеры, рацемические смеси и диастереоизомерные смеси. Соединения, описанные в настоящем документе, имеющие одну или более двойных связей, включают цис/транс изомеры, E/Z изомеры и геометрические изомеры. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных при замене кислотного протона, содержащегося в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; или при его координации с органическим основанием. Кроме того, солевые формы описанных соединений могут быть получены с помощью солей исходных материалов или промежуточных соединений.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, включают формы присоединения растворителя или кристаллические формы, в частности, сольваты или полиморфы. Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и могут быть образованы в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные. Гидраты образуются в том случае, если растворитель представляет собой воду, или алкоголяты образуются в том случае, если растворитель представляет собой спирт.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, имеют один или более стереоцентров, и каждый центр независимо существует в R или S конфигурации. Соединения, представленные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси.

В некоторых вариантах реализации сайты в соединениях, описанных в настоящем документе, подвержены различным метаболическим реакциям. Поэтому внедрение соответствующих заместителей в участки метаболических реакций уменьшает, минимизирует или исключает эти метаболические пути. В конкретных вариантах реализации соответствующий заместитель для снижения или исключения подверженности ароматического кольца к метаболическим реакциям представляет собой, например, галоген, дейтерий или алкильную группу.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, имеют изотопную метку, которые идентичны соединениям, перечисленным в различных формулах и структурах, представленных в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. В некоторых вариантах реализации один или более водородных атомов заменены дейтерием. В некоторых вариантах реализации метаболические сайты в соединениях, описанных в настоящем документе, являются дейтерированными. В некоторых вариантах реализации замещение дейтерием дает некоторые терапевтические преимущества, которые являются результатом более высокой метаболической устойчивости, такие как, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или снижение необходимых дозировок. В настоящем описании специалисты в данной области могут выбирать группы и их заместители для получения устойчивых фрагментов и соединений.

Примеры

Пример 1.

Иллюстративная композиция меформина и ее введение.

Композиция А			
Лиганд хемосенсорного рецептора	На одну пероральную твердую лекарственную форму (мг)	Доза (мг)	B.i.d. Итого в сутки
Метформин HCl	50	200	400

Однократная пероральная твердая лекарственная форма (например, таблетка, пилюля, капсула и тому подобные) содержит перечисленный компонент(ы). Однократная доза для введения представляет собой набор из 4 единиц пероральной твердой лекарственной формы (например, 4 таблетки или 4 капсулы). Каждая из 4 единиц содержит идентичный активный компонент(ы); однако каждая отдельная единица составлена для высвобождения при различных pH: pH 5,5, pH 6,0 или pH 6,5. Одна единица высвобождает около 20% своих компонентов в течение от около 15 до около 60 мин после попадания в кишечный pH, составляющий около 5,5, и высвобождает остальные 80% своих компонентов в течение около 2 ч. Другая единица высвобождает около 20% своих компонентов в течение от около 15 до около 60 мин после попадания в кишечный pH, составляющий около 6,0, и высвобождает остальные 80% своих компонентов в течение около 4 ч. Третья единица высвобождает около 20% своих компонентов в течение от около 15 до около 60 мин после попадания в кишечный pH, составляющий около 6,5, и высвобождает остальные 80% своих компонентов в течение около 4 ч. Четвертая единица высвобождает около 20% своих компонентов в течение от около 15 до около 60 мин после попадания в кишечный pH, составляющий около 6,0, и высвобождает остальные 80% своих компонентов в течение около 7 ч. Введение доз

b.i.d. происходит во время приема пищи, обычно завтрака или первого дневного приема пищи и ужина или третьего дневного приема пищи.

Двухслойная таблетка.

Композиции А.

Бигуанидное или родственное гетероциклическое соединение композиции А (метформин) вводят в сердцевину двухслойных таблеток со вспомогательными веществами, как показано в следующей таблице (выражено в пропорциональных единицах).

	НВ	ВК7	ВК4	ВК2
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	-	-	-
Methocel K4M	-	11,0	8,6	5,0
Klucel EXF	4,0	4,0	4,0	4,0

Колонка НВ в представленной выше таблице относится к 20% массы двухслойной таблетки, которая высвобождает свое содержимое в течение от около 15 до около 60 мин. ВК2, ВК4 и ВК7 относится к остальным 80% компонентов, которые высвобождаются приблизительно в течение 2, 4 или 7 ч. Сердцевина двухслойной таблетки содержит НВ соединение и один из компонентов ВК, ВК4 или ВК7. Чистота всех ингредиентов составляет >99,8%, а концентрации всех примесей для всех ингредиентов значительно ниже пределов, установленных в соответствии с руководством Международной конференции по гармонизации (ICH).

Сердцевины двухслойных таблеток покрыты следующими композициями покрытий для высвобождения при указанном pH, представленными в следующей таблице (выражено в пропорциональных единицах).

Композиция	НВ/ВК 2 часа pH 5,5	НВ/ВК 4 часа pH 6,0	НВ/ВК 4 часа pH 6,5	НВ/ВК 7 часов pH 6,0
Eudragit L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
Eudragit FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
Тальк	125,0			
Триэтилцитрат	25,0			
Вода	1016			

Пример 2.

Иллюстративная композиция метформина, комбинированная с дополнительными лигандами хемосенсорных рецепторов, и ее введение.

Композиция D			
Лиганд хемосенсорного рецептора	На одну пероральную твердую лекарственную форму (мг)	Доза (мг)	B.i.d. Итого в сутки
Ребаудиозид А	200	800	1600
Стевиозид	100	400	800
Сукралоза	100	400	800
Метформин HCl	25	100	200
L-Глутамин	50	200	400

Однократная пероральная твердая лекарственная форма (например, таблетка, пилюля, капсула и тому подобные) содержит перечисленные компоненты. Однократная доза для введения представляет собой набор из 4 единиц пероральной твердой лекарственной формы (например, 4 таблетки или 4 капсулы). Каждая из 4 единиц содержит идентичные активные компоненты; однако каждая отдельная единица составлена для высвобождения при различных pH: pH 5,5, pH 6,0 или pH 6,5. Одна единица высвобождает около 20% своих компонентов в течение от около 15 до около 60 мин после попадания в кишечный pH, составляющий около 5,5, и высвобождает остальные 80% своих компонентов в течение около 2 ч. Другая единица высвобождает около 20% своих компонентов в течение от около 15 до около 60 мин после попадания в кишечный pH, составляющий около 6,0, и высвобождает остальные 80% своих компонентов в течение около 4 ч. Третья единица высвобождает около 20% своих компонентов в течение от

около 15 до около 60 мин после попадания в кишечный pH, составляющий около 6,5, и высвобождает остальные 80% своих компонентов в течение около 4 ч. Четвертая единица высвобождает около 20% своих компонентов в течение от около 15 до около 60 мин после попадания в кишечный pH, составляющий около 6,0, и высвобождает остальные 80% своих компонентов в течение около 7 ч. Введение доз b.i.d. происходит во время приема пищи, обычно завтрака или первого дневного приема пищи и ужина или третьего дневного приема пищи.

Двухслойная таблетка.

Композиции В.

Лиганды хемосенсорного рецептора композиции В (ребаудиозид А, стевиозид, сукралоза, метформин HCl и L-глутамин) вводят в сердцевину двухслойных таблеток со вспомогательными веществами, как показано в следующей таблице (выражено в пропорциональных единицах).

	НВ	ВК7	ВК4	ВК2
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	-	-	-
Methocel K4M	-	11,0	8,6	5,0
Klucel EXF	4,0	4,0	4,0	4,0

Колонка НВ в представленной выше таблице относится к 20% массы двухслойной таблетки, которая высвобождает свое содержимое в течение от около 15 до около 60 мин. ВК2, ВК4 и ВК7 относятся к остальным 80% компонентов, которые высвобождаются приблизительно в течение 2, 4 или 7 ч. Сердцевина двухслойной таблетки содержит НВ соединение и один из компонентов ВК, ВК4 или ВК7. За исключением стевиозида (чистота >90%), чистота всех ингредиентов составляет >99,8%, а концентрации всех примесей для всех ингредиентов значительно ниже пределов, установленных в соответствии с руководством Международной конференции по гармонизации (ICH).

Сердцевина двухслойных таблеток покрыты следующими композициями покрытий для высвобождения при указанном pH, представленными в следующей таблице (выражено в пропорциональных единицах).

Композиция	НВ/ВК 2 часа pH 5,5	НВ/ВК 4 часа pH 6,0	НВ/ВК 4 часа pH 6,5	НВ/ВК 7 часов pH 6,0
Eudragit L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
Eudragit FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
Тальк	125,0			
Триэтилцитрат	25,0			
Вода	1016			

Пример 3.

Иллюстративная композиция метформина в двухслойной таблетке и ее введение.

Композиция С				
Лиганд хемосенсорного рецептора	На один слой НВ слой/энтеросолюби́льный слой (мг)	Общая доза (мг)		В.i.d. Итого в сутки
Метформин HCl	50/200	250		500

Бигуанидное или родственное гетероциклическое соединение композиции С (метформин) вводят в сердцевину двухслойных таблеток со вспомогательными веществами, как показано в следующей таблице (выражено в пропорциональных единицах).

