

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042927**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.05

(21) Номер заявки
201990883

(22) Дата подачи заявки
2015.07.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/4375* (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) СОЛИ БЕРБЕРИНА, СОЛИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ КОМБИНАЦИИ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/030,140; 62/030,147; 62/128,077

(32) 2014.07.29; 2014.07.29; 2015.03.04

(33) US

(43) 2019.12.30

(62) 201790124; 2015.07.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ШЭНЬЧЖЭНЬ ХАЙТАЙД
БИОФАРМАСЬЮТИКАЛ, ЛТД. (CN)**

(56) CN-B-101113149
CN-A-101638423

YANG LIU et al., Update on Berberine in Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2013, (5), June 2013, <DOI:10.1155/2013/308134>, с 4, разделы 3.4-3.5, с. 5, раздел 4
WO-A1-2013177219

(72) Изобретатель:
Лю Липин (CN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены композиции берберина в комбинации с фармацевтически активными органическими кислотами и способы их применения для лечения различных заболеваний или расстройств. Соединения, полученные на основе берберина и фармацевтически активных органических кислот и на основе урсодезоксихолевой кислоты и фармацевтически активных органических оснований, и фармацевтические композиции и способы их получения и терапевтического применения для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или расстройств. Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения различных заболеваний или расстройств, таких как диабет, осложнения диабета, дислипидемия, гиперлипидемия, ожирение, метаболические синдромы, нарушения метаболизма, предшествующие диабету, атеросклероз, сердечные заболевания, нейродегенеративные заболевания, саркопения, мышечная атрофия, воспаление, рак и заболевания и состояния печени, такие как жировой гепатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, холестатические заболевания печени или заболевание печени "трансплантат против хозяина". Соединения также можно применять для улучшения функций печени при хронических вирусных заболеваниях печени и алкогольных заболеваниях печени.

042927
B1

042927
B1

Притязание на приоритет и родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительных заявок на патент США 62/030 140 и 62/030 147, поданных 29 июля 2014 г., и предварительной заявке на патент США 62/128 077, поданной 4 марта 2015 г., содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к новым терапевтическим соединениям, фармацевтическим композициям, способам их получения и терапевтического применения. В частности, настоящее изобретение относится к новым композициям берберина в комбинации с фармацевтически активными органическими кислотами и способам их применения. В частности, настоящее изобретение также относится к новым солям берберина и органических кислот и новым солям урсодезоксихолевой кислоты и органических оснований, фармацевтическим композициям и способам их применения. Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или расстройств, включая метаболические заболевания или расстройства, такие как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, осложнения диабета, дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, диабетическая дислипидемия или ожирение. Кроме того, соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно применять для лечения и/или предотвращения атеросклероза, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, саркопении, мышечной атрофии, воспаления, раковых заболеваний, а также различных заболеваний или расстройств печени, таких как жировой гепатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, холестатические заболевания печени или заболевание печени "трансплантат против хозяина". Кроме того, соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно применять для улучшения функции печени при хронических вирусных заболеваниях и алкогольных заболеваниях печени.

Уровень техники

Сахарный диабет представляет собой расстройство метаболизма, которое стало пандемическим - на сегодняшний день по всему миру насчитывается более 300 миллионов человек, страдающих диабетом. При отсутствии эффективного способа предотвращения диабета, к 2030 году это число возрастет до 500 миллионов. Существует три основных типа диабета: диабет 1 типа, диабет 2 типа и гестационный диабет. Среди них диабет 2 типа является наиболее распространенной формой диабета, составляющей 90-95% всех случаев заболевания. Диабет 2 типа характеризуется нарушенной секрецией инсулина, повышенной продукцией глюкозы в печени и сниженным ответом периферических тканей на инсулин, т.е. резистентностью к инсулину. Для лечения диабета 2 типа доступны многие терапевтические лекарственные средства, однако их применение часто сопровождается различными побочными эффектами. Оптимальное терапевтическое лечение должно быть безопасным и включать применение на ранних сроках комбинации лекарственных средств с дополняющими друг друга механизмами действия.

Несмотря на активные попытки и значительный прогресс в понимании и контроле диабета за последние десятилетия, люди, страдающие диабетом, продолжают иметь повышенный риск развития, а многие - страдать от ряда серьезных осложнений, поражающих сердце и кровеносные сосуды, глаза, почки и нервы из-за высокого уровня глюкозы в крови, высокого уровня холестерина и повышенного кровяного давления. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти у людей, страдающих диабетом. Диабетическая нефропатия, вызванная повреждениями мелких кровеносных сосудов в почках, приводит к снижению почечной функции или в конечном счете к почечной недостаточности. Диабетическая невропатия вызвана повреждениями по всему телу, связанными со слишком высоким уровнем глюкозы в крови и кровяным давлением. У большинства людей, страдающих диабетом, развивается диабетическая ретинопатия, приводящая к снижению зрения или слепоте. Постоянно повышенный уровень глюкозы в крови вместе с высоким кровяным давлением и высоким уровнем холестерина является основной причиной диабетической ретинопатии. Несмотря на разработку ряда антидиабетических агентов, существует значительная нереализованная потребность в терапевтических лекарственных средствах, которые можно эффективно использовать для лечения и сдерживания осложнений диабета.

Метаболический синдром представляет собой термин, который относится к факторам группы риска, возникающим совместно (например, абдоминальное (центральное) ожирение, повышенное кровяное давление, повышенный уровень глюкозы в плазме натощак, высокий уровень триглицеридов в сыворотке и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)). Было показано, что метаболический синдром повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, сердечной недостаточности, и диабета. Исследования показали, что распространенность метаболического синдрома в США составляет около 34% среди взрослого населения. Несмотря на доступность терапевтических препаратов, терапией первой линии для лечения метаболического синдрома является смена образа жизни. Применение статинов в высокой дозировке, рекомендованное для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связывают с ускоренным прогрессированием до диабета, особенно у паци-

ентов с метаболическим синдромом.

Дислипидемия представляет собой нарушение метаболизма липопротеинов, включающее повышенную продукцию липопротеинов (гиперлипидемия) или недостаточность липопротеинов. Дислипидемия может проявляться повышением общего уровня холестерина, повышением концентрации "плохого" холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов и снижением концентрации "хорошего" холестерина липопротеинов высокой плотности в крови. Дислипидемия требует внимания во многих ситуациях, включая диабет - обычную причину дислипидемии. Гиперлипидемия представляет собой повышение уровня холестерина (гиперхолестеринемия) или триглицеридов (гипертриглицеридемия) в плазме крови или повышение уровня как холестерина, так и триглицеридов или снижение уровня липопротеинов высокой плотности, что вносит вклад в развитие атеросклероза. Причины могут быть первичными (генетическими) или вторичными. Диагноз устанавливается по результатам измерения общего уровня холестерина, уровня ТГ и отдельных липопротеинов в плазме крови. Лечение включает смену режима питания, физические упражнения и снижающие уровень липидов лекарственные средства.

Термин "сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)" часто употребляется взаимозаменяемо с термином "сердечные заболевания" и относится к ряду состояний, поражающих сердце, таких как заболевания коронарной артерии, аритмия, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и т.д. Многие формы ССЗ можно предотвращать или лечить путем перехода к здоровому образу жизни и путем контроля состояний, таких как атеросклероз, высокое кровяное давление, диабет или ожирение с помощью различных медикаментов, таких как антиагрегантные лекарственные средства, антикоагулянты, наперстянка, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-блокаторы и агенты, снижающие уровень холестерина ЛПНП, и т.д. Из-за сопутствующих заболеваний пациенты часто нуждаются в приеме множества медикаментов, в связи с этим желательным является создание одной таблетки, направленной на лечение нескольких нарушений.

Статины являются одним из наиболее часто назначаемых лекарственных средств благодаря их показанной способности предотвращать сердечно-сосудистые заболевания. Несмотря на то что статины в целом хорошо переносятся, у некоторых пациентов встречается непереносимость статинов, что требует тщательного рассмотрения. Кроме того, пациенты бывают обеспокоены потенциальным риском возникновения вызванного приемом статинов сахарного диабета, рака и потери памяти и часто интересуются вопросом необходимости продолжения лечения указанными лекарственными препаратами. Для лечения пациентов с непереносимостью статинов можно применять не основанные на статинах лекарственные средства, снижающие холестерин ЛПНП; однако пока ингибиторы PCSK9 не являются одобренными, ни одно из одобренных лекарственных средств не обладает даже близкой к статинам эффективностью. Существует острая необходимость в разработке альтернативных и эффективных терапевтических лекарственных средств для указанных пациентов.

Нейродегенеративные заболевания представляют собой обобщающий термин для ряда состояний, которые главным образом поражают нейроны в головном мозге человека. Нейроны представляют собой строительные элементы нервной системы, включающей головной и спинной мозг. Нейроны в норме не делятся и не восстанавливаются при повреждении или гибели. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона. Нейродегенеративные заболевания представляют собой неизлечимые и тяжело протекающие состояния, которые приводят к прогрессирующей дегенерации и/или гибели нервных клеток. Нереализованная медицинская потребность в способах лечения нейродегенеративных заболеваний вызывает острую необходимость в разработке эффективных терапевтических лекарственных средств. Мышечная атрофия представляет собой снижение мышечной массы, которое может включать частичное или полное истощение мышц. Мышечная атрофия происходит в результате изменений баланса между синтезом и разрушением белков. Мышечная атрофия может значительно ухудшать качество жизни пациента, поскольку указанный пациент утрачивает способность выполнять конкретные задачи или имеет риск возникновения несчастного случая (например, падения). Мышечная атрофия связана со старением и может являться серьезным последствием различных заболеваний, включая рак, СПИД и диабет. По сравнению с пожилыми людьми, не страдающими диабетом, у пожилых людей, страдающих диабетом 2 типа, наблюдается пониженная сила скелетных мышц, часто связанная с избыточной потерей их массы. На сегодняшний день отсутствуют лекарственные средства, одобренные для лечения атрофии скелетных мышц. Саркопения характеризуется в первую очередь мышечной атрофией наряду со снижением качества мышечной ткани, которое характеризуется такими факторами, как замещение мышечных волокон жировой тканью, прогрессирование фиброза, изменения мышечного метаболизма, окислительный стресс и дегенерация нейромышечных соединений, и приводит к прогрессирующей потере прочности и функционирования мышц. На сегодняшний день не существует одобренных терапевтических лекарственных средств для лечения саркопии.

Рак представляет собой группу заболеваний, включающих аномальный клеточный рост и способных к инвазии или распространению на другие части тела. В 2012 г возникло около 14 миллионов новых случаев раковых заболеваний по всему миру. Наиболее распространенные типы рака включают рак легкого, рак предстательной железы, колоректальный рак и рак желудка для мужчин и рак молочной железы, колоректальный рак, рак легкого и рак шейки матки для женщин. Несмотря на наличие множества

вариантов лечения рака, включая хирургическое, химиотерапевтическое лечение, радиационную терапию, гормональную терапию, направленную терапию и паллиативное лечение, рак остается важнейшей угрозой для здоровья и является причиной примерно 15% всех человеческих смертей.

Жировой гепатоз представляет собой обратимое состояние, при котором в рамках процесса стеатоза в клетках печени накапливаются большие вакуоли, содержащие жир (триглицериды). Несмотря на множество вызывающих его причин жировой гепатоз можно рассматривать как одно заболевание, встречающееся по всему миру у людей с избыточным потреблением алкоголя и ожирением. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой форму жирового гепатоза, возникающую при отложении избыточного жира в печени у пациентов при отсутствии избыточного употребления алкоголя. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в целом считается связанной с метаболическим синдромом, таким как резистентность к инсулину, повышенное кровяное давление и ожирение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) поражает примерно треть взрослой популяции населения в развитых странах. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является крайней формой неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), сопровождающейся хроническим воспалением, которое может приводить к прогрессирующему фиброзу (рубцеванию), циррозу и в конечном итоге печеночной недостаточности и смерти. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) напоминает алкогольное заболевание печени, но встречается у людей, употребляющих мало или не употребляющих алкоголь. Основным признаком неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) является появление жира в печени наряду с воспалением и повреждением. Большинство людей, страдающих неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), который часто является "молчаливым" заболеванием печени, чувствует себя хорошо и не подозревает о наличии проблем с печенью. Тем не менее неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) может являться острым и приводить к циррозу, при котором происходит необратимое повреждение и рубцевание печени и утрата ее способности нормально функционировать.

На сегодняшний день отсутствуют лекарственные средства, одобренные для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) - состояния, которое встречается примерно у четверти пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Существующий стандарт сдерживания неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) включает процедуры, направленные на потерю массы тела, и повышенную физическую активность. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) поражает 2-5% американцев и становится все более распространенным заболеванием, возможно, из-за повышения количества американцев, страдающих ожирением. За последние 10 лет частота встречаемости ожирения увеличилась в два раза среди взрослого населения и в три раза среди детей.

Терапевтические лекарственные средства и способы, доступные сегодня для лечения заболеваний или расстройств, таких как диабет, осложнения диабета, дислипидемия, ожирение, метаболические синдромы, нарушения метаболизма, предшествующие диабету, сердечные заболевания, нейродегенеративные заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), мышечная атрофия, воспаление и рак, являются недостаточными. Таким образом, остается серьезная потребность в новых и улучшенных терапевтических лекарственных средствах и способах лечения таких заболеваний или расстройств.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение основывается частично на различных новых композициях берберина в комбинации с фармацевтически активными органическими кислотами и связанных способах их применения для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или расстройств.

Настоящее изобретение также основывается частично на различных новых соединениях, полученных из берберина и фармацевтически активных органических кислот, различных новых соединениях, полученных из урсодезоксихолевой кислоты и фармацевтически активных органических оснований, и их фармацевтических композициях и способах получения и терапевтического применения для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или расстройств.

Соединения и фармацевтические композиции согласно изобретению можно применять для лечения различных заболеваний или расстройств, таких как диабет, осложнения диабета, дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, диабетическая дислипидемия, ожирение, метаболические синдромы, нарушения метаболизма, предшествующие диабету, сердечные заболевания, нейродегенеративные заболевания, саркопения, мышечная атрофия, воспаление и раковые заболевания, а также различные заболевания или расстройства печени, такие как жировой гепатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, холестатические заболевания печени или заболевание печени "трансплантат против хозяина". Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять для улучшения функции печени при хронических вирусных заболеваниях печени и алкогольных заболеваниях печени.

Согласно одному аспекту, изобретение в целом относится к композиции, содержащей:

- (a) берберин или его производное или аналог;
 - (b) одну или более фармацевтически активных органических кислот и
 - (c) необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.
- Берберин и фармацевтически активная органическая кислота (кислоты) присутствуют в количестве,

которое при введении субъекту являются достаточными для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, мышечной атрофии, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к способу лечения, ослабления или предотвращения метаболического расстройства. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей:

(a) берберин или его производное или аналог;

(b) одну или более фармацевтически активных органических кислот в терапевтически эффективном количестве и

(c) необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к набору, который содержит:

(i) первый агент, представляющий собой берберин или его производное или аналог;

(ii) один (или более) второй агент (агентов), выбранный из R-(+)- α -липовоей кислоты, гидроксимонной кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, докозапентаеновой кислоты, урсоловой кислоты, коросолиевой кислоты, коричной кислоты, холевой кислоты, обетихоловой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, олеаноловой кислоты, салициловой кислоты, бетулиновой кислоты, хлорогеновой кислоты, кофеиновой кислоты, бассиевой кислоты, ацетил-L-карнитина, S-аллилцистеинсульфоксида, S-метилцистеинсульфоксида, пантотеновой кислоты, аскорбиновой кислоты, ретиноевой кислоты, реина, никотиновой кислоты, биотина и других органических кислот, общепризнанных специалистами в данной области техники фармацевтически активными для лечения одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, мышечной атрофии, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека. Первый и второй агент могут быть представлены в виде очищенных активных фармацевтических ингредиентов или в виде активных ингредиентов природных экстрактов, например: желчных кислот (холевая кислота, дезоксихолевая кислота и т.д.), экстрактов ревеня (реин), экстракта корицы (коричная кислота), экстракта банана (коросолиевая кислота) и т.д.; и

(iii) инструкцию по введению комбинации агентов пациенту, страдающему или имеющему риск развития одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, мышечной атрофии и рака.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к соли присоединения кислоты-основания по существу в чистом виде, имеющей следующую формулу:



где

(a) U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты или ее производного или аналога;

(b) X^+ представляет собой катионный фрагмент фармацевтически активного органического основания; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей соль присоединения кислоты-основания, имеющую следующую формулу:



где

(a) U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты или ее производного или аналога;

(b) X^+ представляет собой катионный фрагмент фармацевтически активного органического основания; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом, в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), холестатических заболеваний печени, заболевания печени "трансплантат против хозяина", хронических вирусных заболеваний печени, алкогольных заболеваний печени, метаболических заболеваний или расстройств, таких как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, диабетическая дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, ожирение, или связанных с ними заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или расстройства. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту

фармацевтической композиции, содержащей соль присоединения кислоты-основания, имеющую следующую формулу:



где

(a) U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты или ее производного или аналога;

(b) X^+ представляет собой катионный фрагмент фармацевтически активного органического основания; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом, в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), холестатических заболеваний печени, заболевания печени "трансплантат против хозяина", хронических вирусных заболеваний печени, алкогольных заболеваний печени, метаболических заболеваний или расстройств, таких как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, диабетическая дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, ожирение, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к соли присоединения кислоты-основания по существу в чистом виде, имеющей следующую формулу:



где

(a) B^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога;

(b) Y^- представляет собой анионный фрагмент фармацевтически активной органической кислоты; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей соль присоединения кислоты-основания, имеющую следующую формулу:



где

(a) B^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога;

(b) Y^- представляет собой анионный фрагмент фармацевтически активной органической кислоты; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом, в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, саркопении, мышечной атрофии, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или расстройства. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей соль присоединения кислоты-основания, имеющую следующую формулу:



где

(a) B^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога;

(b) Y^- представляет собой анионный фрагмент фармацевтически активной органической кислоты; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом, в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, саркопении, мышечной атрофии, воспаления и рака или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Масса тела для каждой лечебной группы на 0 и 14 день.