	НВ	ВК4
Метформин HCl	60,29	65,2
Prosol HD90	28,71	12,0
Pruv	3,0	3,0
Кроскармеллоза натрия	4,0	-
Methocel K4M		
	НВ	ВК4
	-	8,6
Klucel EXF	4,0	4,0

Колонка НВ в представленной выше таблице относится к компоненту незамедлительного высвобождения в двухслойной таблетке, которая высвобождает свое содержимое (20% метформина) в течение от около 15 до около 60 мин. ВК4 относится к остальным 80% метформина, которые высвобождаются приблизительно в течение 4 ч. Чистота всех ингредиентов составляет >99,8%, а концентрации всех примесей для всех ингредиентов значительно ниже пределов, установленных в соответствии с руководством Международной конференции по гармонизации (ICH).

Сердцевины таблеток с незамедлительным высвобождением и пролонгированным высвобождением в двухслойной таблетке покрыты одной из следующих композиций покрытий для высвобождения при указанном pH, как показано в следующей таблице (выражено в пропорциональных единицах).

Композиция	pH 5,5	pH 6,0	pH 6,5	pH 6,0
Eudragit L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
Eudragit FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
Тальк	125,0			
Триэтилцитрат	25,0			
Вода	1016			

Пример 4.

Абсорбция метформина в плазму, не обязательная для энтероэндокринной выработки PYY, GLP-1A и GLP-1T, а также для снижения глюкозы и инсулина.

Пример 4.1. Материалы и способы.

Группа: для этого исследования рандомизировали приблизительно 18 пригодных субъектов мужского и женского пола, возрастом от 18 до 65 лет, с BMI от 25,0 до 35,0 кг/м². Для пригодности каждый субъект также соответствует следующим критериям: (a) не кормит грудью; (b) имеет отрицательный результат теста на беременность (человеческий хорионический гонадотропин, бета-субъединица); (c) хирургически стерилен, находится в постменопаузе или, при возможности деторождения, использует надлежащие противозачаточные меры в течение всего периода исследования; (d) прошел врачебный осмотр без клинически значимых патологий, включая, но не ограничиваясь этим, следующие состояния: (i) болезнь печени; (ii) болезнь почек; (iii) желудочно-кишечная болезнь; (iv) эндокринное расстройство, включая диабет; (v) сердечно-сосудистое заболевание; (vi) эпилепсия; (vii) трансплантация органов; и (viii) хроническая инфекция; и (e) способен понимать и готов соблюдать требования протокола.

Препараты.

Композицию метформина, которая приводит к абсорбции в плазму, EFB0026, (500 мг метформина, без покрытия; указана как "метформин" на фигурах), и композицию метформина, которая минимизирует абсорбцию в плазму, EFB0027, (500 мг метформина с pH 6,5 энтеросолюбильным покрытием, указана как "ре-метформин" на фигурах) приобрели в виде не фасованных таблеток в контейнерах с винтовыми крышками с обозначением номера контейнера и номера партии. Экспериментальные препараты хранили в прохладных и сухих условиях, как указано на этикетке, и использовали только по указанию исследовательского персонала.

Введение.

Экспериментальный препарат был распределен демаскированным фармацевтом или исследовательским персоналом в соответствии со схемой рандомизации при 2 и 4 посещениях. В конце 2 и 4 посещения субъектов выпустили из клиники с предписанными экспериментальными препаратами и с инструкциями по самостоятельному введению до следующего визита исследования в учреждение (3 или 5 посещение).

Экспериментальный препарат вводили перорально в виде целых таблеток (проглатываемых целиком, без разжевывания или разламывания) и с водой. Первую дозу и последние две дозы экспериментального препарата для каждого периода лечения субъектам вводил квалифицированный персонал исследовательского учреждения (первая доза при 2 и 4 посещениях и последние две дозы при 3 и 5 посеще-

нии). Субъекты самостоятельно принимали назначенные экспериментальные препараты в соответствии с инструкциями до их возвращения для следующего визита исследования (3 или 5 посещение).

Персонал исследовательского центра связывался с субъектами по телефону на второй день введения дозы каждого периода лечения для проверки соблюдения режима и неблагоприятных явлений с помощью ненаправленного опроса. Если субъект испытывал значительные желудочно-кишечные симптомы, по мнению исследователя, то субъектов инструктировали не повышать дозу.

Инструкции для самостоятельного приема экспериментальных препаратов были следующими.

Принять одну таблетку, запивая небольшим количеством воды, вечером перед сном, принять одну таблетку на следующее утро и одну таблетку - завтра вечером перед сном.

Персонал исследовательского центра свяжется с Вами завтра (2 день), чтобы напомнить о повышении дозы на следующий день (3 день) до двух таблеток утром и двух таблеток перед сном, на следующий день (4 день) - две таблетки утром перед Вашим возвращением в этот же день для следующего визита

Положив таблетку в рот, их следует проглотить целиком, запивая водой, и не разжевывать и не разжевывать таблетки.

Процедуры, выполненные в ходе исследования, перечислены ниже в следующих трех таблицах.

Таблица 1

План исследования (протокол LCPOC6)

Оценка	Скрининг	Период лечения 1			Период лечения 2			Преждевременное прекращение
		Исходное значение периода 1, визит 2	2 День периода лечения телефонный звонок [1]	Окончание периода 1 Визит 3	Исходное значение периода 2, визит 4	2 День периода лечения телефонный звонок [1]	Окончание периода 2 Прекращение исследования Визит 5	
Натощак (≥ 8 часов)	X	X		X	X		X	
Информированное согласие	X							
Полная история	X							
Объективное	X							
Вес тела и	X	X		X	X		X	X
Химия, гематология, биохимия	X						X	X
Тест на беременность	X						X	X
Рандомизация		X						
Запланированные посещения [3]		X		X	X		X	
Введение экспериментального препарата [4]		X		X	X		X	
Распределение экспериментального препарата		X			X			
Оценка соблюдения схемы приема экспериментального				X			X	
Телефонный звонок			X			X		
Оценка сопутствующих	X	X		X	X		X	X

[1] Телефонные звонки для подтверждения соблюдения схемы приема и неблагоприятных явлений посредством ненаправленного опроса, а также для напоминания субъектам о повышении дозы.

[2] Тест на беременность необходим для всех субъектов женского пола, если у субъекта не удалена матка или если он не находится в постменопаузе.

[3] GLP-1, PYY, глюкоза в плазме, инсулин и триглицериды при 2 и 4 визите; GLP-1, PYY, глюкоза в плазме, инсулин, триглицериды и метформин при 3 и 5 визите.

После приема пищи при 2 визите и 4 визите. Вечерняя доза на 4 день и утренняя доза на 5 день при 3 визите и 5 визите.

Таблица 2

График стандартизированного завтрака и профиль
проб крови при 2 визите и 4 визите

Время (минуты)	Забор 6 мл образцов крови [1]	Стандартизованный завтрак Введение [2]
-15	X	
-5	X	
0		X
30	X	
45	X	
60	X	
90	X	
120	X	
150	X	
180	X	
210	X	
240	X	
270	X	
300	X	
330	X	

[1] Общий объем крови 6 мл на одну временную точку отбора проб для оценки PYY, GLP-1, глюкозы в плазме, инсулина и триглицеридов.

[2] Субъекты должны быть инструктированы о приеме стандартизированного завтрака в течение 20 мин.

Таблица 3

5 День, схема дозирования, стандартизированный завтрак и
профиль проб крови при 3 визите и 5 визите

Время (минуты)	Забор 6 мл образцов крови [1]	Прием стандартизированного завтрака [2]	Доза экспериментального препарата	Забор 2 мл образцов крови [3]
-245				X
-240			X	
-120				X
-15	X			
-5	X			X
0		X		
30	X			X
45	X			X
60	X			X
90	X			X
120	X			X
150	X			X
180	X			X
210	X			X
240	X			X
270	X			X
300	X			X
330	X			X
360				X
420				X
480				X

[1] Общий объем крови 6 мл на одну временную точку отбора проб для оценки PYY, GLP-1, глюкозы в плазме, инсулина и триглицеридов.

[2] Субъекты должны быть инструктированы о приеме стандартизированного завтрака в течение 20 мин.

[3] Общий объем крови 2 мл на одну временную точку отбора проб для оценки метформина.

Процедуры исследования.

Процедуры отбора при 1 визите.

При 1 визите субъекты приходят в клинику утром натощак, не принимая пищу в течение по меньшей мере 8 ч, и выполняются следующие процедуры.

Получение подписанной формы информированного согласия.

Проведение оценки пригодности субъекта на основании критериев включения и исключения.

Получение полной истории болезни, включая менопаузный статус (для женщин).

Пересмотр сопутствующих препаратов.

Выполнение объективного обследования.

Измерение веса тела и роста.

Измерение показателей жизнедеятельности (систолическое и диастолическое давление крови сидя, частота сердечбиений и температура тела).

Забор пробы крови (образцы натощак) для клинической химии и гематологии. Забор пробы мочи для анализа мочи.

Для субъектов женского пола с возможностью деторождения выполняют тест на беременность по сыворотке или моче.

Индивидуумов признавали непригодными, если результаты какого-либо лабораторного теста были патологическими и клинически значимыми, по решению исследователя или медицинских наблюдателей. Индивидуумы с патологическим результатом теста могут пройти повторную проверку для включения в исследование в течение 2 недель отбора, повторив этот тест еще раз с приемлемыми результатами, по

решению исследователя или медицинского наблюдателя (или уполномоченных представителей).

Когда получены все отборочные результаты, индивидуумов уведомляют по телефону или иным способом об их статусе пригодности. Те, кто был признан пригодным, возвращаются в клинический исследовательский центр в течение 14 дней с момента начала отбора, чтобы быть включенными в исследование и рандомизированными при 2 визите.