Фиг. 2. Изменение массы тела в каждой лечебной группе через 14 дней лечения.

Фиг. 3. Уровень глюкозы в крови для каждой лечебной группы на 2 и 15 день.

Фиг. 4. Изменение уровня глюкозы в крови для каждой лечебной группы на 2 и 15 день.

Фиг. 5. Спектр 1H ЯМР урсодезоксихолата метформина в ДМСО- D_6 .

Фиг. 6. ИК-спектр урсодезоксихолата метформина.

Фиг. 7. Спектр 1H ЯМР урсодезоксихолата берберина (очищенный продукт).

Фиг. 8. Спектр 1H ЯМР смеси гидрохлорида берберина (1,0 экв.) и урсодезоксихолевой кислоты

(1,0 экв.) в ДМСО-D₆.

Фиг. 9. ИК-спектр урсодезоксихолата берберина (неочищенный продукт). Полоса валентного колебания карбонила C=O урсодезоксихолево́й кислоты в области примерно 1721 см⁻¹ исчезала в ИК-спектре урсодезоксихолата берберина.

Фиг. 10. ИК-спектр смеси гидрохлорида берберина (1,0 экв.) и урсодезоксихолево́й кислоты (1,0 экв.). Полоса валентного колебания карбонила C=O урсодезоксихолево́й кислоты появлялась в области примерно 1719 см⁻¹.

Фиг. 11. Масс-спектрометрический анализ урсодезоксихолата берберина в режиме регистрации отрицательных ионов: определенная молекулярная масса УДХК [М-Н]⁻ 391,28.

Фиг. 12. Масс-спектрометрический анализ урсодезоксихолата берберина в режиме регистрации положительных ионов: определенная молекулярная масса ББР⁺ 336,14.

Фиг. 13. (А) Концентрация глюкозы в плазме крови при пероральном тесте на толерантность к глюкозе (ПТТГ) и (В) площадь под кривой глюкозы в ПТТГ. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего (n=7~13). ** p<0,01 для Г2 по сравнению с Г1; #p<0,05 для Г4, Г5, Г6 или Г7 по сравнению с Г2.

Фиг. 14. Фотографии результатов окраски печени красителем Sultan III в различных группах (n=7~13).

Фиг. 15. Спектр ¹H ЯМР соли урсоловой кислоты берберина (400 МГц, ДМСО-D₆).

Фиг. 16. Влияние УДХКБ на уровень холестерина ЛПНП, уровень холестерина ЛПВП в сыворотке, ОХ/холестерин ЛПВП и ИАЖ у хомячков с гиперлипидемией.

Фиг. 17. Влияние УДХКБ на уровень АСТ в сыворотке хомячков с гиперлипидемией.

Фиг. 18. Влияние УДХКБ на уровень АЛТ в сыворотке хомячков с гиперлипидемией.

Фиг. 19. Влияние УДХКБ на массу печени и индекс печени у хомячков с гиперлипидемией.

Фиг. 20. Общая оценка отложения липидов в ткани печени.

Фиг. 21. Влияние УДХКБ на содержание ОХ и ТГ в печени у хомячков с гиперлипидемией.

Фиг. 22. Влияние УДХКБ на оценку по шкале воспаления и область окрашивания масляным красным О.

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, употребляемые в настоящем изобретении, имеют такое общепринятое значение, понятное для специалистов в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Общие принципы органической химии, а также специфические функциональные фрагменты и реактивные группы описаны в источнике "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006.

Конкретные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать, в частности, в виде геометрических изомеров или стереоизомерных форм. Согласно настоящему изобретению, рассматриваются все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические и другие смеси, в пределах объема настоящего изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Предполагается, что все такие изомеры, а также их смеси включены в настоящее изобретение.

Смеси изомеров, содержащие изомеры в любом из различных соотношений, можно использовать в соответствии с настоящим изобретением. Например, когда объединены только два изомера, согласно настоящему изобретению, рассматриваются смеси, содержащие указанные изомеры в соотношении 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что аналогичные соотношения предполагаются для более сложных смесей изомеров. Если, например, конкретный энантиомер соединения согласно настоящему изобретению является желательным, он может быть получен путем асимметричного синтеза или путем образования с помощью хирального вспомогательного элемента, при этом полученную диастереомерную смесь разделяют и группу вспомогательного элемента отщепляют с получением чистого желаемого энантиомера. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амин, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, получают диастереомерные соли с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением сформированных таким образом диастереомеров с помощью методов фракционной кристаллизации или хроматографии, хорошо известных в данной области техники, и последующим восстановлением чистых энантиомеров.

С учетом преимуществ настоящего изобретения специалисту в данной области техники будет очевидно, что в способах синтеза, описанных в настоящем изобретении, могут использоваться различные защитные группы. Термин "защитная группа" при употреблении в настоящем изобретении означает, что конкретный функциональный фрагмент, например, O, S или N, временно блокируется таким образом, что реакцию можно проводить селективно по другому функционально активному сайту в соединении, содержащем несколько функциональных групп. Согласно предпочтительным вариантам реализации изобретения, защитная группа селективно реагирует (с хорошей интенсивностью) с получением защищенного субстрата, который является устойчивым к планируемым реакциям; защитная группа должна подаваться селективному удалению (с хорошей интенсивностью) с помощью предпочтительно легко доступных нетоксичных реагентов, которые не воздействуют на другие функциональные группы; защитная группа образует легко отделяемое производное (предпочтительно без образования новых стереоцентров).

центров); и защитная группа имеет минимальное количество дополнительных функциональных групп для исключения дополнительных сайтов реакции. Можно использовать защитные группы для кислорода, серы, азота и углерода. Примеры различных защитных групп можно найти в источнике Protective Groups in Organic Synthesis, Third Ed. Greene, T. W. и Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999.

Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем изобретении, могут содержать любое количество заместителей или функционально активных фрагментов. На протяжении всего описания могут быть выбраны группы и их заместители, обеспечивающие стабильные фрагменты и соединения.

При использовании в настоящем изобретении термин "эффективное количество" активного агента относится к количеству, достаточному для обеспечения желаемого биологического ответа. Как очевидно специалистам в данной области техники, эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может варьировать в зависимости от таких факторов, как желаемый конечный биологический результат, фармакокинетические свойства соединения, заболевание, подлежащее лечению, способ введения и конкретный пациент.

При использовании в настоящем изобретении термин "лечение, ослабление или предотвращение заболевания или расстройства" относится к улучшению такого состояния до или после того, как оно произошло. По сравнению с эквивалентным контролем, не получающим лечение, такое ослабление или степень предотвращения составляет, по меньшей мере, 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% или 100% по результатам оценки с помощью любого стандартного метода.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель" относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в доставке или переносе интересующего фармацевтического агента от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен являться "приемлемым" с точки зрения его совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы и не вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут использоваться в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают:

- сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза;
- крахмалы, таких как кукурузный крахмал и картофельный крахмал;
- целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы;
- порошкообразный трагант;
- солод;
- желатин;
- тальк;
- вспомогательные вещества, такие как масло какао и воска для суппозиториев;
- масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло;
- гликоли, такие как пропиленгликоль;
- полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль;
- сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат;
- агар;
- буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия;
- альгиновые кислоты;
- апирогенную воду;
- изотонический солевой раствор;
- раствор Рингера;
- этиловый спирт;
- фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах.

В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазочные вещества, такие как ларилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер оксида полиэтилена и оксида полипропилена, а также красители, агенты для высвобождения, агенты для покрытий, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты. При использовании в настоящем изобретении термин "выделенный" или "очищенный" относится к материалу, который является практически или по существу свободным от компонентов, которые в норме со-локализуются с ним в его нативном состоянии. Чистоту и гомогенность, как правило, определяют с использованием аналитических химических методов, таких как электрофорез в полиакриламидном геле или высокоэффективная жидкостная хроматография.

При использовании в настоящем изобретении термин "субъект" относится к любому животному (например, млекопитающему), включая, но не ограничиваются указанными, людей, приматов (не представляющих собой людей), грызунов и т.п., которое является предполагаемым реципиентом конкретного лечения. Как правило, термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо в настоящем изобретении со ссылкой на субъекта, представляющего собой человека.

При использовании в настоящем изобретении термин "достаточное количество" относится к количеству соединения (при его использовании отдельно или в комбинации с другой терапевтической схемой лечения), необходимому для клинически значимого лечения, предотвращения или ослабления метаболических расстройств, таких как диабет. Достаточное количество активного соединения, используемое для практического осуществления настоящего изобретения для терапевтического лечения состояний, вызванных диабетом или вносящих вклад в диабет, варьирует в зависимости от способа введения, возраста, массы тела и общего состояния здоровья млекопитающего или пациента. Подходящее количество и схема введения дозы в конечном счете определяется медицинским работником. Кроме того, эффективное количество может представлять собой количество соединения в комбинации согласно настоящему изобретению, которое является безопасным и эффективным для лечения пациента, страдающего метаболическими расстройствами, такими как диабет, по сравнению с отдельным использованием каждого агента, определенным и одобренным органом контроля (таким как Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США). При использовании в настоящем изобретении термин "низкая доза" относится к дозе, которая по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 50%, 80%, 90% или даже 95%) меньше нижней стандартной рекомендованной дозы конкретного соединения, входящего в состав лекарственной формы для данного способа введения, для лечения любого заболевания или состояния человека. Например, низкая доза агента, приводящая к снижению уровня глюкозы и входящая в состав лекарственной формы для ингаляционного введения, отличается от низкой дозы того же агента, входящей в состав лекарственной формы для перорального введения.

При использовании в настоящем изобретении термин "высокая доза" относится к дозе, превышающей самую высокую стандартную рекомендованную дозу конкретного соединения для лечения какого-либо заболевания или состояния человека по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере 10%, 20%, 50%, 100%, 200% или даже 300%). Меченные изотопом соединения также включены согласно настоящему изобретению. При использовании в настоящем изобретении термин "меченное изотопом соединение" относится к описанному в настоящем изобретении соединению, включая его фармацевтические соли и пролекарства, описанные в настоящем изобретении, в котором один или более атомов замещены на атом, атомная масса или массовое число которого отличается от обычно встречаемых в природе атомной массы или массового числа. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно.

Описанные в настоящем изобретении соединения, меченные с помощью изотопов, можно применять в лекарственных средствах и/или субстратных анализах распределения в ткани. Меченные тритием (^3H) и углеродом-14 (^{14}C) соединения являются особо предпочтительными для обеспечения легкого получения и выявления. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом большей метаболической стабильности, например, повышения периода полувыведения *in vivo* или снижения требуемой дозы, и, таким образом, может являться предпочтительным в некоторых условиях. Меченные изотопом соединения, описанные в настоящем изобретении, включая их фармацевтические соли, сложные эфиры и пролекарства, можно получать с помощью любых способов, известных в данной области техники.

Кроме того, замещение повсеместно распространенного в нормальных условиях водорода (^1H) более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, например, являющиеся результатом улучшенных свойств абсорбции, распределения, метаболизма и/или выведения (АРМВ), получения лекарственных средств с улучшенными параметрами эффективности, безопасности и/или переносимости. Благоприятные эффекты также могут быть достигнуты в результате замещения повсеместно распространенного в нормальных условиях ^{12}C на ^{13}C (см. международные публикации заявок WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361 и WO 2007/016431).

Стереоизомеры (например, цис- и транс-изомеры) и все оптические изомеры описанного в настоящем изобретении соединения (например, R- и S-энантиомеры), а также рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению после их получения предпочтительно выделяют и очищают с получением композиции, содержащей указанное соединение в количестве, равном или большем 95% по массе ("по существу чистое" соединение), которую затем используют или включают в состав лекарственной формы, как описано в настоящем изобретении. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, соединения согласно настоящему изобретению являются чистыми более чем на 99%. Также предложены сольваты и полиморфы соединений согласно настоящему изобретению. Сольваты соединений согласно настоящему изобретению включают, например, гидраты.

Возможные лекарственные формы включают формы, подходящие для перорального, сублингвального, буккального, парентерального введения (например, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения), ректального, местного введения, включая трансдермальное введение, интраназального и ингаляционного введения. Выбор наиболее подходящих способов введения для конкретного пациента зависит от природы и тяжести заболевания или состояния, подлежащего лечению, или природы используемого терапевтического средства и природы активного соединения.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложены различные новые композиции берберина в комбинации с фармацевтически активными органическими кислотами и способы их применения для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или расстройств.

Важным признаком изобретения является уникальный и синергический эффект, вызванный комбинацией берберина и выбранных фармацевтически активных органических кислот.

В настоящем изобретении также предложены новые соли урсодезоксихолевой кислоты и органических оснований, их фармацевтические композиции, а также способы их получения и применения для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или расстройств печени. Соли урсодезоксихолевой кислоты включают соли с органическими основаниями, такими как берберин, метформин, карнитин, коптизин, пальматин, ятроноризин.

В настоящем изобретении также предложены соли берберина и органических кислот, их фармацевтические композиции, а также способы их применения для лечения различных заболеваний или расстройств. Соли берберина включают соли с органическими кислотами, такими как R-(+)- α -липовая кислота, гидроксилимонная кислота, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, докозапентаеновая кислота, урсоловая кислота, коросолиевая кислота, коричная кислота, холевая кислота, обетихоловая кислота, урсодезоксихолевая кислота, олеаноловая кислота, салициловая кислота, бегулиновая кислота, хлорогеновая кислота, кофеиновая кислота, бассиевая кислота, ацетил-L-карнитин, S-аллилцистеинсульфоксид, S-метилцистеинсульфоксид, пантотеновая кислота, аскорбиновая кислота, ретиноевая кислота, реин, никотиновая кислота и биотин.

Основным признаком изобретения является уникальный и синергический эффект, который обеспечивается каждой из двух частей новых солей, т.е. фармацевтически активной катионной частью и фармацевтически активной анионной частью, которые совместно и синергично направлены на лечение заболевания или расстройства с помощью дополняющих друг друга механизмов действия и, таким образом, обеспечивают повышенную эффективность.

Заболевания и расстройства, которые можно лечить и/или предотвращать с помощью соединений, фармацевтических композиций и способов, описанных в настоящем изобретении, включают такие заболевания и расстройства, как диабет, осложнения диабета, дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, диабетическая дислипидемия, ожирение, метаболические синдромы, нарушения метаболизма, предшествующие диабету, атеросклероз, сердечные заболевания, нейродегенеративные заболевания, саркопения, мышечная атрофия, воспаление, рак и заболевания и состояния печени, такие как жировой гепатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, холестатические заболевания печени или заболевание печени "трансплантат против хозяина". Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять для улучшения функции печени при хронических вирусных и алкогольных заболеваниях печени.

Комбинации берберина или его производного (производных) и фармацевтически активных органических кислот

В настоящем изобретении предложены различные новые композиции берберина в комбинации с фармацевтически активными органическими кислотами и способы их применения для лечения различных заболеваний или расстройств. Изобретение, таким образом, воплощает уникальный подход, согласно которому берберин используется в синергической комбинации с выбранными фармацевтически активными органическими кислотами.

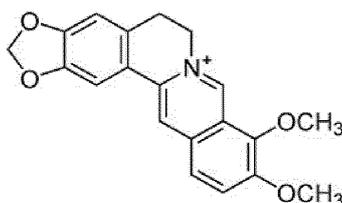
Согласно одному аспекту, изобретение в целом относится к композиции, содержащей:

- (a) берберин или его производное или аналог;
- (b) одну или более фармацевтически активных органических кислот и
- (c) необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Берберин и фармацевтически активная органическая кислота (кислоты) присутствуют в количестве, которое при введении субъекту является достаточным для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, мышечной атрофии, заболеваний печени, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека.

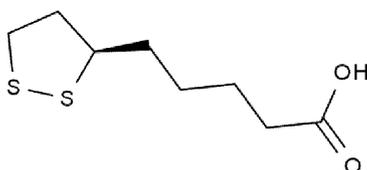
Берберин (5,6-дигидро-9,10-диметоксибензо[g]-1,3-бензодиоксоло[5,6-a]хинолизиний) - изохинолиновый алкалоид, выделенный из корневища коптиса китайского (*Rhizoma Coptidis*), - имеет длинную историю медицинского применения в Китае для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний. Берберин встречается в различных растениях, таких как барбарис, желтокорень канадский, ксанториза простейшая, барзат амурский, коптис китайский, тиноспора сердцелистная, аргемона мексиканская и эшшольция калифорнийская. В последние два десятилетия исследования *in vitro* и *in vivo* показали эффективность берберина при его использовании отдельно или в виде комбинации для лечения диабета, дислипидемии, рака, и сердечно-сосудистых заболеваний, а также для нейропротекции. В настоящее время берберин коммерчески доступен в форме хлорида, сульфата или танната, при этом почти во всех предыдущих исследованиях использовался гидрохлорид берберина. Низкая биодоступность берберина в

имеющихся на сегодняшний день формах очень затрудняет его применение для лечения хронических и системных заболеваний.



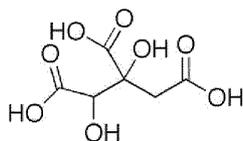
Берберин

R-(+)- α -Липоевая кислота ((R)-6,8-дителиооктановая кислота, (R)-6,8-тиоктацид, (R)-(+)-1,2-дителиолан-3-пентановая кислота) была идентифицирована в качестве каталитического агента окислительного декарбоксилирования пирувата и α -кетоглутарата. В организме человека R-(+)- α -липовая кислота существует как часть некоторых мультиферментных комплексов, вовлеченных в образование энергии, и является важным компонентом митохондриальных дыхательных ферментов. R-(+)- α -липовая кислота наиболее известна благодаря ее сильным антиоксидантным свойствам и использовалась для лечения диабетической невропатии, дегенеративных нейрональных заболеваний, атеросклероза и других аномалий, связанных с окислительным стрессом.



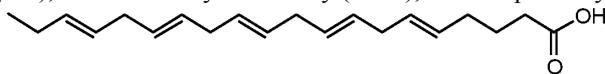
R-(+)- α -Липоевая кислота

Гидроксилимонная кислота (1,2-дигидроксипропан-1,2,3-трикарбоновая кислота) представляет собой производное лимонной кислоты, которое встречается в различных тропических растениях, включая гарцинию камбоджийскую (*Garcinia cambogia*) и гибискус субдариффа (*Hibiscus subdariffa*). Гидроксилимонная кислота является активным компонентом экстракта гарцинии камбоджийской, который широко используется в качестве биологически активной добавки для потери массы тела. Были описаны эффекты гидроксилимонной кислоты в улучшении толерантности к глюкозе, обеспечении защиты печени от токсического воздействия, связанного с этанолом и дексаметазоном, и контроле кровяного давления. Кроме того, было обнаружено, что указанное соединение приводит к снижению маркеров воспаления в мозге, кишечнике, почках и сыворотке.

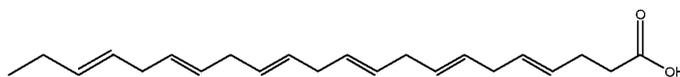


Гидроксилимонная кислота

Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК или (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая кислота) и докозагексаеновая кислота (ДГК, 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-докоза-4,7,10,13,16,19-гексаеновая кислота) представляют собой наиболее изученные омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты. ЭПК является активной молекулой в двух одобренных Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) антигипертриглицеридемических агентах. Было показано, что ЭПК и ДГК могут снижать синтез свободных жирных кислот и триглицеридов и повышать их утилизацию. Также были показаны эффекты ЭПК и ДГК в снижении хронического воспаления, улучшении резистентности к инсулину, поддержании здоровья сердца и сосудов и снижении риска коронарного сердечного заболевания. В природе существует гораздо больше омега-3-жирных кислот (помимо ЭПК и ДГК), обладающих целым рядом терапевтических благоприятных эффектов, включая, но не ограничиваясь указанными, докозапентаеновую кислоту (ДПК), α -линоленовую кислоту (АЛК), эйкозатриеновую кислоту (ЭТЕ) и т.д.

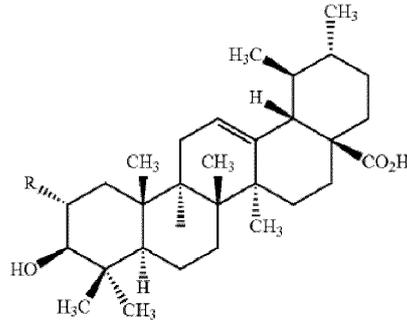


ЭПК



ДГК

Урсоловая кислота ((1S,2R,4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,14bS)-10-гидрокси-1,2,6а,6b,9,9Д2а-гептаметил-2,3,4,5,6,6а,7,8,8а,10,11,12,13,14b-тетрадекагидро-1H-пицен-4а-карбоновая кислота) и коросолиевая кислота ((1S,2R,4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,11aR,12aR,14bS)-10,11-дигидрокси-1,2,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-2,3,4,5,6,6а,7,8,8а,10,11,12,13,14b-тетрадекагидро-1H-пицен-4а-карбоновая кислота) являются членами класса пентациклических тритерпеновых кислот - соединений, широко распространенных в царстве растений. Было показано, что они проявляют благоприятные фармакологические эффекты как *in vivo*, так и *in vitro*, включая снижение уровня глюкозы, эффект против ожирения, противовоспалительный эффект, снижение мышечной атрофии, противораковый эффект, защиту печени, эффект против окислительного стресса.



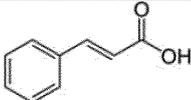
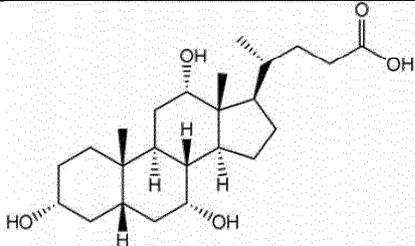
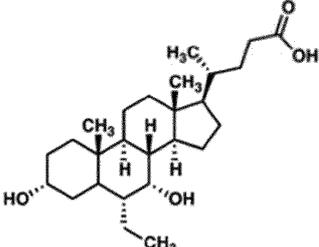
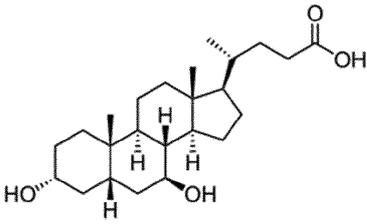
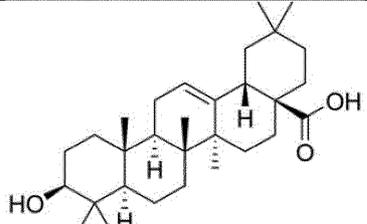
Урсоловая кислота, R= H

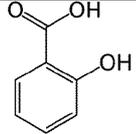
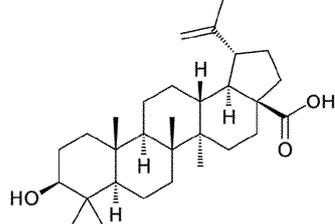
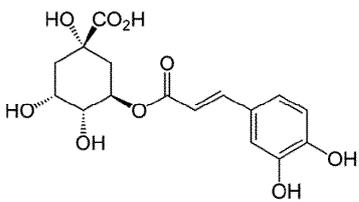
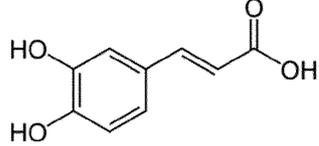
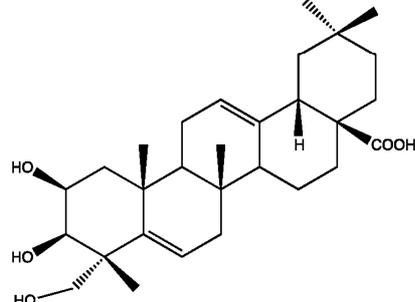
Коросолиевая кислота, R=OH

Коричная кислота, холевая кислота, обетихолевая кислота, урсодезоксихолевая кислота, олеаноловая кислота, салициловая кислота, бетулиновая кислота, хлорогеновая кислота, кофейновая кислотая, бассиевая кислота, ацетил-L-карнитин, S-аллилцистеинсульфоксид, S-метилцистеинсульфоксид, пантотеновая кислота, аскорбиновая кислота, ретиноевая кислота, реин, никотиновая кислота и биотин в очищенной форме или в виде активных экстрактов (табл. 1) представляют собой дополнительные органические кислоты, для которых показано фармакологическое действие в лечении или предотвращении диабета, осложнений диабета, дислипидемии, ожирения, метаболических синдромов, нарушений метаболизма, предшествующих диабету, сердечных заболеваний, жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), мышечной атрофии, воспаления и раковых заболеваний.

Примеры фармацевтически активных органических кислот перечислены в табл. 1.

Примеры фармацевтически активных органических кислот

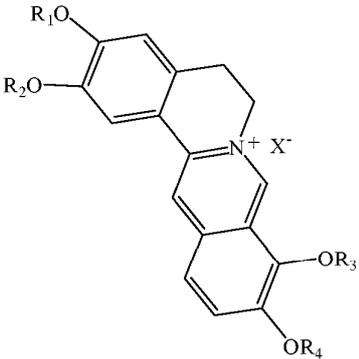
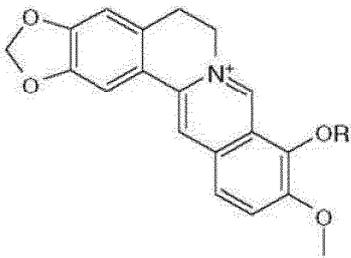
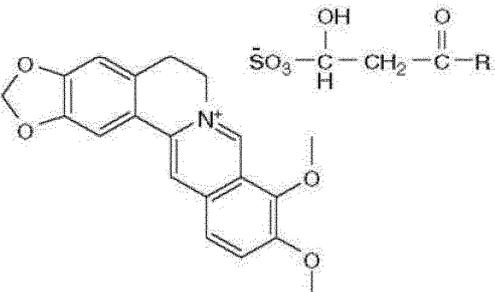
Название	Название по номенклатуре ИЮПАК	Структура
Коричная кислота	(E)-3-фенилпроп-2-еновая кислота	
Холевая кислота	(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-тригидрокси-10,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)пентановая кислота	
Обетихолевая кислота	(3α,5β,6α,7α)-6-этил-3,7-дигидроксихолан-24-ойная кислота	
Урсодезокси-холевая кислота	3α,7β-дигидрокси-5β-холан-24-ойная кислота OR (R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-дигидрокси-10,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)пентановая кислота	
Олеаноловая кислота	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,14bS)-10-гидрокси-2,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-тетрадекагидропицен-4a-карбоновая кислота	

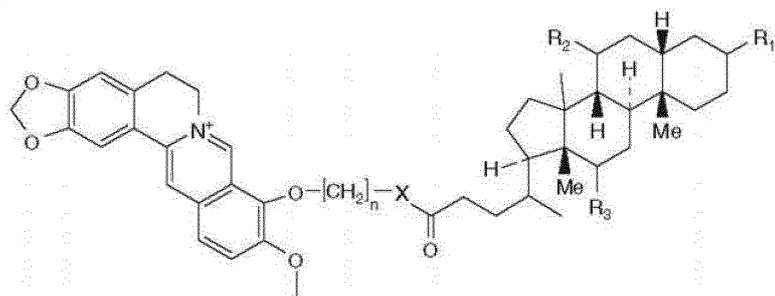
Салициловая кислота	2-гидроксibenзойная кислота	
Бетулиновая кислота	(3β)-3-гидроксилюп-20(29)-ен-28-овая кислота	
Хлорогеновая кислота	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-{{[(2 <i>Z</i>)-3-(3,4-дигидроксифенил)проп-2-еноил]окси}-1,4,5-тригидроксициклогексан карбоновая кислота	
Кофеиновая кислота	3-(3,4-дигидроксифенил)-2-пропеновая кислота 3,4-дигидроксикоричная кислота - транс-кофеат 3,4-дигидрокси-транс-циннамат (<i>E</i>)-3-(3,4-дигидроксифенил)-2-пропеновая кислота 3,4-дигидроксибензолакриловая кислота 3-(3,4-дигидроксифенил)-2-пропеновая кислота	
Бассиевая кислота	(4 <i>aR</i> ,6 <i>bS</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>aR</i> ,14 <i>bS</i>)-10,11-дигидрокси-9-(гидроксиметил)-2,2,6 <i>b</i> ,9,12 <i>a</i> -пентаметил-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,6 <i>a</i> ,6 <i>b</i> ,7,9,10,11,12,12 <i>a</i> ,12 <i>b</i> ,13,14 <i>b</i> -октадекагидропицен-4 <i>a</i> -карбоновая кислота	

Ацетил-L-карнитин	(<i>R</i>)-3-ацетилокси-4-триметиламмонийбуаноат	
S-аллил-L-цистеин-сульфоксид	(2 <i>R</i>)-2-амино-3-[(<i>S</i>)-проп-2-енилсульфинил]пропановая кислота	
S-метил-L-цистеин-сульфоксид	3-(метилсульфинил)-L-аланин	
Пантотеновая кислота	3-[(2,4-дигидрокси-3,3-диметилбутаноил)амино]пропановая кислота	
Аскорбиновая кислота	(5 <i>R</i>)-[(1 <i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил]-3,4-дигидроксифуран-2(5 <i>H</i>)-он	
Ретиновая кислота	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>E</i>)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогексен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраеновая кислота	
Реин	4,5-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-карбоновая кислота	
Никотиновая кислота	пиридин-3-карбоновая кислота	
Биотин	5-[(3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-2-оксогексагидро-1 <i>H</i> -тиено[3,4- <i>d</i>]имидазол-4-ил]пентановая кислота	

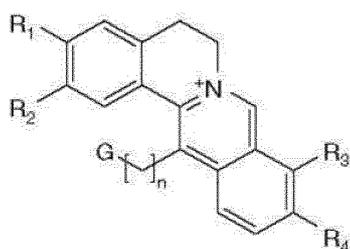
Примеры производных или аналогов берберина перечислены в табл. 2.