Визит 2 (исходное значение 1 периода лечения): включение в исследование и рандомизация.

Субъекты приходят в клинику вечером перед испытанием стандартизированным приемом пищи. Выполняют следующие процедуры.

Подтверждают пригодность для исследования.

Рандомизируют последовательность лечения для пригодных субъектов.

Пересматривают сопутствующие препараты и неблагоприятные явления.

Измеряют показатели жизнедеятельности (систолическое и диастолическое давление крови сидя, частоту сердечбиений и температуру тела), а также вес тела.

При $t=0$ мин. субъекты начинают прием ~ 1000 ккал стандартизированного завтрака, который завершают принимать в течение 20 мин.

Берут четырнадцать 6 мл проб крови в следующие временные точки относительно приема стандартизированного завтрака для анализа PYY, GLP-1, глюкозы, инсулина и триглицеридов (см. табл. 2): $t=-15, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300$ и 330 мин.

Первую дозу рандомизированного экспериментального препарата (1 таблетку) вводит персонал центра после последнего забора крови через 330 мин.

Субъектам раздают назначенные экспериментальные препараты и инструкции по самостоятельному приему назначенного экспериментального препарата до их следующего визита в клинику.

Субъекты возвращаются в исследовательский центр с оставшимся количеством исследовательских препаратов на четвертый день периода лечения для 3 визита.

На 2 день периода лечения персонал исследовательского центра осуществляет запланированный телефонный звонок, чтобы задать любые вопросы, проверить введение экспериментального препарата и напомнить субъекту о повышении дозы на 3 день лечения.

Визит 3 (окончание 1 периода лечения).

Субъекты приходят в клинику вечером перед стандартизированным приемом пищи на четвертый день первого периода лечения, перед принятием вечерней дозы.

При 3 визите выполняют следующие процедуры.

Пересматривают сопутствующие препараты и неблагоприятные явления.

Измеряют показатели жизнедеятельности (систолическое и диастолическое давление крови сидя, частоту сердечбиений и температуру тела), а также вес тела.

В исследовательском центре субъектам дают ужин на четвертый день первого периода лечения.

Вечернюю дозу на четвертый день периода лечения вводят после ужина в исследовательском центре.

У субъектов забирают все неиспользованные экспериментальные препараты после приема ими вечерней дозы.

При $t=-240$ мин на следующее утро субъектам вводят последнюю дозу назначенного экспериментального препарата для первого периода лечения.

При $t=0$ мин субъекты начинают прием ~ 1000 ккал стандартизированного завтрака, который завершают принимать в течение 20 мин.

Пробы крови берут при $t=-245, -120, -15, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420$ и 480 мин относительно введения стандартизированного завтрака, для анализа метформина и PYY, GLP-1, глюкозы, инсулина и триглицеридов (подробности см. в табл. 3).

Через 360 мин после отбора крови субъектам может быть предоставлен полдник.

Субъектов отпускают из центра после окончания процедур 3 визита, и они возвращаются в центр для 4 визита после отмывочного периода, составляющего по меньшей мере 7, но не более 14 дней, для оценки исходных показателей для 2 периода лечения.

Визит 4 (исходные показатели 2 периода лечения).

Субъекты приходят в клинику вечером перед испытанием стандартизированным приемом пищи. Выполняют следующие процедуры.

Пересматривают сопутствующие препараты и неблагоприятные явления.

Измеряют показатели жизнедеятельности (систолическое и диастолическое давление крови сидя, частоту сердечбиений и температуру тела), а также вес тела.

При $t=0$ мин субъекты начинают прием ~ 1000 ккал стандартизированного завтрака, который завершают принимать в течение 20 мин.

Берут четырнадцать 6 мл проб крови в следующие временные точки относительно приема стандартизированного завтрака для анализа PYY, GLP-1, глюкозы, инсулина и триглицеридов (см. табл. 2): $t=-15, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300$ и 330 мин.

Первую дозу рандомизированного экспериментального препарата для второго периода лечения (1 таблетку) вводит персонал центра после последнего забора крови через 330 мин.

Субъектам раздают назначенные экспериментальные препараты для второго периода лечения и инструкции по самостоятельному приему экспериментального препарата до их следующего визита в клинику.

Субъекты возвращаются в исследовательский центр с оставшимся количеством исследовательского препарата на четвертый день второго периода лечения для 5 визита.

На 2 день периода лечения персонал исследовательского центра осуществляет запланированный телефонный звонок, чтобы задать любые вопросы, проверить введение экспериментального препарата и напомнить субъекту о повышении дозы на 3 день лечения.

Визит 5 (окончание 2 периода лечения).

Прекращение исследования.

Субъекты приходят в клинику перед вечерней дозой на четвертый день второго периода лечения. При 5 визите выполняют следующие процедуры.

Пересматривают сопутствующие препараты и неблагоприятные явления.

Измеряют показатели жизнедеятельности (систолическое и диастолическое давление крови сидя, частоту сердечбиений и температуру тела), а также вес тела.

В исследовательском центре субъектам дают ужин на четвертый день второго периода лечения.

Вечернюю дозу на 4 день второго периода лечения вводят после ужина в исследовательском центре.

У субъектов забирают все неиспользованные экспериментальные препараты после приема ими вечерней дозы.

Получают пробы крови для клинической химии, гематологии и сывороточного теста на беременность (женщины с возможностью деторождения).

Забор пробы мочи для анализа мочи.

При $t = -240$ мин на следующее утро субъектам вводят последнюю дозу назначенного экспериментального препарата для второго периода лечения.

При $t = 0$ мин субъекты начинают прием ~ 1000 ккал стандартизированного завтрака, который завершают принимать в течение 20 мин.

Пробы крови берут при $t = -245, -120, -15, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420$ и 480 мин относительно введения стандартизированного завтрака, для анализа метформина и PYY, GLP-1, глюкозы, инсулина и триглицеридов (подробности см. в приложении 3)

Через 360 мин после отбора крови может быть предоставлен полдник.

Субъектов, прошедших все исследовательские процедуры при 5 визите, считают завершившими исследование.

Преждевременное прекращение.

Субъекты, выбывшие из исследования до завершения процедур при 5 визите, своевременно завершили процедуры преждевременного прекращения следующим образом.

Пересмотр неблагоприятных явлений (АЕ) и сопутствующих препаратов.

Измерение веса тела.

Измерение показателей жизнедеятельности (систолическое и диастолическое давление крови сидя, частота сердечбиений и температура тела).

Сбор использованных и неиспользованных экспериментальных препаратов.

Сбор проб крови для клинической химии, гематологии и сывороточного теста на беременность (женщины с возможностью деторождения).

Сбор образцов мочи для анализа мочи.

Фармакодинамические испытания.

Образцы крови собрали в соответствии со схемами, представленными в табл. 1, 2 и 3, и как описано выше. Аналитическими способами измерили концентрации в плазме натошак и после еды кишечных гормонов GLP-1 и PYY, а также концентрации глюкозы в плазме, инсулина и триглицеридов. Образцы крови при каждом визите перерабатывали и хранили при -70°C для дальнейших исследовательских анализов на дополнительные гормоны.

Фармакокинетические испытания.

Образцы крови собрали в соответствии со схемами, представленными в табл. 1, 2 и 3, и как описано выше. Аналитическими способами измерили концентрации метформина в плазме. Образцы крови при каждом визите перерабатывали и хранили при -70°C для дальнейших исследовательских анализов на дополнительные гормоны.

Клинические лабораторные испытания.

Образцы собрали в соответствии со схемами, представленными в табл. 1, 2 и 3, и как в предыдущем разделе.

Химия.

Химические анализы включали следующие: азот в моче, креатинин, общий белок, альбумин, мочевая кислота, общий билирубин, щелочная фосфатаза, аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, креатин-фосфокиназа, глюкоза, натрий, калий, хлориды, бикарбонаты, фосфор, лактат и кальций (или другие стандартные биохимические анализы, утвержденные спонсором).

Гематология.

Гематологические анализы включали следующие: количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, количество лейкоцитов, тромбоциты, лейкоцитарная формула, средний объем клеток, средний эритроцитарный гемоглобин и средняя концентрация эритроцитарного гемоглобина (или другие стандартные гематологические анализы, утвержденные спонсором).

Анализ мочи.

Анализ мочи включали следующие: pH, удельная плотность, глюкоза, кровь, кетоны и белок (или другие стандартные анализы мочи, утвержденные спонсором).

Тест на беременность.

Все субъекты женского пола, независимо от статуса деторождения (если только субъект не находится в менопаузе или не подвергался удалению матки), сдали кровь и мочу для тестов на беременность. Экспериментальный препарат не вводили до получения отрицательного результата.

Показатели жизнедеятельности и другие наблюдения, относящиеся к безопасности.

Клинически значимые патологии показателей жизнедеятельности и другие наблюдения, связанные с безопасностью, были выполнены исследователем и при необходимости оценены дополнительными тестами до диагностирования первопричины или нормализации состояния.

Показатели жизнедеятельности.

Измерение показателей жизнедеятельности включало систолическое и диастолическое давление крови сидя, частоту сердцебиений и температуру тела. Показатели жизнедеятельности измеряли после отдыха субъекта в течение около 5 мин и у субъекта в сидячем положении. Измерение кровяного давления повторяли по меньшей мере через 30 с и записывали среднее из двух значений.

Пример 4.2. Результаты.