Производные или аналоги берберина

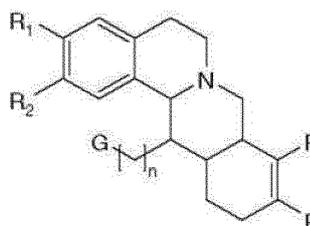
 <p style="text-align: right;">$R_1=R_2=R_3=R_4=CH_3$</p>
 <p style="text-align: right;">$R = H$</p>
 <p style="text-align: right;">$R = C_8 - C_{12}$-алкил</p>



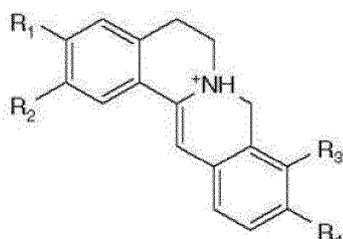
$R_1 = \text{OH, карбонил}; R_2, R_3 = \text{H, карбонил}; n = 2 - 6; X = \text{O}$
 $R_1 = \text{OH, карбонил}; R_2, R_3 = \text{H, OH, карбонил}; n = 2 - 6; X = \text{NH}$



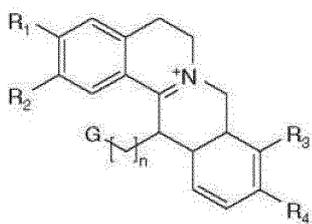
$R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH, C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси, OCH}_2\text{O}$
 $G = \text{Z-Ar, Y-Ar}_2$
 $Z = \text{O(CH}_2\text{)}_m, \text{CONH(CH}_2\text{)}_m, \text{NHCO(CH}_2\text{)}_m$
 $Y = \text{O(CH}_2\text{)}_m\text{CH, CONH(CH}_2\text{)}_m\text{CH, NHCO(CH}_2\text{)}_m\text{CH}$
 $n = 1-5; m = 1-3; \text{Ar} = 5-15\text{-членное ненасыщенное или}$
 ароматическое кольцо



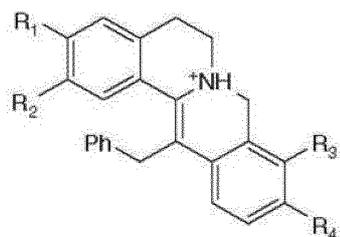
$R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH, C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси, OCH}_2\text{O}$
 $G = \text{Z-Ar, Y-Ar}_2$
 $Z = \text{O(CH}_2\text{)}_m, \text{CONH(CH}_2\text{)}_m, \text{NHCO(CH}_2\text{)}_m$
 $Y = \text{O(CH}_2\text{)}_m\text{CH, CONH(CH}_2\text{)}_m\text{CH, NHCO(CH}_2\text{)}_m\text{CH}$
 $n = 1-5; m = 1-3; \text{Ar} = 5-15\text{-членное ненасыщенное или}$
 ароматическое кольцо



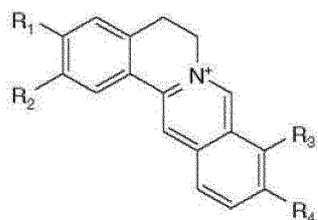
$R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH, C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси, OCH}_2\text{O}$
 $G = \text{Z-Ar, Y-Ar}_2$
 $Z = \text{O(CH}_2\text{)}_m, \text{CONH(CH}_2\text{)}_m, \text{NHCO(CH}_2\text{)}_m$
 $Y = \text{O(CH}_2\text{)}_m\text{CH, CONH(CH}_2\text{)}_m\text{CH, NHCO(CH}_2\text{)}_m\text{CH}$
 $n = 1-5; m = 1-3; \text{Ar} = 5-15\text{-членное ненасыщенное или}$
 ароматическое кольцо



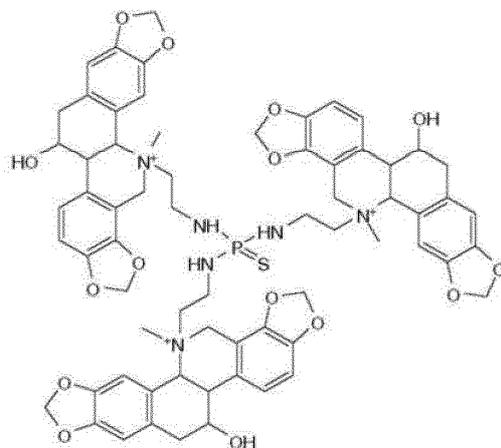
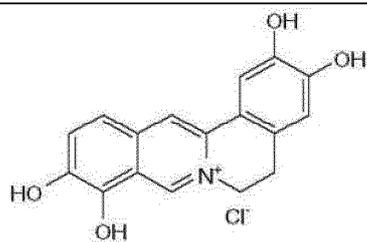
$R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH, C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси, OCH}_2\text{O}$
 $G = \text{Z-Ar, Y-Ar}_2$
 $Z = \text{O(CH}_2\text{)}_m, \text{CONH(CH}_2\text{)}_m, \text{NHCO(CH}_2\text{)}_m$
 $Y = \text{O(CH}_2\text{)}_m\text{CH, CONH(CH}_2\text{)}_m\text{CH, NHCO(CH}_2\text{)}_m\text{CH}$
 $n = 1-5; m = 1-3; \text{Ar} = 5-15\text{-членное ненасыщенное или}$
 ароматическое кольцо

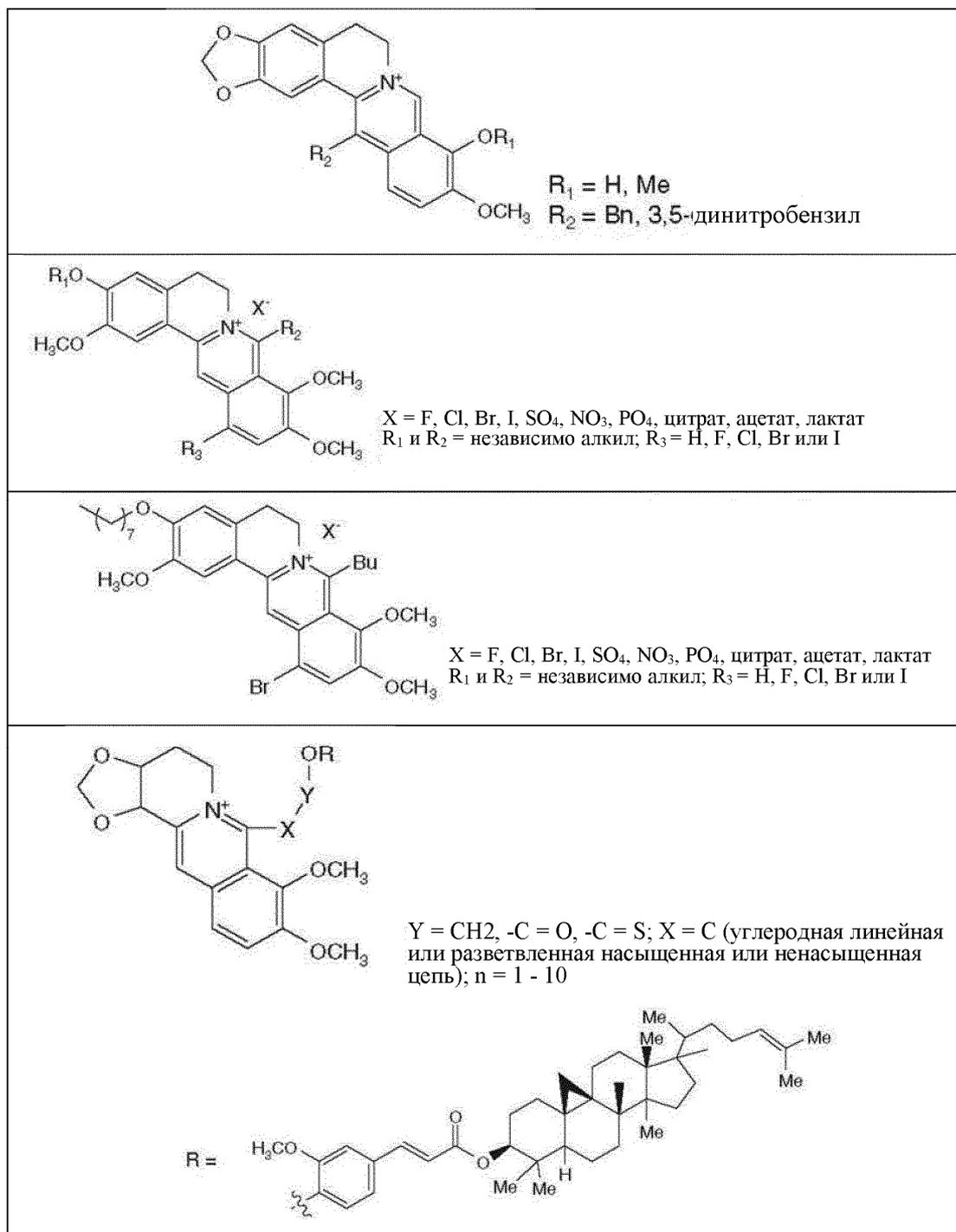


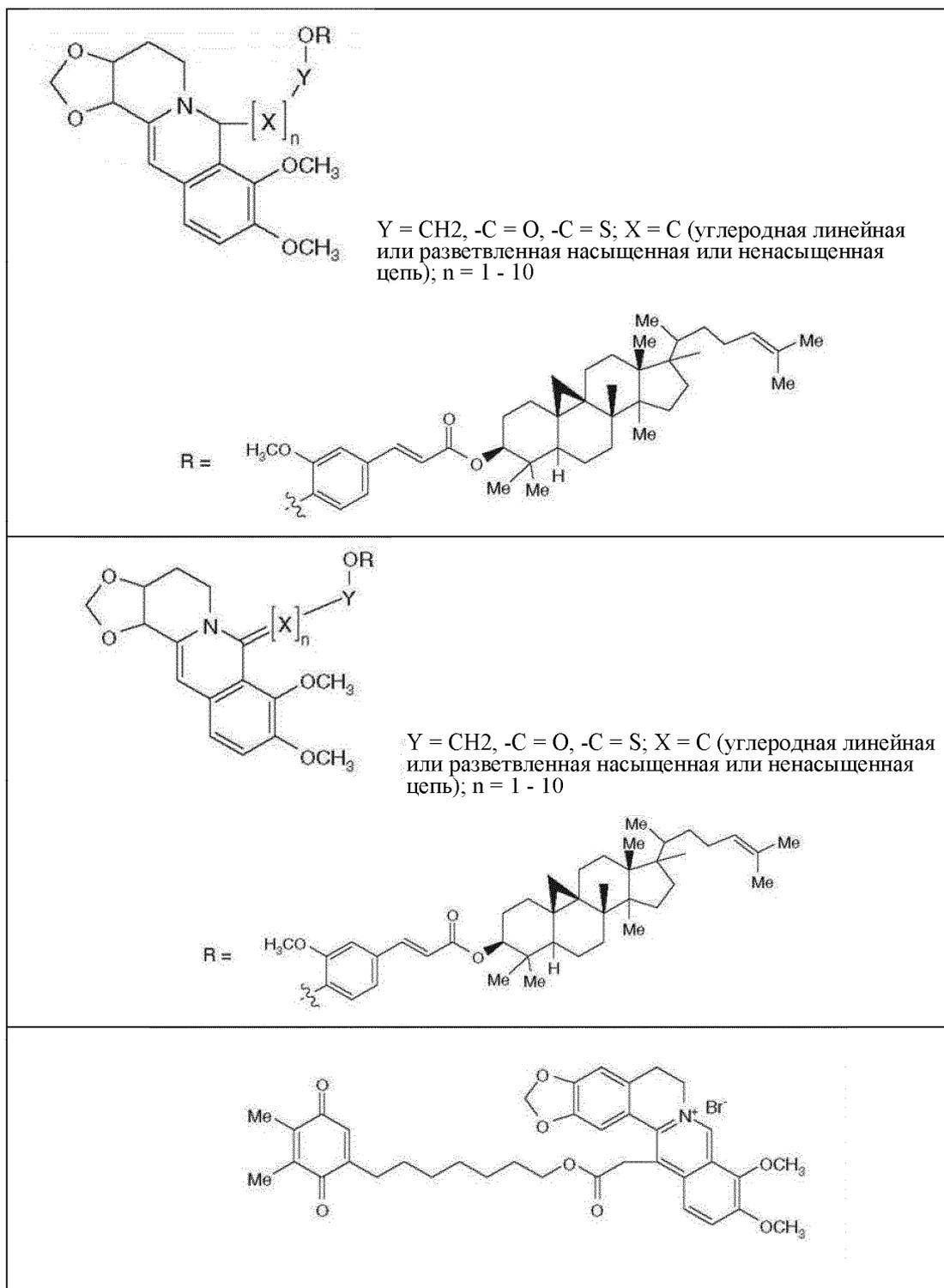
$R_1, R_3, R_2, R_4 = \text{OH}, \text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}, \text{OCH}_2\text{O}$
 $G = Z\text{-Ar}, Y = \text{Ar}_2$
 $Z = \text{O}(\text{CH}_2)_m, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m$
 $Y = \text{O}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{CONH}(\text{CH}_2)_m\text{CH}, \text{NHCO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}$
 $n = 1-5; m = 1-3; \text{Ar} = 5-15\text{-членное ненасыщенное или ароматическое кольцо}$

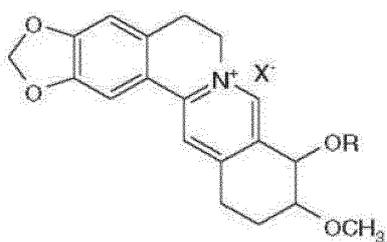


$R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{OCH}_3, \text{OH}, \text{OCH}_2\text{O}$

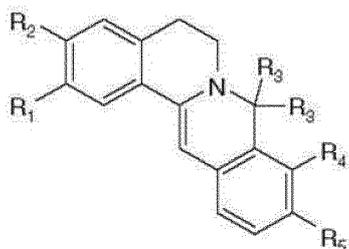




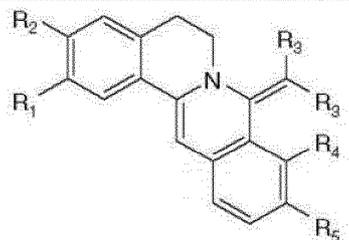




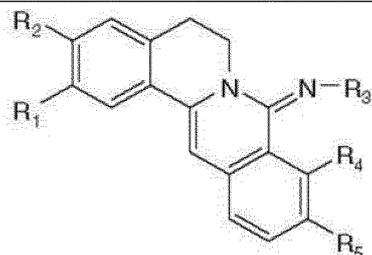
R = глюкозил, маннозил, мальтозил, лактозил, галактозил, фруктозил, ксилозил, арабинозил
X = Cl, Br, I



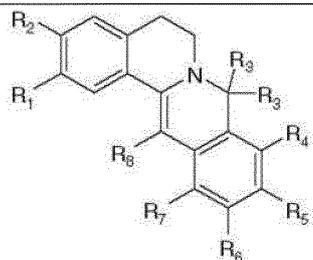
R₁, R₂ = H, C₁-C₄-алкокси, OCH₂O
R₃ = C₁-C₃-алкил
R₄, R₅ = C₁-C₂-алкокси



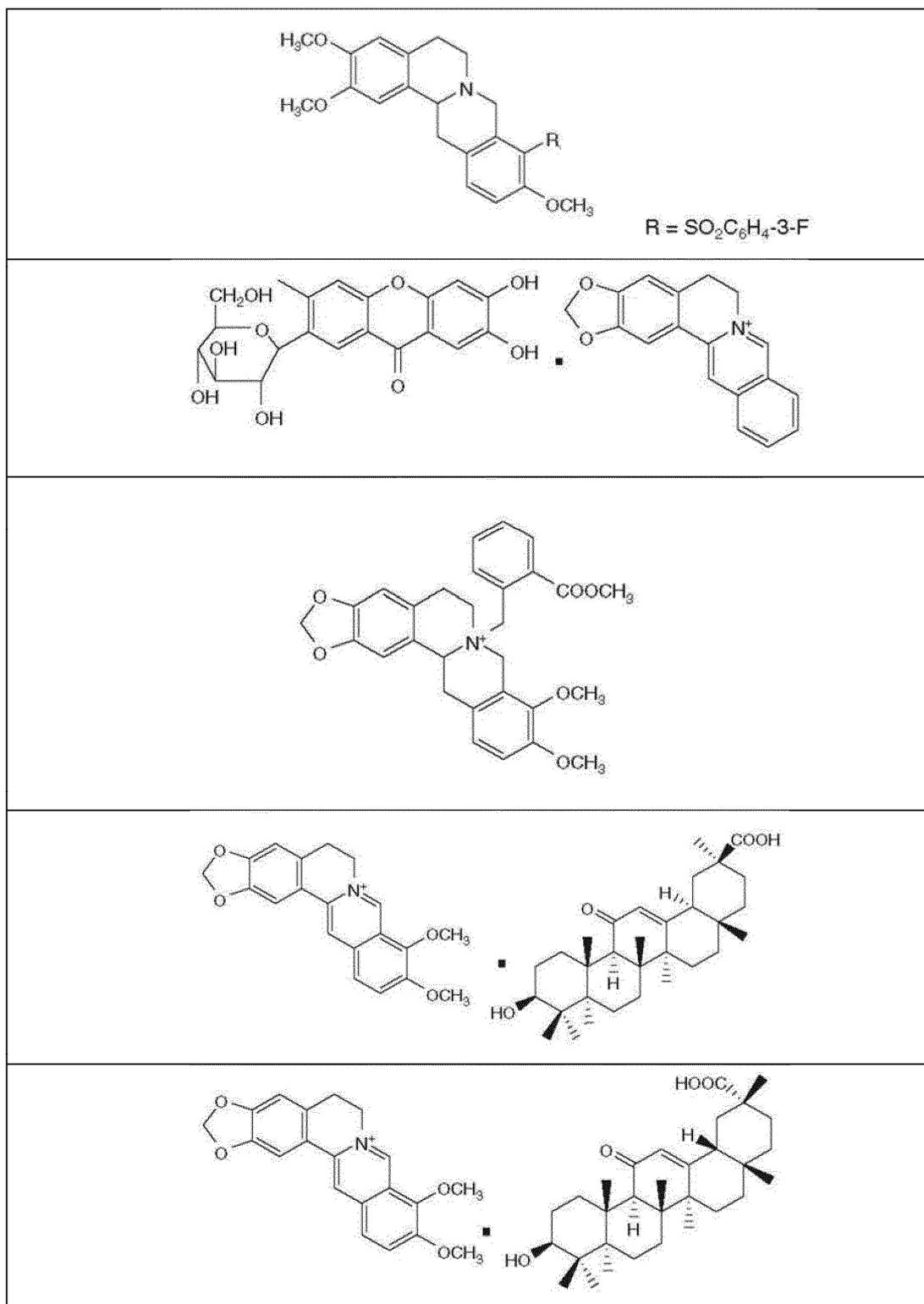
R₁, R₂ = H, C₁-C₄-алкокси, OCH₂O
R₃ = CN, COOR₆ (R₆ = C₁-C₂-алкил)
R₄, R₅ = C₁-C₂-алкокси