Дизайн исследования и время наступления событий изображены на фиг. 1-2. Ниже в табл. 4 и 5 показано итоговое распределение участников исследования и группы (табл. 4), а также демографические и исходные характеристики 18 субъектов (табл. 5).

Таблица 4

Распределение участников исследования и группы

Параметр	Результат
Рандомизированы	18
Завершившие	17
Выбывшие (положительный тест на наркотики)	1
Группа, пригодная для клинической оценки	16

2 субъекта были исключены из группы, пригодной для клинической оценки; 1 был признан непригодным, и 1 не смог пройти экспериментальный прием пищи в конце 2 периода исследования.

Таблица 5

Демографические и исходные характеристики (n=18)

Параметр	Результат
Пол (М/Ж)	9 / 9
Средний возраст (лет) $\pm$ стандартное отклонение	44 $\pm$ 10
Раса	9 белых, 7 латиноамериканцев, 2 черных
Средний BMI (кг/м ²) $\pm$ стандартное отклонение	29,3 $\pm$ 2,8

Фиг. 3 иллюстрирует, что проглатывание ре-метформина минимизирует адсорбцию метформина в плазме, по сравнению с метформином. Площадь под кривой (AUC) и значения $C_{\max}$ для ре-метформина и метформина представлены ниже в табл. 6.

Фармакокинетика метформина в плазме

	Соотношение средних значений по методу наименьших квадратов ре-метформин/метформин	P-значение
Абс. AUC	0,83	0,02
Абс. C _{max}	0,73	0,003
Инкрементная C _{max}	0,45	<0,001

Фиг. 4А-С иллюстрируют повышение увеличенного в результате приема пищи содержания пищевых гормонов у 16 субъектов после лечения ре-метформинном, сравнимое с этим показателем для метформина, хотя лечение ре-метформинном минимизирует системное содержание метформина, по сравнению с лечением метформинном (фиг. 3). Дополнительно, фиг. 5А-В иллюстрируют снижение увеличенного в результате приема пищи содержания глюкозы и инсулина после лечения ре-метформинном у 16 субъектов, сравнимое с этим показателем для метформина. Фиг. 6 иллюстрирует, что лечение ре-метформинном приводит к такому же ответу РҮҮ, что и метформин, но с более низким системным воздействием. Фиг. 7А-В иллюстрируют, что взаимосвязь ФК/ФД метформина была несоответствующей по меньшей мере у одного пациента.

Пример 5.

Оценка эффективности соединений, составленных в композицию для высвобождения в нижнем кишечнике, включая те, которые могут сопровождаться слабой абсорбцией.

Основные необходимые измерения включают концентрации в плазме исследуемых соединений, влияние на содержание GLP-1, влияние на содержание РҮҮ, различия в содержании глюкозы по острому испытанию на переносимость глюкозы, а также уровни инсулина и различия в составе кишечной микрофлоры, по результатам измерения секвенированием 16S РНК или анализом микрочипов.

Материалы и способы (адаптировано из: Dao T-M A, Waget A, Klopp P, Serino M, Vachoux C, Pechere L, Drucker D J, Champion S, Barthlemy S, Barra Y, Burcelin R, Sqrqe E. Resveratrol Increases Glucose Induced GLP-1 Secretion in Mice: A Mechanism which Contributes to the Glycemic Control PLoS One 2011; 6(6): e20700).

Иллюстративный препарат исследуемого соединения и доза.

Может быть получено два варианта иллюстративных исследуемых соединений, а именно стандартная версия твердого материала с размером частиц 200 мкм и версия с покрытием, предназначенная для высвобождения материала в нижнем кишечнике при pH 6,5, с размером частиц 200 мкм. Каждый из них составляют в композицию с соответствующим носителем (включая, но не ограничиваясь этим, полисорбат 20 и полиглицерил-3-диолеат). Для некоторых экспериментов иллюстративное исследуемое соединение смешивают с рационом для экспериментов на животных в дозе, составляющей от 1 до 60 мг/кг/сутки. Для других экспериментов дозу, составляющую от 1 до 60 мг/кг, составляли в композицию для доставки через ротовой зонд в виде раствора или в виде однородной суспензии мелкодисперсных частиц.

Кроме того, оценили 500 мг GLUCOPHAGE® XR (метформина гидрохлорид), таблетки с пролонгированным высвобождением с целевым 6% энтеросолюбильным покрытием при pH 6,5 для высвобождения в нижнем кишечнике; по сравнению со стандартными таблетками для пролонгированного высвобождения GLUCOPHAGE® XR (метформина гидрохлорид) без покрытия.

Животные и лечение.

Общие способы.

Самцы мышей C57Bl/6J дикого типа возрастом восемь недель (Charles River, после акклиматизации в специальных безпатогенных условиях в индивидуальных проветриваемых клетках с циклом освещения (10 ч утра)/темноты (10 ч вечера) 12/12 ч и со свободным доступом к воде и пище). Мышей выдерживали на стандартном рационе (энергетическое содержание: 12% жиров, 28% белков и 60% углеводов), или на рационе с высоким содержанием жиров (энергетическое содержание: около 72% жиров, содержащих кукурузное масло и лярд, 28% белков и, 1% углеводов) в течение пяти недель. Этот рацион вызывает диабет до начала ожирения (см. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, et al. (2007) "Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance." Diabetes 56: 1761-1772; Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, et al. (2008) "Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice." Diabetes 57: 1470-1481; Knauf C, Cani PD, Ait-Belgnaoui A, Benani A, Dray C, et al. (2008) "Brain glucagon-like peptide 1 signaling controls the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and reduces energy expenditure." Endocrinology 149: 4768-4777; Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, et al. (2007) "Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia." Diabetologia 50: 2374-2383.) Потребление пищи, вес тела и переносимость глюкозы измеряют стандартными способами, описанными ранее (Riant E, Waget A, Cogo H, Arnal J, Burcelin R, et al. (2009) "Estrogens

protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice." *Endocrinology* 150: 2109-2117). Все экспериментальные процедуры на животных выполняют в учреждении, сертифицированном Международной ассоциацией по аттестации и аккредитации содержания лабораторных животных, а затем дополнительно утверждают в местной этической комиссии по обращению с животными. Статистическую значимость обычно получают, имея $p=6$ или более в каждой группе каждого испытания, включая контрольные образцы.

Острые эксперименты.

Для мгновенных экспериментов иллюстративные исследуемые соединения составляют в композицию для ротового зонда, как описано выше, и вводят дважды в сутки в течение периода от 24 до 48 часов.

Хронические эксперименты.

Для хронических экспериментов иллюстративные исследуемые соединения составляют в композицию корма, как описано выше, и вводят с кормом два раза в сутки в течение периода 28 дней. Если анализ кишечной микробиоты представляет собой часть протокола, собирают фекалии каждой мыши во всех группах исследования в конце 1 дня, в конце 28 дня и сохраняют для последующего анализа/транспортировки с помощью сверхбыстрого замораживания при -80°C . Кроме того, в конце эксперимента из каждой мыши вырезают слепую кишку, собирают и консервируют для последующего анализа/транспортировки с помощью сверхбыстрого замораживания при -80°C .

Тест на пероральную переносимость глюкозы и анализ инсулина.

Тест на пероральную переносимость глюкозы (OGTT, 2 г/кг глюкозы) выполняют на мышах, натощак, через 6 ч после острого или хронического лечения. Концентрации глюкозы в крови контролируют по образцам из кончика хвостовой вены с помощью стандартного переносного глюкометра (Onetouch производства Life Scan или аналог) при - 30, 0, 30, 60, 90 и 120 мин после перорального введения глюкозы, как описано ранее. Для каждой группы мышей рассчитывают площадь под кривой (AUC) (30-90). Концентрацию инсулина в плазме определяют с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (например, Mercodia, Упсала, Швеция), используя 10 мкл плазмы мышей с нормальным питанием и мышей, принимающих пищу с высоким содержанием жиров и обработанных иллюстративным исследуемым соединением.

Измерение GLP-1 в плазме из образцов крови портальной вены.

Для количественного определения GLP-1 в плазме портальной вены, мышей (накормленных) быстро анестезируют внутрибрюшинной инъекцией (0,1 мл/10 мг веса тела) кетамина (Vibrac) и ксилазина гидрохлорида, 2%, RompunH (Bayer), в хлориде натрия (0,9%; 2:1:7 об./об./об.), делают надрез и собирают образцы крови портальной вены в пробирки с ЭДТК (Sarstedt, Ньюбрект, Германия), содержащие коктейль ингибиторов ферментов, включая ингибитор DPP-4 (Linco Research, Сент-Чарльз, штат Миссури, США). Концентрации GLP-1 (7-36) амида определяют с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (набор для твердофазного иммуноферментного анализа с активным глюкагон-подобным пептидом-1, Millipore).

Измерения ФК по ЖХ-МС или ЖХ-МС/МС.

Для каждого из иллюстративных исследуемых соединений разработан анализ соответствующей чувствительности в плазме или цельной крови, с использованием PE Sciex 4000, PE Sciex 5000 (тройные квадрупольные tandemные масс-спектрометры) или масс-спектрометрической ионной ловушки Thermo LCQ. Образцы крови собирают из хвостовой вены каждой мыши с определенными интервалами в 1 день исследований (хронических и острых) и на 28 день исследований (только хронических), смешивают с коктейлем ингибиторов ферментов плюс ЭДТК, затем напрямую анализируют (ЖХ/МС/МС).

Экстракция РНК и ПЦР в реальном времени.