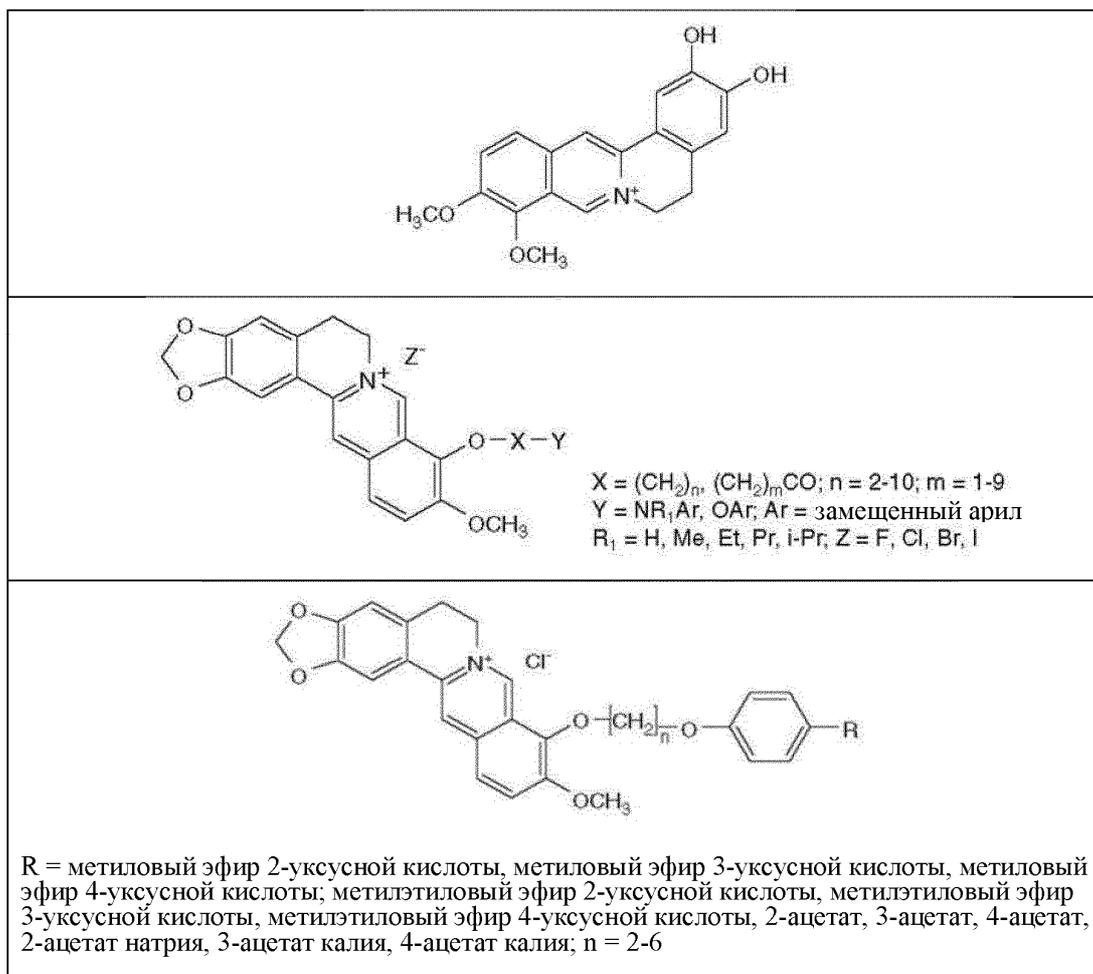


R₁, R₂ = H, C₁-C₄-алкокси, OCH₂O
R₃ = C₁-C₃-алкил, фенил
R₄, R₅ = C₁-C₂-алкокси



R₁, R₂ = H, (CH₂)₀₋₆, CO₂R', C(O)R'', OR', NR₁₀R₁₁, C(O)NR₁₀R₁₁, алкил
R₁R₂ = OCH₂CH₂O; R₃, R₈ = H, OH, Cl, Br, F, I, CN, NH₂, (O)NH₂, CO₂H,
алкил; R₃' = H; R₃R₃' = O; R₄ = H, галоген, OR', OSO₂R'', OC(O)R'', OSO₂R'',
OS(O)NR'R'', O-алкилен-NR'R'', O-алкилен-OSO₂R'', O-алкилен-NR'SO₂R'',
O-алкилен-NR'COR', алкил; R₅, R₆ = галоген, OH, алкокси
R₄R₅ = OCH₂O; R₅R₆ = OCH₂O; R₇ = H, OH, галоген, алкил или алкокси
R₁₀, R₁₁ = H, CO₂R', алкил





Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, фармацевтически активная органическая кислота (кислоты) представляет собой один или более агентов, выбранных специалистом в данной области техники из группы, состоящей из R-(+)- α -липовой кислоты, гидроксиллимонной кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, докозапентаеновой кислоты, урсоловой кислоты, коросолиевой кислоты, коричной кислоты, холевой кислоты, обетихолевой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, олеаноловой кислоты, салициловой кислоты, бетулиновой кислоты, хлорогеновой кислоты, кофеиновой кислоты, бассиевой кислоты, ацетил-L-карнитина, S-аллилцистеинсульфоксида, S-метилцистеинсульфоксида, пантотеновой кислоты, аскорбиновой кислоты, ретиноевой кислоты, реина, никотиновой кислоты, биотина и другой органической кислоты, общепризнанной фармацевтически активной для лечения одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний печени, мышечной атрофии, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, композиция дополнительно содержит один или более дополнительных агент (агентов), выбранных из группы, состоящей из витамина D, витамина C, витамина E, витамина B12, витамина A, бенфотиамина, пиколината хрома и ванадия.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой метаболическое расстройство и выбрано из диабета, осложнения диабета, дислипидемии, ожирения, метаболических синдромов, нарушений метаболизма, предшествующих диабету, жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой сердечное заболевание. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой рак. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, гепатоклеточной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, колоректального рака, лейкоза, множественной миеломы, меланомы и глиобластомы. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой мышечную атрофию. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство, представляющее собой мышечную атрофию, выбрано из атрофии скелетных мышц.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, метаболические расстройства выбраны из диабета, осложнений диабета, дислипидемии, диабетической дислипидемии, дислипидемии у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемии, ожирения, метаболических синдромов, нарушений метаболизма, предшествующих диабету, жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, метаболическое расстройство представляет собой диабет 2 типа.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, осложнение диабета представляет собой диабетическую невропатию, диабетическую ретинопатию или диабетическую нефропатию.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, гиперлипидемия представляет собой гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию или гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, фармацевтически активная органическая кислота выбрана из группы, состоящей из R-(+)- α -липовоевой кислоты, гидроксимонной кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, докозапентаеновой кислоты, урсоловой кислоты, коросолиевой кислоты, коричной кислоты, холевой кислоты, обетихоловой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, олеаноловой кислоты, салициловой кислоты, бетулиновой кислоты, хлорогеновой кислоты, кофеиновой кислоты, бассиевой кислоты, ацетил-L-карнитина, S-аллилцистеинсульфоксида, S-метилцистеинсульфоксида, пантотеновой кислоты, аскорбиновой кислоты, ретиноевой кислоты, реина, никотиновой кислоты и биотина. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, фармацевтическая композиция дополнительно содержит третий агент, выбранный из группы, состоящей из витамина D, витамина C, витамина E, витамина B12, витамина A, бенфотиамина, пиколината хрома и ванадия.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, субъект страдает от диабета и осложнений диабета, и фармацевтическая композиция содержит берберин и R-(+)- α -липовую кислоту. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, субъект страдает диабетической нефропатией, и фармацевтическая композиция содержит берберин и реин (или экстракты ревеня). Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, субъект страдает диабетом и ожирением, и фармацевтическая композиция содержит берберин и гидроксимонную кислоту (или экстракты гарцинии камбоджийской). Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, субъект страдает диабетом и дислипидемией, и фармацевтическая композиция содержит берберин и одну или более из ЭПК, ДГК и ДПК.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, субъект страдает диабетом и мышечной атрофией, и фармацевтическая композиция содержит берберин и одну или обе из урсоловой кислоты и коросолиевой кислоты. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, субъект страдает диабетом и мышечной атрофией, и фармацевтическая композиция содержит берберин и один или оба из экстракта базилика священного или экстракта яблочной кожуры (урсоловую кислоту) и экстракта банаба (коросолиевую кислоту).

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, субъект страдает жировым гепатозом, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и НАСГ, и фармацевтическая композиция содержит берберин и одну или более из холевой кислоты, обетихоловой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, субъект страдает жировым гепатозом, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и НАСГ, и фармацевтическая композиция содержит берберин и желчные кислоты.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, фармацевтическая композиция дополнительно содержит витамин D.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, фармацевтическая композиция дополнительно содержит витамин E.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, фармацевтическая композиция дополнительно содержит витамин B12.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, фармацевтическая композиция дополнительно содержит бенфотиамин.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, фармацевтическая композиция дополнительно содержит витамин C.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, фармацевтическая композиция дополнительно содержит витамин A.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, фармацевтическая композиция дополнительно содержит бенфотиамин.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, фармацевтическая композиция дополнительно содержит пиколинат хрома.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, фармацевтическая композиция дополнительно содержит ванадий.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболических расстройств обеспечивается путем снижения уровня глюкозы в крови субъекта.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболических расстройств обеспечивается путем снижения общего уровня холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (холестерина ЛПНП), повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (холестерина ЛПВП) у субъекта. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболического расстройства обеспечивается путем нормализации уровня печеночных ферментов у субъекта. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболического расстройства обеспечивается путем изменения инсулинового сигнального пути, которое приводит к снижению уровня глюкозы. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболического расстройства обеспечивается путем регуляции множества метаболических путей, например, путем повышения секреции инсулина, повышения чувствительности к инсулину, снижения глюконеогенеза в печени, снижения всасывания глюкозы, ослабления дислипидемия, противовоспалительного действия, для достижения желаемых фармакологических эффектов.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к набору, который включает:

- (i) агент, представляющий собой берберин или его производное или аналог;
- (ii) один (или более) агент (агентов), выбранный из фармацевтически активных органических кислот; и
- (iii) инструкции по введению комбинации агентов пациенту, страдающему или имеющему риск развития одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний печени, мышечной атрофии и рака.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, производное или аналог берберина выбран из табл. 2. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, дополнительный агент выбран из любой одной или более из R-(+)- α -липоевой кислоты, гидроксилмонной кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, докозапентаеновой кислоты, урсоловой кислоты, коросолиевой кислоты, хелевой, урсодезоксихолевой кислоты или других агентов, перечисленных в табл. 1.

Соли урсодезоксихолевой кислоты или ее производных

В настоящем изобретении также предложены новые соли урсодезоксихолевой кислоты и их органические основания, фармацевтические композиции, а также способы их получения и применения для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или расстройств печени и метаболических расстройств. Соли урсодезоксихолевой кислоты включают соли с органическими основаниями, такими как берберин, метформин, карнитин, коптизин, пальматин, ятторризин.

Согласно другому аспекту, настоящее изобретение в целом относится к соли присоединения кислоты-основания по существу в чистом виде, имеющей следующую формулу:



где

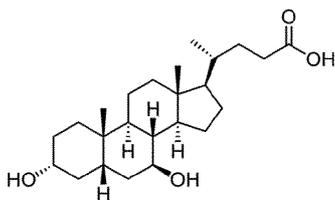
(a) U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты или ее производного или аналога;

(b) X^+ представляет собой катионный фрагмент фармацевтически активного органического основания; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом.

U^- может представлять собой анионный фрагмент любого подходящего производного или аналога урсодезоксихолевой кислоты, например, выбранного из табл. 3.

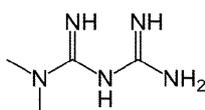
X^+ может представлять собой катионный фрагмент любого подходящего фармацевтически активного органического основания. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, фармацевтически активное органическое основание может быть выбрано, например, из группы, состоящей из берберина, метформина, карнитина и коптизина, пальматина и ятторризина. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, X^+ также может представлять собой катионный фрагмент другого органического основания, общепризнанного фармацевтически активными для лечения одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из различных заболеваний или расстройств печени, таких как жировой гепатоз, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), холестаические заболевания печени, заболевание печени "трансплантат против хозяина", хронические вирусные заболевания печени, алкогольные заболевания печени, метаболические заболевания или расстройства, такие как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, дислипидемия, диабетическая дислипидемия, гиперлипидемия, ожирение, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека.



Урсодезоксихолевая кислота

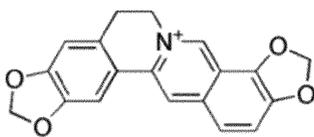
Урсодезоксихолевая кислота (УДХК или урсодиол, с химическими названиями 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холан-24-ойная кислота или (R)-4-((3R,5S,7S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3,7-дигидрокси-10,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)пентановая кислота) представляет собой вторичную желчную кислоту - вещество, которое в норме производится в организме и запасается в желчном пузыре. Урсодиол применяется для растворения камней желчного пузыря у пациентов в качестве альтернативы хирургическому лечению. Урсодиол также используется для предотвращения образования камней в желчном пузыре у пациентов с избыточным весом, слишком быстро теряющих массу тела. Урсодиол действует путем снижения продукции холестерина и путем растворения холестерина в желчи таким образом, чтобы он не мог образовывать камни. Урсодиол также является терапией первой линии для лечения первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита и холестатических заболеваний печени. Было проведено ограниченное число исследований действия урсодиола на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), но полученные результаты были противоречивыми и неубедительными. Таким образом, влияние урсодиола на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) остается неизученным.

Метформин (N,N-диметилимидодикарбонимидный диамид) представляет собой активный гипогликемический агент, который в настоящее время рекомендуется в качестве пероральной терапии первой линии для лечения диабета 2 типа (Д2Т). Основным эффектом указанного лекарственного средства заключается в резком снижении продукции глюкозы в печени, главным образом за счет умеренного и временного ингибирования комплекса 1 митохондриальной дыхательной цепи. Кроме того, достигнутое снижение энергетического статуса печени приводит к активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) - "сенсора" клеточного метаболизма, обеспечивающего общепризнанный механизм действия метформина на программу глюконеогенеза в печени. Помимо эффекта метформина на метаболизм глюкозы было описано, что метформин восстанавливает функцию яичников при синдроме поликистоза яичников, снижает жировой гепатоз и микро- и макрососудистые осложнения, связанные с диабетом 2 типа. Также было недавно предложено его применение в качестве адъювантной терапии рака или гестационного диабета, а также для предотвращения диабета в популяции с предрасположенностью к диабету. За последние несколько лет увеличилось количество исследований метформина в отношении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), однако его эффективность в отношении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) остается неподтвержденной.

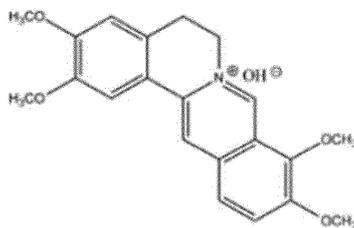


Метформин

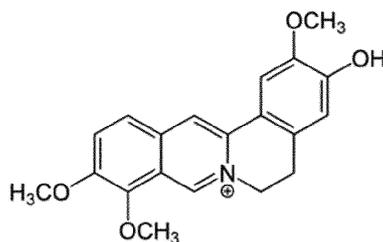
Коптизин [6,7-дигидро-бис(1,3)бензодиоксо(5,6-а:4',5'-g)хинолизиний], пальматин [2,3,9,10-тетраметокси-5,6-дигидроизохинолино[2,1-b]изохинолин-7-ий] и ятторризин [2,9,10-триметокси-5,6-дигидроизохинолино[2,1-b]изохинолин-7-ий-3-ол] представляют собой природные алкалоиды, для которых в предыдущих исследованиях были показаны сходные с берберинном фармакологические свойства.