Общую РНК выделяют из тканей с помощью реагента Trizol (Life Technologies) и выполняют количественную оценку с помощью NanoDrop (NanoDrop technologies Inc.). Общую РНК (1 мкг) обратно транскрибируют с помощью обратной транскриптазы вируса мышиного лейкоза Молони (Life Technologies) и случайных праймеров при 42°C в течение 1 часа. Экспрессию целевых генов определяют с помощью Stratagene Mx 3005p. Концентрацию мРНК целевых генов нормализуют к содержанию мРНК p2-актина, а результаты выражают как уровни относительной экспрессии (REL). Эти данные количественно определяют способом 2-DDCt.

Характеристика кишечной микрофлоры.

Общую ДНК выделяют из слепой кишки, используя реагент Trizol (Life Technologies), и амплифицируют с помощью ПНР, воздействуя на V3 область гена рРНК 16S, используя универсальные бактериальные праймеры HDA1-GC и HDA2 (табл. 1).

Каждая реакционная смесь (25 мкл) содержит 4 мкл ДНК, разбавленной до 50 нг/мкл, дезоксирибонуклеотид-трифосфат (Sigma-Aldrich) в концентрации 200 мМ, 0,3 мкМ каждого праймера и 0,07 мкл полимеразы Taq (Sigma-Aldrich). Используют следующую программу амплификации: 94°C в течение 5 мин, 30 циклов, состоящих из 94°C в течение 30 с, 55°C в течение 45 с и 72°C в течение 60 с, и 30 мин при 72°C . Затем выполняют денатурирующий градиентный гель-электрофорез (DGGE), используя системы DGGE 2401 systems (CBS & Scientific Co.) и 8% полиакриламидные гели с градиентом мочевины 35-55% (99,0-100,5% - Sigma-Aldrich) и формамидом (99+% - Sigma-Aldrich), который повышается в направлении

электрофореза. Электрофоретические анализы выполняли в буфере Tris-ацетат-ЭДТК (40 ммоль/л Tris, 20 ммоль/л уксусной кислоты и 1 ммоль/л ЭДТК) при 60 В и 60°C в течение 18 ч. Гели окрашивали красителем SYBR Safe 16 (Life Technologies) в течение 30 мин, промывали деионизированной водой, затем сканировали и анализировали с помощью устройства для визуализации, работающего в переменных режимах, Typhoon 9400 (Amersham Biosciences). Иерархическую группировку выполнили с помощью Permutmatrix 1.9.3.0 (Carau G, Pinloche S (2005) "PermutMatrix: a graphical environment to arrange gene expression profiles in optimal linear order." Bioinformatics 21: 1280-1281).

Снижение веса.

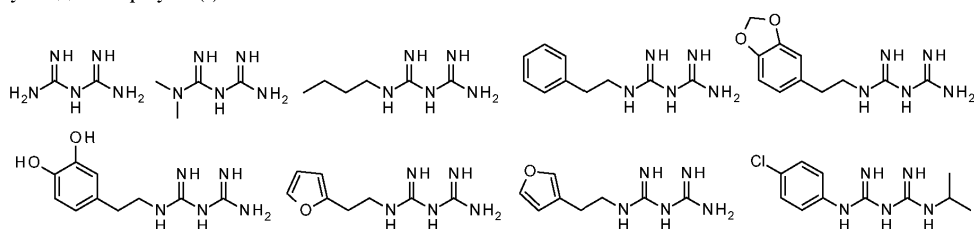
Обработанных и необработанных животных периодически взвешивают для измерения прироста или уменьшения веса обработанных животных, по сравнению с контрольной группой.

Статистические анализы.

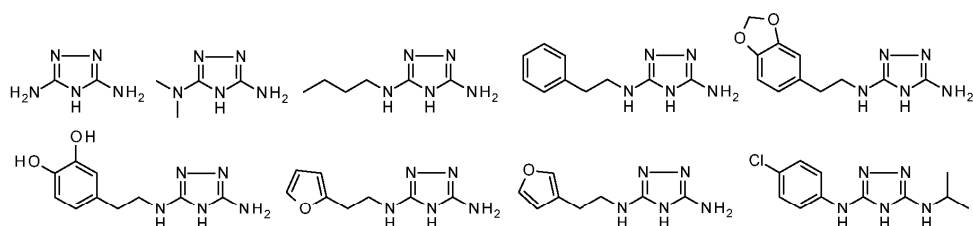
Результаты выражены как средние значения $\pm$ стандартная ошибка среднего значения. Статистические анализы выполняют с помощью программы GraphPad Prism версии 5.0 для Windows (GraphPad Software, Сан-Диего, штат Калифорния; www.graphpad.com). Уровень значимости устанавливают на $p < 0,05$.

Иллюстративные исследуемые соединения, представляющие формулы I, IA, II, III и IV, испытали в описанных выше анализах следующим образом. Например:

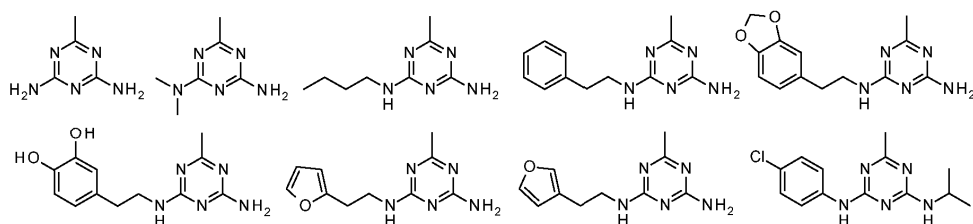
Бигуаниды: Формула (I)



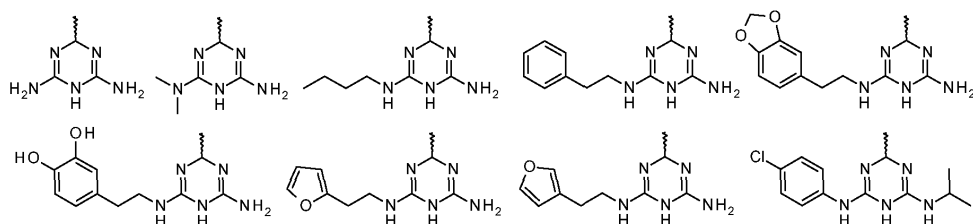
Триазолы: Формула (IA)



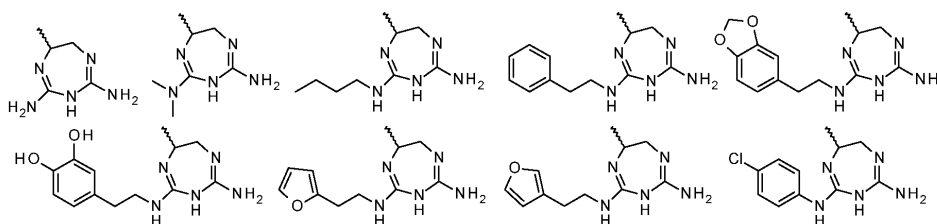
Тразины: Формула (II)



Дигидротриазины: Формула (III)



7-кольцевые циклические бигуаниды: Формула (IV)



Пример 5.

12-недельное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельно-групповое, многоцентровое исследование для определения безопасности и эффективности ежедневного двукратного введения EFB0027 субъектам с сахарным диабетом 2 типа.

Эксперименты, описанные в примере 5, (1) сравнивают влияние на гликемический контроль, по оценке HbA1c, для EFB0027, введенного два раза в сутки (BID) перед утренним и вечерним приемом пищи, с плацебо в течение 12 недель у субъектов сахарным диабетом 2 типа, (2) оценивают безопасность и переносимость диапазона доз EFB0027, введенного BID в течение 12 недель субъектам с сахарным диабетом 2 типа, (3) оценивают зависимость от дозы влияния на HbA1c для EFB0027, введенного BID в течение 12 недель субъектам с сахарным диабетом 2 типа, и (4) сравнивают EFB0027, EFB0026, комбинацию EFB0026 и EFB0027, и плацебо, введенных BID в течение 12 недель субъектам с сахарным диабетом 2 типа, по следующим параметрам.

Фармакокинетика метформина (ФК).

Изменение HbA1 от исходного значения в зависимости от времени.

Доля субъектов, достигших HbA1c <7% через 12 недель.

Вес тела.

Изменение от исходного значения для глюкозы в плазме натощак, инсулина, триглицеридов, пептида YY (PYY) и глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1) в зависимости от времени.

Пример 5.1: материалы и способы.

Пример 5.1.1: дизайн исследования.

В ходе исследования предусмотрено 8 визитов; один отборочный визит (1 визит), затем 2 вводных визита в период стабилизации (визиты 2 и 3) и 5 визитов в течение периода рандомизированного лечения (визиты 4-8).

Субъекты будут принимать EFB0026, 500 мг BID (1000 мг/сутки) в течение 2 недель, затем 1000 мг BID (2000 мг/сутки) в течение 4 недель в ходе односторонне слепого, 6-недельного вводного периода стабилизации.

При 4 визите каждый из приблизительно 250 субъектов будет рандомизирован на одну из 5 групп лечения в пропорции 1:1:1:1:1. Рандомизация будет выполнена по HbA1c при 3 визите (-1 неделя).

Группы лечения.