Коптизин

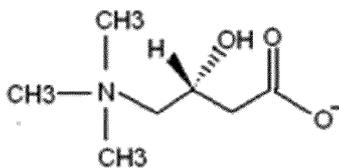


Пальматин



Ятрорризин

L-Карнитин представляет собой природную аминокислоту. Его биосинтез происходит в печени и почках из лизина и метионина. L-Карнитин играет важную роль в метаболизме жиров, действуя в качестве переносчика жирных кислот в митохондри.

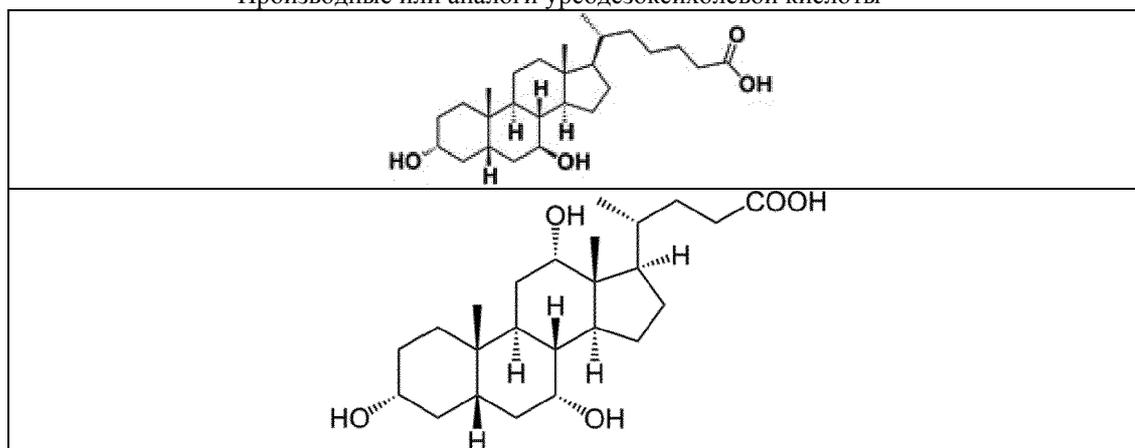


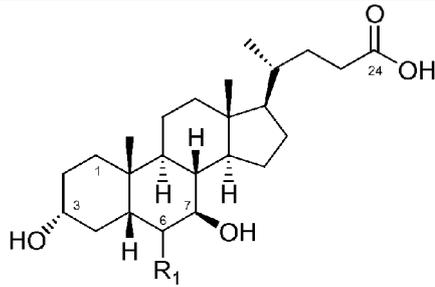
L-Карнитин

Примеры производных или аналогов урсодезоксихолевой кислоты перечислены в табл. 3.

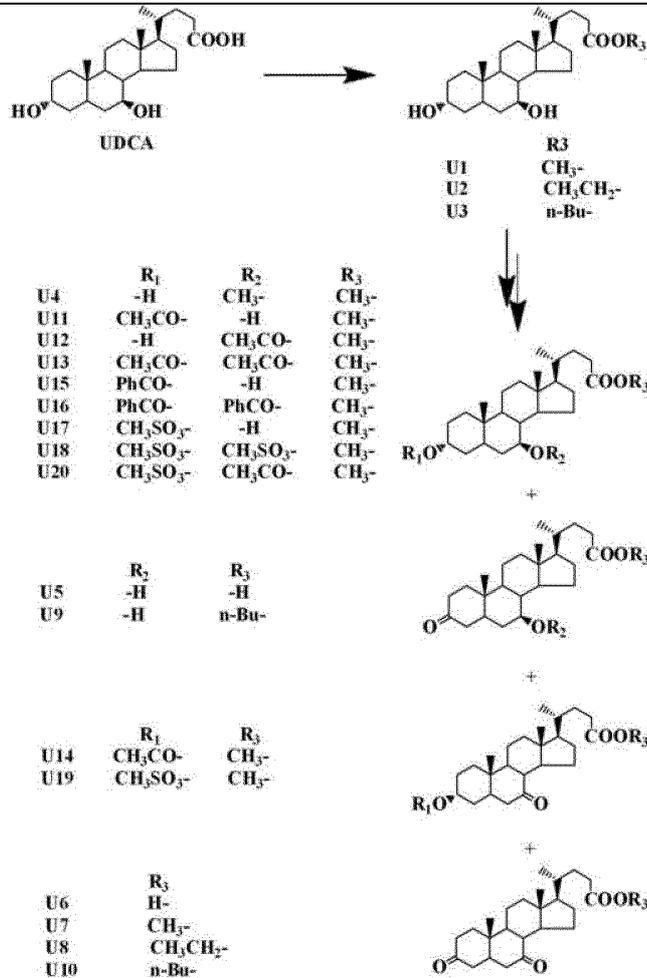
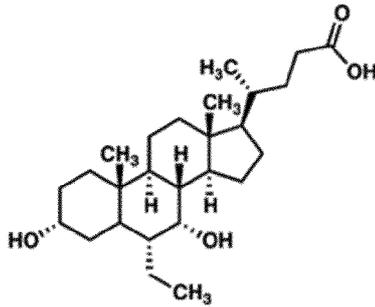
Таблица 3

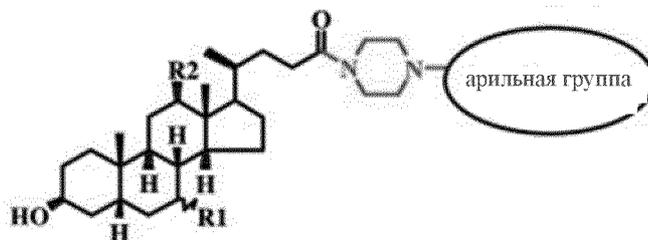
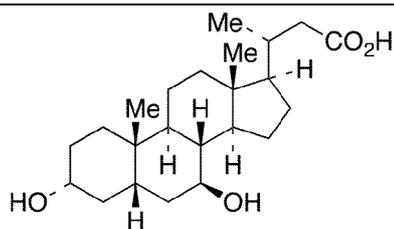
Производные или аналоги урсодезоксихолевой кислоты



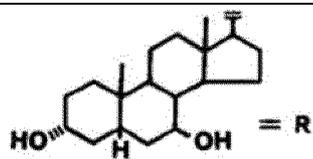
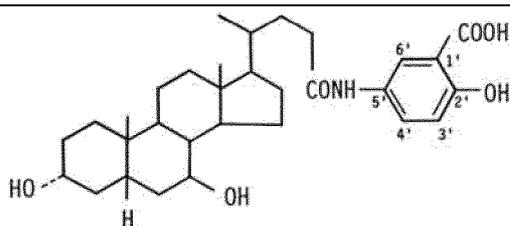
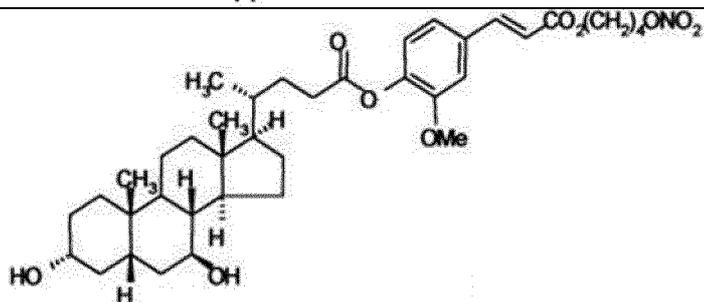
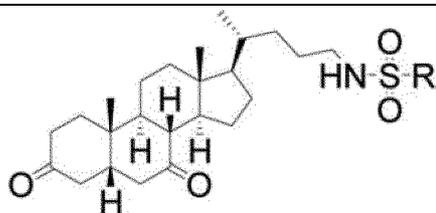


R_1 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила или галогена или сложного эфира

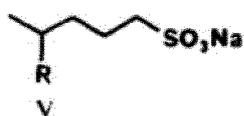


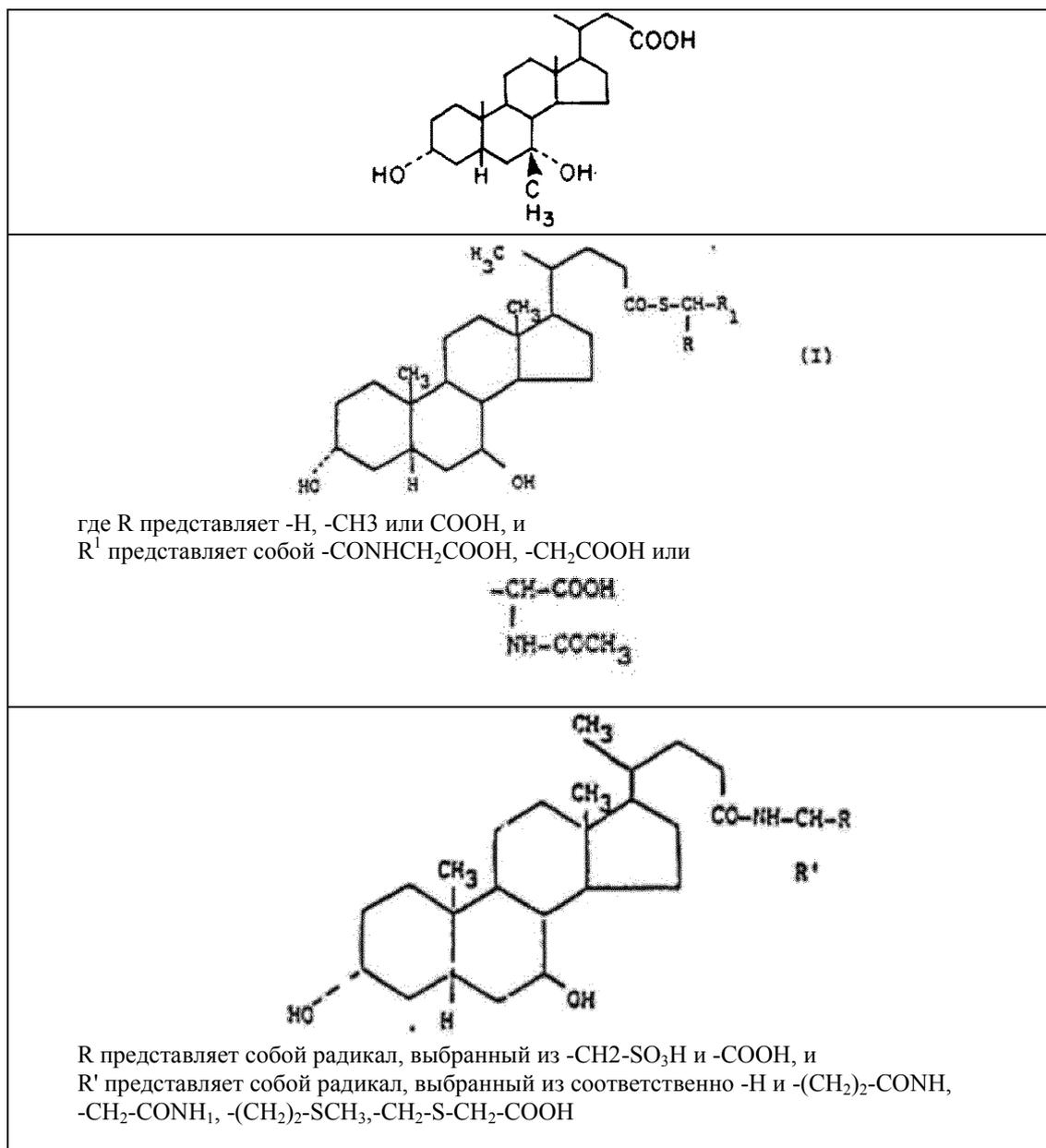


R1=αOH, R2=OH
 R1=βOH, R2=H
 R1=αOH, R2=H
 R1=H, R2=OH
 R1=H, R2=H



a: 7α b: 7β





Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U⁻ представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X⁺ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога, m=1, и n=1. Примеры производных или аналогов берберина перечислены в табл. 2. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U⁻ представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X⁺ представляет собой катионный фрагмент берберина, m=1, и n=1.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U⁻ представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X⁺ представляет собой катионный фрагмент метформина или его производного или аналога, m=1, и n=1.

Примеры производных или аналогов метформина перечислены в табл. 4. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U⁻ представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X⁺ представляет собой катионный фрагмент метформина, m=1, и n=1.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U⁻ представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X⁺ представляет собой катионный фрагмент карнитина или его производного или аналога, m=1, и n=1. Примеры производных или аналогов карнитина перечислены в табл. 5. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U⁻ представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X⁺ представляет собой катионный фрагмент карнитина, m=1, и n=1.

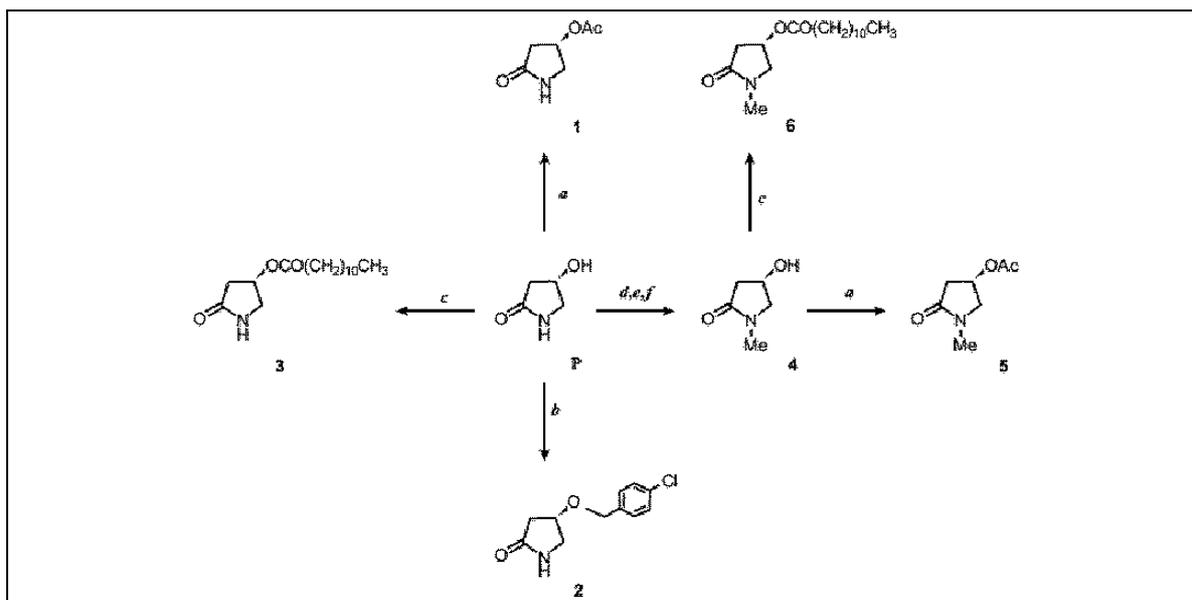
Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U⁻ представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X⁺ представляет собой катионный фрагмент коптизина или его производного или аналога, m=1, и n=1. Согласно конкретным предпочтительным вариантам

роарил;
<p> $R' = -H, -Ph, \text{замещенный } -Ph$ $R = -Ph, \text{содержащий в качестве заместителя } R_1$ $R_1 = C_1-C_6\text{-алкил, } C_1-C_4\text{-алкил, фторированный алкил, ацил, сложный эфир, арил, галоген, } NO_2, NH_2, -H, -OR_2, -SR_2$ $R_2 = C_1-C_6\text{-алкил, } C_1-C_4\text{-фторированный алкил, ацил}$ </p>

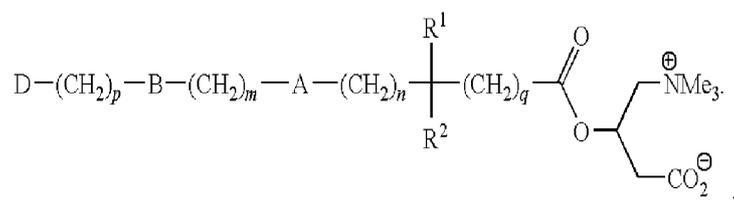
Таблица 5

Производные или аналоги L-карнитина

Аналог 2



Формула 1



где А выбран из группы, состоящей из одинарной связи, 'Of, или iCH2i;

m и n варьируют независимо и представляют собой целые числа от 1 до 15;

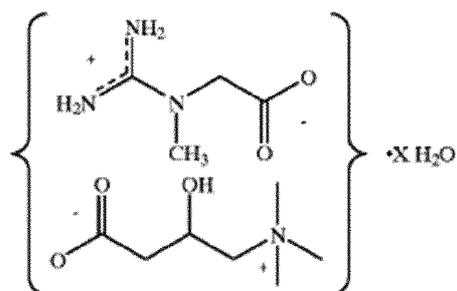
p и q варьируют независимо от 0 до 1;

В представляет собой iCR3R4;

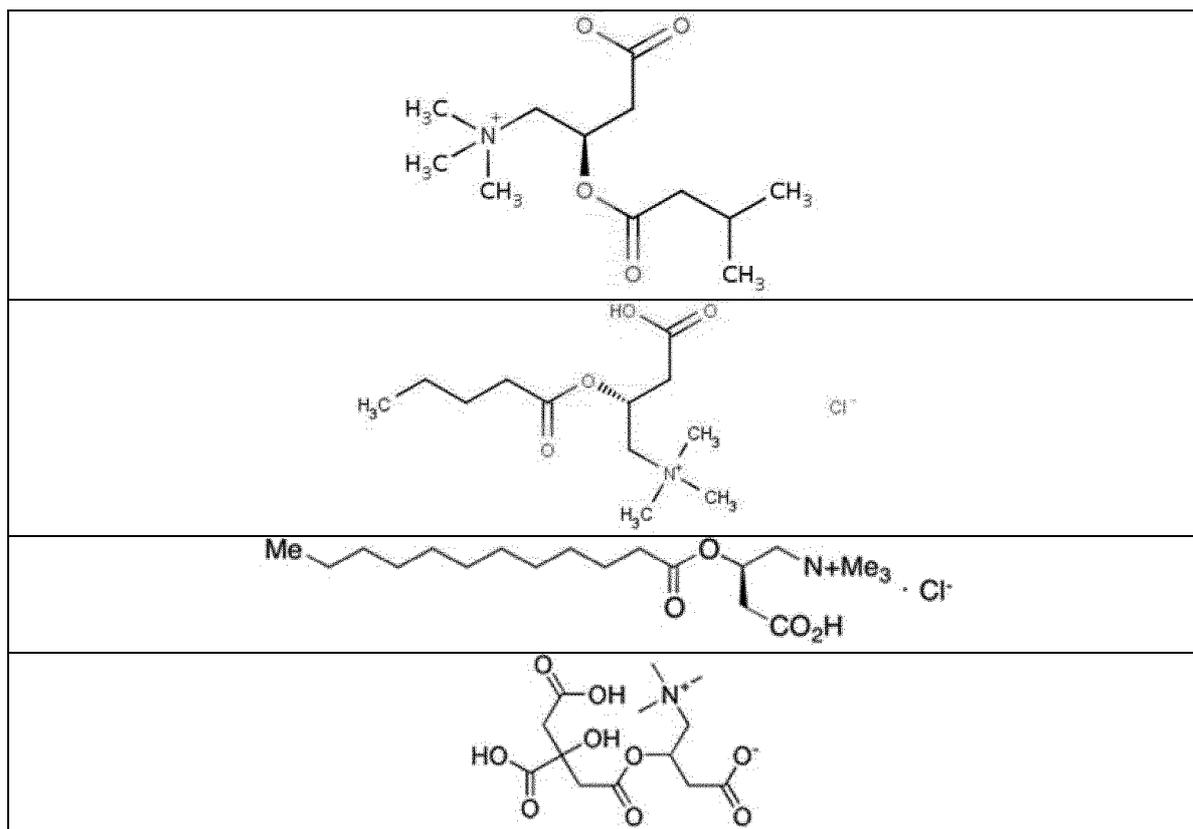
D выбран из группы, состоящей из iCO₂Rs, ADR6, ADCOR7, iSO₃R8, iSO₂NH₂, iOPO(OR₉)(OR₁₀), A)PO(OR₉)(NH₂), iOPO(OR₉)i

OiPO(OR₁₀)(OR₁₁), где R₁ - R₄ независимо выбраны из C₁-C₆-алкила; и

R₅ - R₁₁ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₂-C₆-алкенила, C₆-алкинила, C₅-C₁₀-арила, содержащего или не содержащего в качестве заместителя C₁-C₆-алкил, гидроксил, C₁-C₆-алкоксил, 1,3-диоксоланил, циано, галоген, нитро, тригалогеналкил, карбоксил, C₁-C₆-ацил, C₁-C₆-гидроксиалкил, amino, C₁-C₆-алкиламино, C₁-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-ациламино, C₁-C₆-алкоксилкарбонил; C₅-C₆-арилкила, содержащего или не содержащего в качестве заместителя C₁-C₆-алкил, гидроксил, C₁-C₆-алкоксил, 1,3-диоксоланил, циано, галоген, тригалогеналкил, карбоксил, C₁-C₆-ацил, C₁-C₆-гидроксиалкил, amino, C₁-C₆-алкиламино, C₁-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-алкоксилкарбонил; C₁-C₆-карбоксиалкила; C₁-C₆-ациламино; C₁-C₆-сульфонатоалкила; C₁-C₆-сульфамилалкила и C₁-C₆-фосфонатоалкила.



где X представляет собой целое число, составляющее между примерно 0 и 5



Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей соль присоединения кислоты-основания, имеющую следующую формулу:



где

(a) U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты или ее производного или аналога;

(b) X^+ представляет собой катионный фрагмент фармацевтически активного органического основания; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом, в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), холестатических заболеваний печени, заболевания печени "трансплантат против хозяина", хронических вирусных заболеваний печени, алкогольных заболеваний печени, метаболических заболеваний или расстройств, таких как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, диабетическая дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, ожирение, или связанных с ними заболеваний или расстройств у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, фармацевтическая композиция согласно изобретению используется для лечения, предотвращения или ослабления неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, фармацевтическая композиция согласно изобретению используется для лечения, предотвращения или ослабления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, фармацевтическая композиция согласно изобретению используется для лечения, предотвращения или ослабления жирового гепатоза. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, фармацевтическая композиция согласно изобретению используется для лечения, предотвращения или ослабления заболевания или расстройства, выбранного из холестатических заболеваний печени, заболевания печени "трансплантат против хозяина", хронических вирусных заболеваний печени, алкогольных заболеваний печени, метаболических заболеваний или расстройств, таких как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, диабетическая дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия или ожирение. В контексте фармацевтической композиции согласно изобретению, U^- может представлять собой анионный фрагмент любого подходящего производного или аналога урсодезоксихолевой кислоты, например, выбранного из табл. 3. X^+ может представлять собой катионный фрагмент любых подходящих фармацевтически активных органических оснований. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения

брения, фармацевтически активное органическое основание может быть выбрано, например из группы, состоящей из берберина, метформина, карнитина, коптизина, пальматина и ятроноррина. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, X^+ также может представлять собой катионный фрагмент других органических оснований, общепризнанных фармацевтически активными для лечения одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), холестагических заболеваний печени или заболевания печени "трансплантат против хозяина", хронических вирусных заболеваний печени, алкогольных заболеваний печени, метаболических заболеваний или расстройств, таких как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, диабетическая дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, ожирение, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека. В контексте фармацевтической композиции согласно изобретению, согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов берберина перечислены в табл. 2. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент метформина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов метформина перечислены в табл. 4. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент метформина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент коптизина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент пальматина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент ятроноррина, $m=1$, и $n=1$.

В контексте фармацевтической композиции согласно изобретению, в соответствии с конкретными предпочтительными вариантами реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов берберина перечислены в табл. 2. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент метформина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов метформина перечислены в табл. 4. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент метформина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент коптизина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент пальматина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент ятроноррина, $m=1$, и $n=1$.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, фармацевтическая композиция дополнительно содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из витамина E, омега-3-жирных кислот, S-аденозилметионина, N-ацетилцистеина, силимарина, полиенилфосфатидилхолина, ресфератрола или витамина D.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или расстройства. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей соль присоединения кислоты-основания, имеющую следующую формулу:



где

(a) U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты или ее производного или аналога;

(b) X^+ представляет собой катионный фрагмент фармацевтически активного органического основания; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом,

чтобы получилась соль с нейтральным зарядом, в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), холестатических заболеваний печени, заболевания печени "трансплантат против хозяина", хронических вирусных заболеваний печени, алкогольных заболеваний печени, метаболических заболеваний или расстройств, таких как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, диабетическая дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, ожирение, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, способ представляет собой способ лечения, предотвращения или ослабления неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, способ представляет собой способ лечения, предотвращения или ослабления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, способ представляет собой способ лечения, предотвращения или ослабления заболевания или расстройства, выбранного из холестатических заболеваний печени, заболевания печени "трансплантат против хозяина", хронических вирусных заболеваний печени, алкогольных заболеваний печени, метаболических заболеваний или расстройств, таких как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, диабетическая дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, ожирение, или связанного заболевания или расстройства.

В контексте способа согласно изобретению, U^- может представлять собой анионный фрагмент любого подходящего производного или аналога урсодезоксихолевой кислоты, например, выбранного из табл. 3. X^+ может представлять собой катионный фрагмент любых подходящих фармацевтически активных органических оснований. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, фармацевтически активное органическое основание может быть выбрано, например, из группы, состоящей из берберина, метформина, карнитина и коптизина, пальматина, и ятморризина. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, X^+ также может представлять собой катионный фрагмент других органических оснований, общепризнанных фармацевтически активными для лечения одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), холестатических заболеваний печени, заболевания печени "трансплантат против хозяина", хронических вирусных заболеваний печени, алкогольных заболеваний печени, метаболических заболеваний или расстройств, таких как нарушения метаболизма, предшествующие диабету, диабет, диабетическая дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, ожирение, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека. В контексте способа согласно изобретению, согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов берберина перечислены в табл. 2. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент метформина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов метформина перечислены в табл. 4. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент метформина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент карнитина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов карнитина перечислены в табл. 5. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент карнитина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент коптизина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент пальматина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент ятморризина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, фармацевтическая композиция дополнительно содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из витамина E, омега-3-жирных кислот, S-аденозилметионина, N-ацетилцистеина, силимарина, полиенилфосфатидилхолина, ресфератрола или витамина D. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения,

бретения, лечение, ослабление, или предотвращение заболевания или расстройства обеспечивается путем нормализации уровня печеночных ферментов у субъекта.

В контексте способа согласно изобретению, согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихоловой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов берберина перечислены в табл. 2. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихоловой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихоловой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент метформина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов метформина перечислены в табл. 4. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихоловой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент метформина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихоловой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент карнитина или его производного или аналога, $m=1$, и $n=1$. Примеры производных или аналогов карнитина перечислены в табл. 5. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихоловой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент карнитина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихоловой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент коптизина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихоловой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент пальматина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, U^- представляет собой анионный фрагмент обетихоловой кислоты, X^+ представляет собой катионный фрагмент ятронорризина, $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, фармацевтическая композиция дополнительно содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из витамина E, омега-3-жирных кислот, S-аденозилметионина, N-ацетилцистеина, силимарина, полиенилфосфатидилхолина, ресфератрола или витамина D. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации изобретения, лечение, ослабление или предотвращение заболевания или расстройства обеспечивается путем нормализации уровня печеночных ферментов у субъекта.

Соли берберина или их производные

В настоящем изобретении также предложены соли берберина и органических кислот, их фармацевтические композиции, а также способы их применения для лечения различных заболеваний или расстройств.

Соли берберина включают соли с органическими кислотами, такими как R-(+)- α -липовая кислота, гидроксиллимонная кислота, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, урсоловая кислота, коросолиевая кислота, коричная кислота, холевая кислота, обетихоловая кислота, урсодезоксихолевая кислота, олеаноловая кислота, салициловая кислота, бетулиновая кислота, хлорогеновая кислота, кофеиновая кислота, бассиевая кислота, ацетил-L-карнитин, S-аллилцистеинсульфоксид, S-метилцистеинсульфоксид, пантотеновая кислота, аскорбиновая кислота, ретиноевая кислота, никотиновая кислота и биотин.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к соли присоединения кислоты-основания по существу в чистом виде, имеющей следующую формулу:



где

(a) B^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или производного или аналога;

(b) Y^- представляет собой анионный фрагмент фармацевтически активной органической кислоты; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом.

Согласно конкретным вариантам реализации соли присоединения кислоты-основания, производное или аналог берберина выбран из табл. 2.

Согласно конкретным вариантам реализации соли присоединения кислоты-основания, фармацевтически активные органические кислоты выбраны из группы, состоящей из R-(+)- α -липовой кислоты, гидроксиллимонной кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, докозапентаеновой кислоты, урсоловой кислоты, коросолиевой кислоты, коричной кислоты, холевой кислоты, обетихоловой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, олеаноловой кислоты, салициловой кислоты, бетулиновой кислоты, хлорогеновой кислоты, кофеиновой кислоты, бассиевой кислоты, ацетил-L-карнитина, S-аллилцистеинсульфоксида, S-метилцистеинсульфоксида, пантотеновой кислоты, аскорбиновой кислоты, ретиноевой кислоты, никотиновой кислоты, биотина и другой органической кислоты, общепризнанной специалистами в данной области техники фармацевтически активными для лечения одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, ате-

росклероза, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний печени, саркопении, мышечной атрофии, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент R-(+)- α -липоевой кислоты, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент гидроксиллимонной кислоты, и $m=1$, и $n=1$, или $m=2$, $n=1$, или $m=3$, $n=1$.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент ЭПК, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент ДГК, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент ДПК, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент урсоловой кислоты, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент коросолиевой кислоты, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент холевой кислоты, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент обетихолевой кислоты, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к фармацевтической композиции, содержащей количество соли присоединения кислоты-основания, имеющей следующую формулу:



где

(a) V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога;

(b) Y^- представляет собой анионный фрагмент фармацевтически активной органической кислоты; и

(c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом, эффективное для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний печени, саркопении, мышечной атрофии, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой метаболическое расстройство, которое выбрано из диабета, осложнения диабета, дислипидемии, диабетической дислипидемии, дислипидемии у пациентов с непереносимостью статинов, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, метаболических синдромов и нарушений метаболизма, предшествующих диабету. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, метаболическое расстройство представляет собой диабет 1 или 2 типа.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой рак. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, гепатоклеточной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, колоректального рака, лейкоза, множественной миеломы, меланомы и глиобластомы.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой сердечное заболевание.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой атеросклероз.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой саркопению.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой мышечную атрофию.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, заболевание или расстройство представляет собой мышечную атрофию, которая выбрана из атрофии скелетных мышц.

Согласно конкретным вариантам реализации фармацевтической композиции, производное или аналог берберина выбран из табл. 2.

Согласно конкретным вариантам реализации фармацевтической композиции, фармацевтически ак-

тивная органическая кислота выбрана из группы, состоящей из R-(+)- α -липовой кислоты, гидроксимонной кислоты, эйкозопентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, докозапентаеновой кислоты, урсоловой кислоты и коросолиевой кислоты, коричной кислоты, холевой кислоты, обетихолевой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, олеаноловой кислоты, салициловой кислоты, бетулиновой кислоты, хлорогеновой кислоты, кофеиновой кислоты, бассиевой кислоты, ацетил-L-карнитина, S-аллилцистеинсульфоксида, S-метилцистеинсульфоксида, пантотеновой кислоты, аскорбиновой кислоты, ретиноевой кислоты, никотиновой кислоты, биотина и другой органической кислоты, общепризнанной специалистами в данной области техники фармацевтически активными для лечения одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний печени, саркопении, мышечной атрофии, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и X^- представляет собой анионный фрагмент R-(+)- α -липовой кислоты, и $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и X^- представляет собой анионный фрагмент гидроксимонной кислоты, и $m=1$, и $n=1$, или $m=2$, $n=1$, или $m=3$, $n=1$. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и X^- представляет собой анионный фрагмент ЭПК, и $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и X^- представляет собой анионный фрагмент ДГК, и $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и X^- представляет собой анионный фрагмент ДПК, и $m=1$, и $n=1$. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и X^- представляет собой анионный фрагмент урсоловой кислоты, и $m=1$, и $n=1$.

Согласно другому аспекту, изобретение в целом относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или расстройства. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей количество соли присоединения кислоты-основания, имеющей следующую формулу:



где

(a) V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина или его производного или аналога;
 (b) Y^- представляет собой анионный фрагмент фармацевтически активной органической кислоты; и
 (c) m и n представляют собой целые числа, независимо выбранные из 1, 2, 3, 4, 5 и 6 таким образом, чтобы получилась соль с нейтральным зарядом, эффективное для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний печени, саркопении, мышечной атрофии, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, метаболическое расстройство выбрано из диабета, осложнения диабета, дислипидемии, диабетической дислипидемии, дислипидемии у пациентов с непереносимостью статинов, ожирения, метаболических синдромов, нарушений метаболизма, предшествующих диабету, жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, метаболическое расстройство представляет собой диабет 1 или 2 типа. Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, производное или аналог берберина выбран из табл. 2.