Группа лечения	N	Лечение*
A	50	Плацебо BID
B	50	EFB0026, 500 мг BID
C	50	EFB0027, 500 мг BID
D	50	EFB0026, 1000 мг BID
E	50	EFB0027, 1000 мг BID
F	50	EFB0026, 500 мг, плюс EFB0027, 1000 мг BID

*EFB0026 = таблетки метформина HCl (без энтеросолюбильного покрытия);

EFB0027 = таблетки метформина HCl с энтеросолюбильным покрытием при pH 6,5 (с энтеросолюбильным покрытием) Группы лечения B и C будут включать 2 таблетки плацебо на дозу, а группы лечения D и E будут включать 1 таблетку плацебо на дозу для сохранения слепого испытания.

При визитах в течение вводного периода стабилизации и рандомизированного периода лечения (визиты 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8):

субъекты приходят в исследовательскую клинику утром натощак, не принимая пищу в течение по меньшей мере 10 ч;

субъекты получают инструкцию не принимать утреннюю дозу экспериментального продукта (ЭП) в дни экспериментальных визитов до выполнения отбора проб крови натощак.

Утреннюю дозу вводят в исследовательском центре в дни экспериментальных визитов (только для визитов 2-7).

Липидограмму получают при отборе, на 1 день, и на 12 неделе (визиты 1, 3 и 7).

Образцы крови натощак (один образец 6 мл и один образец 2 мл) берут для измерения в плазме метформина, глюкозы, инсулина, GLP-1 и PYY во время всех экспериментальных визитов. Оценивают также триглицериды во время визитов, в которых не предусмотрена полная липидограмма (визиты 2, 3,

5, 6 и 7).

HbA1c измеряют при отборе, на -6 неделе, на -1 неделе, на 1 день и на 4, 8 и 12 неделе (визиты 1, 2, 3, 4, 6, 7 и 8).

Если первопричинный диабет субъекта плохо контролируется при рандомизированном лечении и если субъект испытывает гипергликемию, которая существенно ухудшается от исходного состояния (на что указывает значение $HbA1c \geq 10\%$ или увеличение более чем на 1,0% от значения при 3 визите), то субъект выбывает из исследования и принимает соответствующее альтернативное лечение.

Пример 5.1.2: структура визита.

В ходе исследования предусмотрено 8 визитов; один отборочный визит (1 визит), затем 2 вводных визита в период стабилизации (визиты 2 и 3) и 5 визитов в течение периода рандомизированного лечения (визиты 4, 5, 6, 7 и 8). Процедуры для 1 визита могут быть выполнены в течение >1 дня. Интервал, разделяющий начало процедур 1 визита и 2 визит, должен составлять ≤ 28 дней. Визиты 2 и 3 (-6 неделя и -1 неделя) должны быть спланированы на -6 неделе ± 3 дня и -1 неделе ± 3 дня, относительно 4 визита (1 день). Визиты 5, 6, 7 и 8 планируются на 2, 4, 8 и 12 неделях ± 3 дня, относительно 4 визита (1 день). Субъекты могут быть выпущены из клиники после завершения процедур каждого визита. Субъекты завершают исследование после окончания процедур 8 визита.

Пример 5.1.3: продолжительность исследования.

Общая продолжительность исследования составляет от 132 до 163 дней, в зависимости от количества промежуточных дней между экспериментальными визитами.

Пример 5.1.3: экспериментальная группа.

Каждый субъект исследования должен соответствовать следующим критериям.

1. При отборе имеет возраст от 18 до 65 лет (1 визит).
2. Имеет диагноз сахарного диабета 2 типа и проходит лечение только коррекцией питания и физическими упражнениями, только метформином, только ингибитором DPP-4 или комплексным режимом метформина с ингибитором DPP-4 (стабильный режим в течение не менее 2 месяцев при 1 визите).
3. Имеет HbA1c от 6,5 до 9,0% (включительно) при 1 визите и 3 визите.
4. Имеет концентрацию креатинина в сыворотке ниже верхнего предела нормального значения при 1 визите и оценочный период выведения креатинина более 80, по уравнению Кокрофта-Голта:

$$CrCl = [(140 - \text{возраст}) \cdot \text{вес тела в кг}] / (\text{сывороточный креатинин} \cdot 72) \cdot (0,85 \text{ для женщин}).$$
5. Имеет BMI от 25,0 кг/м² до 45,0 кг/м² включительно, при 1 визите.
6. Имеет стабильный вес тела, то есть варьирующийся не более чем на $>10\%$ в течение последних 6 месяцев перед 1 визитом, что документально подтверждено исследователем.
7. Представляет собой мужчину или женщину и соответствует всем следующим критериям:
 - a) не кормит грудью;
 - b) имеет отрицательный результат теста на беременность (человеческий хорионический гонадотропин, бета-субъединица) при 1 визите (отбор);
 - c) хирургически стерилен, находится в постменопаузе или, в случае возможного деторождения, использует и желает продолжать использовать надлежащие противозачаточные средства в течение всего исследования.
8. Прошел врачебный осмотр без клинически значимых патологий, по решению исследователя.
9. Имеет концентрацию глюкозы крови натощак <240 мг/дл при 1 визите.
10. Не проходил лечение или проходит режим стабильного лечения с применением любого из следующих препаратов в течение не менее 3 месяцев перед 1 визитом (отбор):
 - a) гормонозаместительная терапия (субъекты женского пола);
 - b) пероральные контрацептивы (субъекты женского пола);
 - c) антигипертензивные агенты;
 - d) липид-понижающие агенты;
 - e) заместительная терапия тиреоидными гормонами;
 - f) антидепрессанты агенты.
11. Хочет и может следовать экспериментальным процедурам.
12. Способен читать, понимать и подписывать форму информированного согласия (ICF) и форму авторизации для применения и раскрытия защищенной медицинской информации (соответствующую Закону об отчетности и безопасности медицинского страхования [HIPAA] законодательства 1996 года, отвечать на исследовательские вопросы, общаться с исследователем и понимать и следовать требованиям протокола.

Субъекты, которые соответствуют любому из следующих критериев, подлежат исключению.

1. Имеет клинически значимое медицинское состояние, которое может потенциально влиять на участие в исследовании и/или здоровье пациента, по решению исследователя, включая, но не ограничиваясь этим, следующие состояния:

- a) болезнь печени;
- b) болезнь почек;

с) желудочно-кишечные заболевания;
 d) эндокринное расстройство, кроме диабета;
 e) сердечно-сосудистое заболевание;
 f) эпилепсия;
 g) трансплантатов органов;
 h) хроническая инфекция (например, туберкулез, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В или вирус гепатита С).

2. Имеет любое хроническое заболевание, требующее лечения, которое корректировалось в течение последних 90 дней (субъекты могут при необходимости периодически принимать лекарства, продаваемые без рецепта, такие как тайленол).

3. Принимает какое-либо медикаментозное лечение, которое может влиять на желудочный pH (по рецепту или без рецепта), включая любые антациды или препараты, такие как Roloids или Pepcid, в течение 2 дней до 1 визита (отбор).

4. Имеет заболевание почек или почечную дисфункцию (например, предполагаемую по уровням креатинина в сыворотке $\geq 1,5$ мг/дл (мужчины), $\geq 1,4$ мг/дл (женщины) или патологическое выведение креатинина).

5. Имеет известную гиперчувствительность или аллергию на гидрохлорид метформина или любой компонент экспериментального лечения.

6. Имеет патологии клинического лабораторного теста (клиническая химия, гематология или анализ мочи), отличные от тех, которые ожидаются для пациентов с диабетом, и которые считаются исследователем клинически значимыми, при 1 визите (отбор).

7. Имеет физический, психологический или ретроспективный недостаток, который, по мнению исследователя, делает субъекта непригодным для исследования.

8. В настоящее время злоупотребляет наркотиками или алкоголем, или злоупотреблял в прошлом, что, по мнению исследователя, делает индивидуума непригодным для процедур исследования.

9. Был донором крови в течение 2 месяцев до 1 визита (отбор) или планирует стать донором крови в течение исследования.

10. Применял инсулин в течение 3 месяцев до 1 визита (отбор).

11. Принимал агонисты рецептора GLP-1 и/или лечение тиазолидиндионом в течение 6 месяцев до 1 визита (отбор).

12. Принимал фуросемид, нифедипин, тиазиды или другие диуретики, кортикостероиды, катионные лекарства или тиреоидные продукты в течение 6 месяцев до 1 визита (отбор).

13. Подвергался тяжелой операции или переливанию крови в течение 6 месяцев до 1 визита (отбор).

14. Принимал любое экспериментальное лекарство в течение одного месяца (или пяти периодов полувыведения экспериментального лекарства, в зависимости от того, что больше) до 1 визита (отбор).

15. Является ближайшим родственником (супругом, родителем, ребенком, братом или сестрой; биологически или законодательно подтвержденным) для лица, непосредственно участвующего в исследовании в клиническом экспериментальном центре, или непосредственно участвует в исследовании в клиническом экспериментальном центре.

16. Является сотрудником Elcelyx Therapeutics, Inc (Elcelyx) (то есть представляет собой штатного сотрудника, работника по временному контракту или уполномоченное лицо, ответственное за проведение исследования).

После отбора и признания пригодности для участия, субъект получает следующие инструкции.

Не принимать пищу в течение по меньшей мере 10 часов (еду или напитки, кроме воды) перед каждым визитом.

Не принимать никаких новых прописанных лекарств или препаратов, продаваемых без рецепта, без предварительного согласования с исследователем (который может обратиться за консультацией к спонсору).

Не принимать в течение исследования никаких средств против диабета, кроме экспериментального продукта. Прервать применение любых ингибиторов DPP-4 или назначенного метформина до включения в исследование (2 визит).

Не принимать кофеин до (по меньшей мере за 10 ч) или во время экспериментальных визитов.

В дни экспериментальных визитов не принимать дома дозу экспериментального продукта до визита.

Приносить все розданные ранее пустые, частично использованные или не использованные контейнеры экспериментального продукта при каждом визите.

Не начинать диету или программу снижения веса во время исследования.

Избегать активных физических упражнений и приема алкоголя за 24 ч до каждого запланированного визита.

Воздерживаться от курения во время экспериментальных визитов (то есть не курить до завершения всех процедур во время визита).

Пример 5.1.4: экспериментальные продукты.

Плацебо.

EFB0026: 500 мг таблетки метформина HCl (без энтеросолюбильного покрытия).

EFB0027: 500 мг таблетки метформина HCl с энтеросолюбильным покрытием при pH 6,5 (с энтеросолюбильным покрытием).

Пример 5.1.5: экспериментальные способы.

EFB0026, 500 мг BID (1000 мг/сутки) вводят в течение 2 недель, затем 1000 мг BID (2000 мг/сутки) в течение 4 недель в ходе вводного периода стабилизации. Рандомизированное лечение вводят BID в течение 12 недель. Данные о HbA_{1c}, ФК метформина, глюкозе натощак, инсулине, GLP-1, PYY, липидах и весе тела получают в запланированных временных точках. Оценку эффективности выполняют по HbA_{1c} и весу тела, анализ фармакокинетики выполняют по метформину в плазме, а анализ фармакодинамики выполняют по глюкозе натощак, инсулину, GLP-1, PYY и липидам. Безопасность оценивают, контролируя неблагоприятные явления, по электрокардиограмме и по клинической химии.

Пример 5.1.6: статистические критерии.

Группы анализа выбирают и описывают в плане статистического анализа.

Конечные точки исследования включают HbA_{1c}, ФК метформина, глюкозу натощак, инсулин, GLP-1, PYY, липиды и вес тела.

Деографические и исходные характеристики обобщают описательно.

Несмотря на то, что в настоящем документе показаны и описаны некоторые варианты реализации настоящего изобретения, специалистам в данной области понятно, что такие варианты реализации представлены лишь в качестве примеров. Специалистам в данной области понятны многочисленные варианты, изменения и замещения, без отклонения от идеи настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантов реализации настоящего изобретения, описанных в настоящем изобретении, могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего изобретения. Понимается, что следующая формула изобретения определяет рамки настоящего изобретения, и таким образом охватываются способы и структуры в этой формуле, а также их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения уровня глюкозы в крови у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту фармацевтической дозированной формы, содержащей метформин или его соль, в котором указанная фармацевтическая дозированная форма имеет энтеросолюбильное покрытие, которое имеет начало высвобождения для указанного метформина или его соли в области, находящейся после двенадцатиперстной кишки, и где указанная фармацевтическая дозированная форма приводит к циркулирующей в плазме концентрации метформина у указанного пациента менее чем около 1,0 мкг/мл.

2. Способ лечения расстройства метаболизма глюкозы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту фармацевтической дозированной формы, содержащей метформин или его соль, в котором указанная фармацевтическая дозированная форма имеет энтеросолюбильное покрытие, которое имеет начало высвобождения для указанного метформина или его соли в области, находящейся после двенадцатиперстной кишки, и где указанная фармацевтическая дозированная форма приводит к циркулирующей в плазме концентрации метформина у указанного пациента менее чем около 1,0 мкг/мл.

3. Способ по п.1 или 2, где композиция с замедленным высвобождением приводит к циркулирующей в плазме концентрации метформина у указанного пациента менее чем около 0,5 мкг/мл.

4. Способ по п.1 или 2, где композиция с замедленным высвобождением приводит к циркулирующей в плазме концентрации метформина у указанного пациента менее чем около 0,25 мкг/мл.

5. Способ по любому из пп.1-4, где указанная фармацевтическая дозированная форма обеспечивает относительную системную биодоступность метформина по меньшей мере на 20% меньше по сравнению с композицией незамедлительного высвобождения, содержащей такое же количество метформина или его соли, где средняя системная биодоступность метформина в плазме является такой, как измерено с помощью AUC (площадь под кривой).

6. Способ по п.5, где средняя системная биодоступность является такой, как измерено уровнем метформина в плазме $C_{\max}$.

7. Способ по п.5, где средняя системная биодоступность метформина в плазме, измеренная с помощью AUC, в результате введения указанной фармацевтической дозированной формы на 70, 60, 50, 40 или 30% ниже по сравнению со средней системной биодоступностью метформина в плазме, измеренной с помощью AUC при введении композиции незамедлительного высвобождения, содержащей эквивалентное количество метформина или его соли.

8. Способ по любому из пп.1-7, где указанное начало высвобождения находится при pH около 6,0.

9. Способ по любому из пп.1-7, где указанное начало высвобождения находится при pH около 6,5.

10. Способ по любому из пп.1-7, где указанное начало высвобождения находится при pH около 7,0.

11. Способ по любому из пп.1-7, где указанное начало высвобождения находится при pH, равном или выше 6,0.

12. Способ по любому из пп.1-7, где указанное начало высвобождения находится при pH, равном

или выше 6,5.

13. Способ по любому из пп.1-7, где указанное начало высвобождения находится при pH, равном или выше 7,0.

14. Способ по любому из пп.1-13, где способ включает введение дневной дозы метформина или его соли в количестве между около 1 мг и около 2000 мг.

15. Способ по любому из пп.1-14, где способ включает введение дневной дозы указанного метформина или его соли в количестве между около 100 мг и около 1000 мг.

16. Способ по любому из пп.1-15, где способ включает введение дневной дозы метформина или его соли в количестве около 1000 мг.

17. Способ по любому из пп.1-14, где способ включает введение дневной дозы метформина или его соли в количестве около 1500 мг.

18. Способ по любому из пп.1-14, где способ включает введение дневной дозы метформина или его соли в количестве около 2000 мг.

19. Способ по любому из пп.1-18, где метформин или его соль представляет собой гидрохлорид метформина.

20. Способ по любому из пп.1-19, где фармацевтическая дозированная форма дополнительно содержит антидиабетический агент, выбранный из тиазолидиндионов, сульфонилмочевин, меглитинидов, ингибиторов альфа-глюкозидазы, ингибиторов DPP-IV, инкретиновых миметиков и ингибиторов SGLT.

21. Способ по п.20, где фармацевтическая дозированная форма дополнительно содержит ингибитор SGLT.

22. Способ по любому из пп.1-21, где фармацевтическая дозированная форма дополнительно содержит агент против ожирения.

23. Способ по п.22, где агент против ожирения представляет собой лорказерин, фентермин или их комбинацию.

24. Способ по п.22, где агент против ожирения представляет собой комбинацию топирамата и фентермина или комбинацию бупропиона и налтрексона.

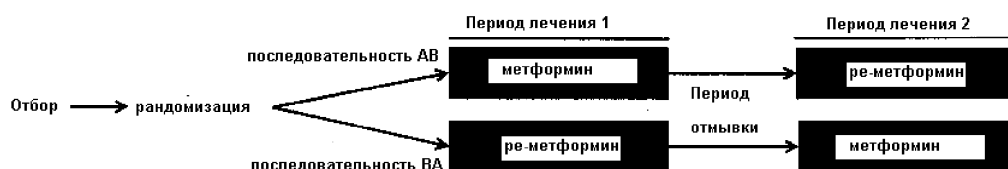
25. Способ по любому из пп.1-24, в котором у пациента диабет.

26. Способ по любому из пп.1-25, где начало высвобождения находится в области, находящейся после тощей кишки.

27. Способ по любому из пп.1-26, где начало высвобождения находится в области, находящейся после подвздошной кишки.

Рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование с 2 периодами

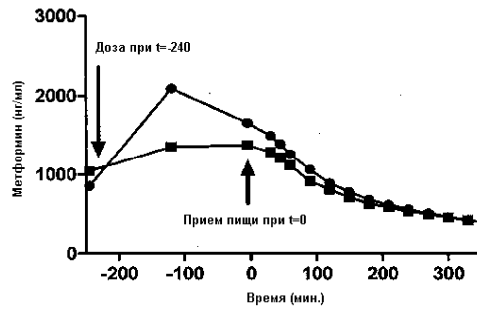
N = 18



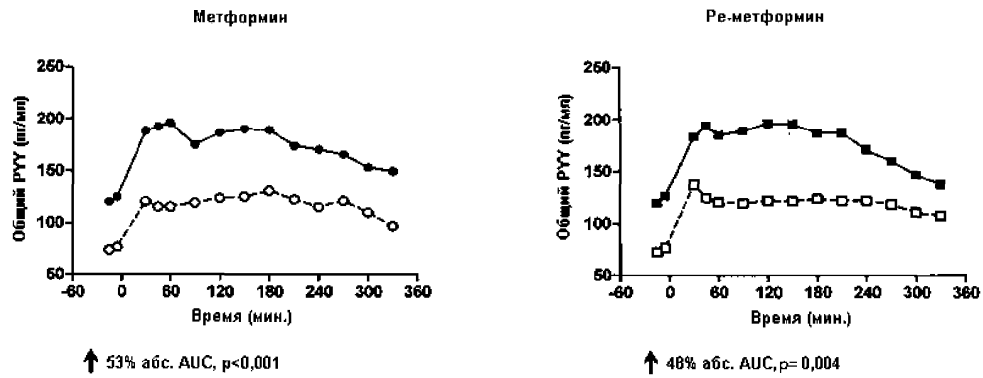
Фиг. 1



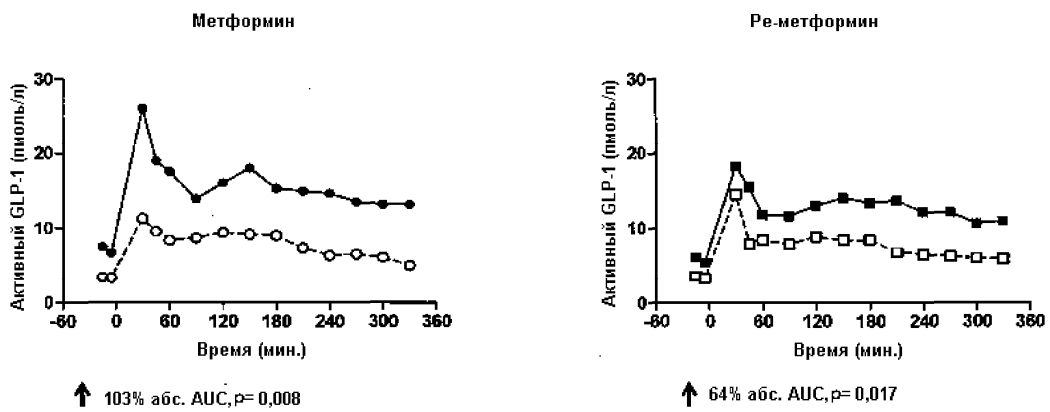
Фиг. 2



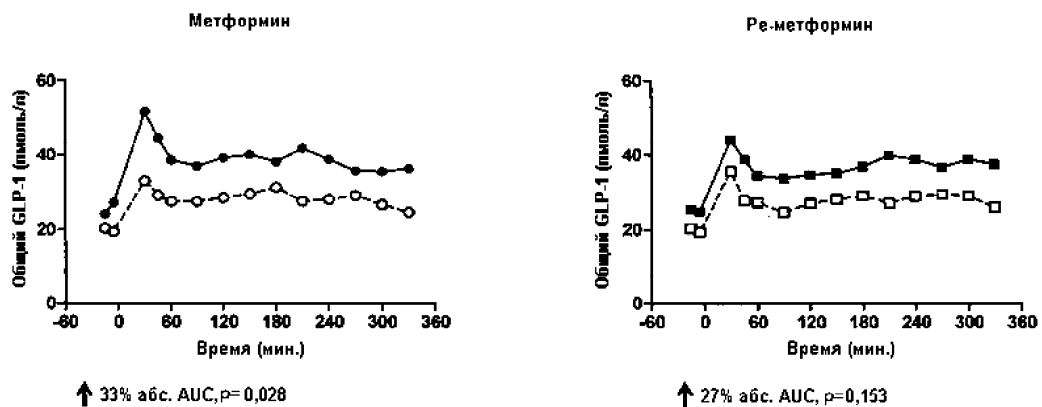
Фиг. 3



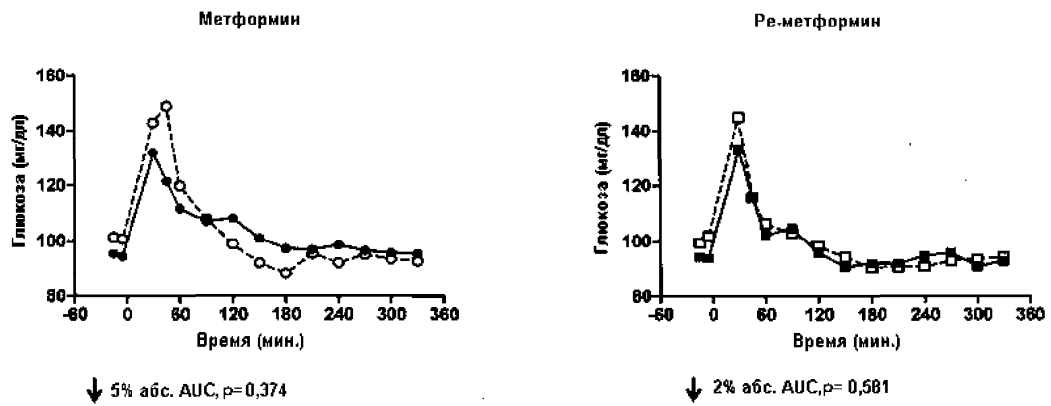
Фиг. 4А



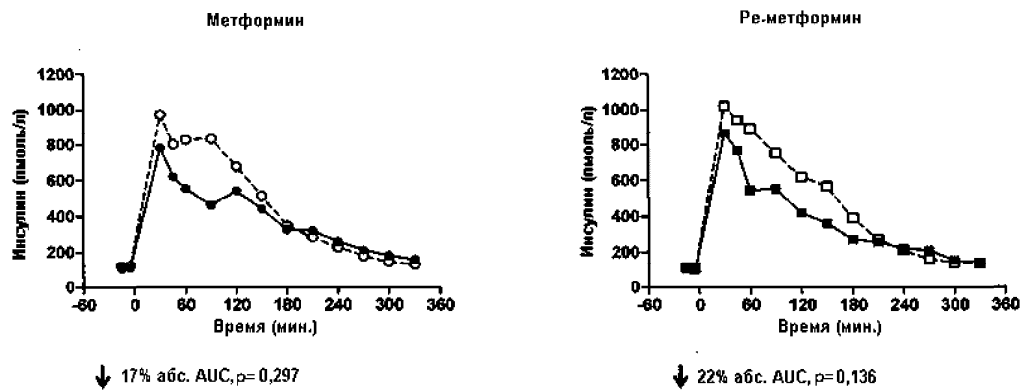
Фиг. 4В



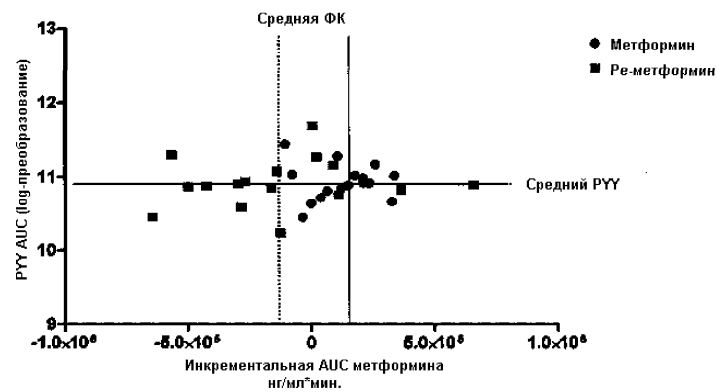
Фиг. 4С



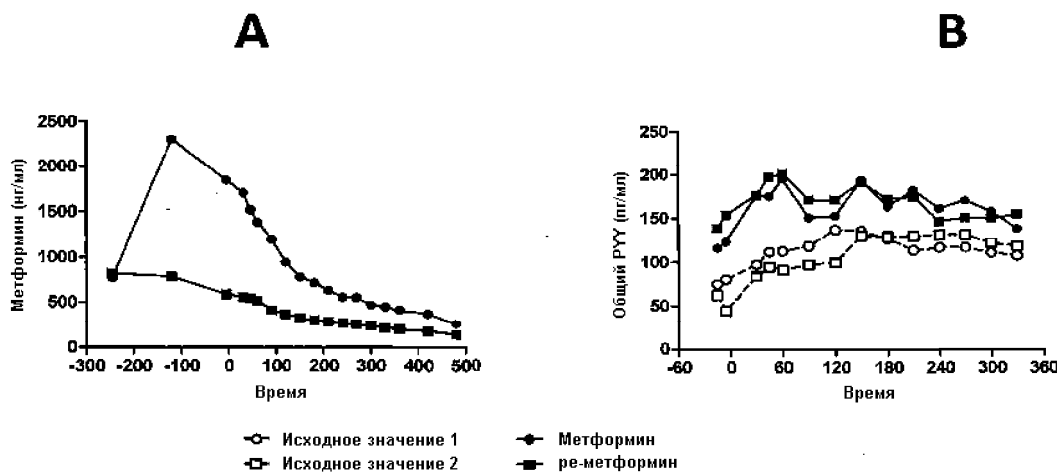
Фиг. 5А



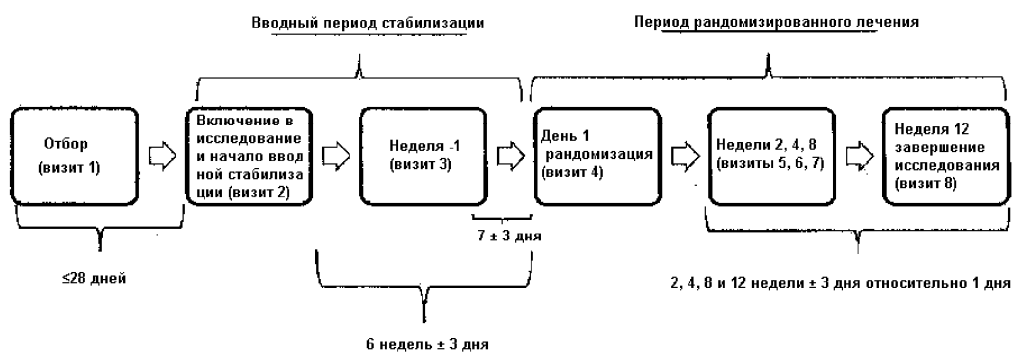
Фиг. 5В



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