Согласно конкретным вариантам реализации изобретения, фармацевтически активная органическая кислота выбрана из группы, состоящей из R-(+)- α -липовой кислоты, гидроксимонной кислоты, эйкозопентаеновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, докозапентаеновой кислоты, урсоловой кислоты и коросолиевой кислоты, коричной кислоты, холевой кислоты, обетихолевой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, олеаноловой кислоты, салициловой кислоты, бетулиновой кислоты, хлорогеновой кислоты, кофеиновой кислоты, бассиевой кислоты, ацетил-L-карнитина, S-аллилцистеинсульфоксида, S-метилцистеинсульфоксида, пантотеновой кислоты, аскорбиновой кислоты, ретиноевой кислоты, никотиновой кислоты, биотина и другой органической кислоты, общепризнанной специалистами в данной области техники фармацевтически активной для лечения одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, сердечных заболеваний, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний печени, саркопении, мышечной атрофии, воспаления и рака, или связанного с ними заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека.

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент R-(+)- α -липовой кислоты, и $m=1$, и $n=1$, и субъект страдает диабетом и осложнением диабета.

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент гидроксиллимонной кислоты, и $m=1$, и $n=1$, или $m=2$, $n=1$, или $m=3$, $n=1$, и субъект страдает диабетом и ожирением.

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент ЭПК, и $m=1$, и $n=1$, и субъект страдает диабетом и дислипидемией или сердечными заболеваниями, атеросклерозом или нейродегенеративными заболеваниями.

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент ДГК, и $m=1$, и $n=1$, и субъект страдает диабетом и дислипидемией или сердечными заболеваниями, атеросклерозом или нейродегенеративными заболеваниями.

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент ДПК, и $m=1$, и $n=1$, и субъект страдает диабетом и дислипидемией или сердечными заболеваниями, атеросклерозом или нейродегенеративными заболеваниями.

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент урсоловой кислоты, и $m=1$, и $n=1$, и субъект страдает диабетом и саркопенией или мышечной атрофией.

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент коросолиевой кислоты, и $m=1$, и $n=1$, и субъект страдает диабетом и саркопенией или мышечной атрофией.

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент холевой кислоты, и $m=1$, и $n=1$, и субъект страдает дислипидемией, жировым гепатозом, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент обетихолевой кислоты, и $m=1$, и $n=1$, и субъект страдает дислипидемией, жировым гепатозом, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Согласно конкретным вариантам реализации способа, V^+ представляет собой катионный фрагмент берберина, и Y^- представляет собой анионный фрагмент урсодезоксихолевой кислоты, и $m=1$, и $n=1$, и субъект страдает дислипидемией, жировым гепатозом, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболического расстройства обеспечивается путем снижения уровня глюкозы в крови субъекта. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболического расстройства обеспечивается путем снижения общего уровня холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (холестерина ЛПНП), повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (холестерина ЛПВП) у субъекта. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболического расстройства обеспечивается путем нормализации уровня ферментов печени у субъекта. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболического расстройства обеспечивается путем нормализации уровня липидов печени у субъекта. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболического расстройства обеспечивается путем изменения инсулинового сигнального пути с обеспечением снижения уровня глюкозы. Согласно конкретным предпочтительным вариантам реализации способа, лечение, ослабление или предотвращение метаболического расстройства обеспечивается путем регуляции множества метаболических путей, например, повышения секреции инсулина, улучшения чувствительности к инсулину, снижения глюконеогенеза в печени, снижения всасывания глюкозы, ослабления дислипидемии, противовоспалительного действия для достижения желаемых фармакологических эффектов.

Следующие далее примеры приведены в качестве иллюстрации практического осуществления изобретения и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

Примеры

Пример 1. Эффективность комбинации берберина и эпкозапентаеновой кислоты (ЭПК), докозагексаеновой кислоты (ДГК); или берберина и урсоловой кислоты (УК) на мышинной модели диабета, вызванного диетой с высоким содержанием жиров/стрептозоцином.

В данном примере описано исследование эффективности *in vivo* комбинации, описанной в настоящем изобретении, на мышинной модели диабета, вызванного диетой с высоким содержанием жиров (ДВСЖ) и стрептозоцином (СТЗ).

Шестидесять самцов мышей линии NIH четырехнедельного возраста приобретали у компании Guangzhou Institute of Laboratory Animal. После акклиматизации в течение недели отбирали пять мышей в качестве нормальной контрольной группы (группа 1), оставшимся 55 мышам вводили однократно СТЗ в дозе 40 мг/кг и обеспечивали ДВСЖ (40% калорий составляют жиры) в течение 7 дней для установления животной модели диабета, сходной с патофизиологией диабета 2 типа у человека. Мышам контроль-

ной группы нормы не вводили СТЗ и обеспечивали нормальный кормовой рацион.

Из 55 мышей, стимулированных СТЗ и ДВСЖ, выбирали сорок животных, у которых на седьмой день после введения СТЗ уровень глюкозы в крови натощак составлял более 12,0 ммоль/л, и распределяли случайным образом на 4 группы (n=10 на группу).

Группа 2: контроль носителя (нормальный солевой раствор).

Группа 3: положительный контроль (метформин, 300 мг/кг).

Группа 4: комбинация берберина (150 мг/кг) и УК (150 мг/кг).

Группа 5: комбинация берберина (150 мг/кг), ЭПК (75 мг/кг) и ДГК (75 мг/кг).

Мышей из групп 2-5 лечили соответствующими исследуемыми изделиями, указанными выше, один раз в день путем внутрижелудочного кормления. ДВСЖ поддерживали на протяжении всего лечения продолжительностью 28 дней. Мыши из группы нормы (группа 1) получали нормальный солевой раствор путем внутрижелудочного кормления. На протяжении всего исследования измеряли уровень глюкозы в крови натощак, общий уровень холестерина (ОХ) и уровень триглицеридов (ТГ), потребление пищи, потребление воды и массу тела.

На 28 день лечения проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) у животных, голодавших в течение 12 ч. Для проведения ПТТГ после измерения исходной концентрации глюкозы (T=-30 мин) мышам проводили пероральную глюкозную нагрузку в концентрации 2,5 г/кг и определяли уровень глюкозы с помощью глюкометра (ACCU-CHEK Active, Roche) через 0, 30, 60 и 120 мин.

После ПТТГ собирали образцы крови для измерения уровня глюкозы, ОХ и ТГ в крови. Мышей умерщвляли и поджелудочную железу, печень, почки и жировую ткань собирали для гистопатологического анализа.

Результаты эксперимента перечислены в табл. 6 и табл. 7.

Таблица 6

Средняя масса тела, потребление пищи и воды в различных лечебных группах*

Группа		Масса тела (г)		Потребление пищи (г)		Потребление воды (мл)		
		0 день	27 день	3 день	27 день	3 день	6 день	27 день
№ 1	Норма	27,80±1,45 (n=5)	34,20±2,84 (n=5)	3,69 (n=5)	4,88 (n=5)	7,60 (n=5)	8,40 (n=5)	7,20 (n=5)
№ 2	Контроль носителя	27,20±1,47 (n=10)	34,70±3,32 (n=10)	7,46 (n=10)	13,78 (n=10)	19,20 (n=10)	24,40 (n=10)	32,00 (n=10)
№ 3	Метформин	26,30±2,54 (n=10)	36,99±3,90 (n=10)	8,66 (n=10)	9,37 (n=10)	19,40 (n=10)	23,60 (n=10)	34,40 (n=10)
№ 4	Берберин+ УК	26,20±1,77 (n=10)	26,13±2,95 (n=8) ^{a,b}	9,08 (n=10)	6,59 (n=8) ^e	19,40 (n=10)	19,00 (n=10)	13,25 (n=8) ^{a,b}
№ 5	Берберин+ ЭПК/ДГК	25,90±2,04 (n=10)	29,76±4,89 (n=10) ^{c,d}	8,35 (n=10)	5,79 (n=10) ^f	19,40 (n=10)	20,00 (n=10)	14,20 (n=10) ^{c,d}

*1) Массу тела измеряли на 0 и 27 день (за день до умерщвления) для минимизации различий, вызванных 12-часовым голоданием

2) Потребление пищи и потребление воды измеряли два раза в неделю на протяжении всего исследования, в таблице представлены репрезентативные данные

3) Двое животных из группы 4 погибли за время всего исследования. Результаты вскрытия указали на неправильное обращение при введении дозы путем внутрижелудочного кормления

^{a,b} значительное различие между Г4 и Г2, Г3 (p<0,001)

^{c,d} значительное различие между Г5 и Г2, Г3 (p<0,01)

^e значительное различие между Г4 и Г2 (p<0,05)

^f значительное различие между Г5 и Г2 (p<0,01)

Средние значения уровня глюкозы натощак, общего уровня холестерина и уровня триглицеридов в крови в различных лечебных группах

Группа		Уровень глюкозы в крови натощак (ммоль/л)		Общий уровень холестерина (мг/дл)		Уровень триглицеридов (ммоль/л)	
		0 день	28 день	0 день	28 день	0 день	28 день
№ 1	Норма	11,59± 1,12 (n=5)	3,84±0, 26 (n=5)	222,93± 16,17 (n=5)	234,63± 57,65 (n=5)	1,02± 0,31 (n=5)	1,94± 0,33 (n=5)
№ 2	Контроль носителя	24,74± 8,47 (n=10)	24,58± 6,01 (n=10)	303,90± 65,51 (n=10)	335,49± 103,95 (n=10)	2,16± 0,78 (n=10)	4,99± 6,01 (n=10)
№ 3	Метформин	24,08± 5,44 (n=10)	21,66± 4,71 (n=10)	297,96± 67,09 (n=10)	436,99± 159,73 (n=10)	2,40± 1,03 (n=10)	6,06± 6,71 (n=10)
№ 4	Берберин+ УК	23,78± 8,56 (n=10)	14,70± 7,22 (n=8)^a	327,52± 55,60 (n=10)	264,30± 81,49 (n=8)^b	2,15± 0,87 (n=10)	2,87± 1,28 (n=8)^d
№ 5	Берберин+ ЭПК/ДГК	24,36± 7,43 (n=10)	18,20± 8,71 (n=10)	303,07± 47,27 (n=10)	242,39± 53,82 (n=10)^c	2,56± 1,01 (n=10)	4,16± 3,66 (n=10)

^a значительное различие между Г4 и Г2 (p<0,01)

^{b,c} значительное различие между Г4, Г5 и Г3 (p< 0,001)

^d значительное различие между Г4 и Г3 (p<0,05)

Указанные результаты показали, что комбинации берберина и ЭПК/ДГК и берберина и УК эффективно снижали симптомы диабета на мышинной модели диабета, вызванного ДВСЖ/СТЗ. При этом метформин (пероральное лекарственное средство против диабета, которое используется в качестве терапии первой линии при диабете 2 типа) не показал очевидной эффективности в данном исследовании, несмотря на его использование в рекомендуемой терапевтической дозе. Дополнительные исследования проводятся для подтверждения наблюдений данного исследования.

Пример 2. Синергические эффекты комбинации берберина и гидроксимионной кислоты на мышинной модели ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров.

В данном примере описано исследование эффективности *in vivo* комбинации, описанной в настоящем изобретении, на мышинной модели ожирения, вызванного диетой с высоким содержанием жиров (ДВСЖ).

Пятьдесят самцов мышей линии NIH 4-недельного возраста были приобретены из компании Guangzhou Institute of Laboratory Animal. После акклиматизации в течение недели восемь мышей отбирали в качестве нормального контроля; остальным 42 мышам обеспечивали ДВСЖ (40% калорий составляют жиры) в течение 14 дней для установления мышинной модели ожирения, вызванного ДВСЖ, сходной с патофизиологией метаболического синдрома у человека. Нормальные контрольные мыши получали нормальный кормовой рацион. Из сорока двух мышей, получавших ДВСЖ в течение 14 дней, выбирали тридцать два животных с массой тела, превышающей на 15-20% массу тела нормальных контрольных мышей, и распределяли случайным образом на 4 группы (n=8 на группу).

Группа 1: контроль носителя (1% раствор карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ)).

Группа 2: берберин (50 мг/кг в 1% растворе КМЦ).

Группа 3: гидроксимионная кислота (50 мг/кг в 1% растворе КМЦ).

Группа 4: комбинация (берберин (50 мг/кг) и гидроксимионная кислота (50 мг/кг) в 1% растворе КМЦ).

Мышей из групп 1-4 лечили соответствующими исследуемыми изделиями, указанными выше, один раз в день путем внутрижелудочного кормления. ДВСЖ поддерживали на протяжении всего лечения продолжительностью 28 дней. Уровень глюкозы в крови (натощак и не натощак), общий уровень холестерина (ОХ) и уровень триглицеридов (ТГ), потребление пищи, потребление воды и массу тела измеряли на протяжении всего исследования.

На 28 день лечения проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) у животных, голодавших в течение 12 ч. Для проведения ПТТГ после измерения исходной концентрации глюкозы (T=30 мин) мышам проводили пероральную глюкозную нагрузку в концентрации 2,5 г/кг и значения уровня глюкозы определяли с помощью глюкометра (ACCU-CHEK Active, Roche) через 0, 30, 60 и 120 мин.

После ПТТГ собирали образцы крови для измерения уровня глюкозы, ОХ и ТГ в крови. Мышей умерщвляли и собирали поджелудочную железу, печень, почки и жировую ткань для гистопатологического анализа.

Исследование проводили в течение 15 дней, промежуточные результаты эксперимента представлены на фиг. 1-4.

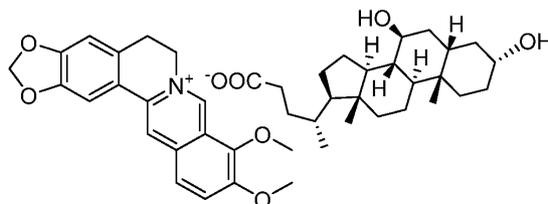
Указанные результаты показали тенденцию синергического эффекта комбинации берберина и гидроксимионной кислоты. В частности, для берберина (группа 2) и гидроксимионной кислоты (группа 3) при их использовании по отдельности в дозе 50 мг/кг не наблюдалось каких-либо фармакологических эффектов по сравнению с группой контроля носителя (группа 1); однако при их совместном использовании (группа 4) наблюдалось снижение прироста массы тела и нормализация уровня глюкозы в крови.

Дополнительные данные будут получены при завершении исследования.

Пример 3. Синтез и анализ соли, представляющей собой урсодезоксихолат метформина.

5 ммоль гидрохлорида метформина растворяли в водном растворе NaOH и реакции позволяли протекать при комнатной температуре до получения прозрачного бесцветного раствора. Растворитель выпаривали с получением порошка белого цвета. Белый порошок добавляли в абсолютный этанол и полученную суспензию затем фильтровали для удаления белого осадка (NaCl). Фильтрат выпаривали с помощью роторного испарителя и затем сушили в вакууме с получением белого порошка Met-OH. Met-OH растворяли в абсолютном спирте и подвергали реакции с УДХК при комнатной температуре с получением прозрачного раствора светло-желтого цвета. Раствор выпаривали с помощью роторного испарителя и осадок сушили в вакууме (при комнатной температуре). Полученный белый порошок затем охарактеризовывали с помощью ^1H ЯМР и ИК-спектров (фиг. 5-6), которые показали образование соли урсодезоксихолата метформина со стехиометрическим отношением Met:УДХК, составляющим 1:1.

Пример 4. Синтез и анализ соли, представляющей собой урсодезоксихолат берберина.



Урсодезоксихолат берберина

ББР-Cl (1,0 экв.) растворяли в горячей дистиллированной воде, затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Одновременно растворяли урсодезоксихолевую кислоту (0,9-1,5 экв.) в безводном этаноле. В полученный этаноловый раствор урсодезоксихолевой кислоты добавляли по каплям водный раствор NaCO_3 (0,9-1,5 экв.). Затем полученную реакцию смесь перемешивали в течение 15-45 мин и получали раствор натриевой соли урсодезоксихолевой кислоты.

Раствор ББР-Cl добавляли по каплям к описанному выше раствору натриевой соли урсодезоксихолевой кислоты при температуре 60-80°C. Смеси позволяли перемешиваться при той же температуре в течение 2 ч и затем указанную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество фильтровали и влажный отфильтрованный осадок собирали и сушили в вакууме при температуре ниже 40°C с получением неочищенного урсодезоксихолата берберина.

Неочищенный урсодезоксихолат берберина очищали посредством кристаллизации с этанолом и этилацетатом. Смеси позволяли перемешиваться в течение 7-8 ч и затем центрифугировали для удаления растворителя и сбора порошка желтого цвета. Желтый порошок снова промывали этилацетатом и повторяли дважды описанные выше процедуры. Полученный в результате желтый порошок сушили в вакууме при температуре 40°C с получением очищенного урсодезоксихолата берберина.

Полученный желтый порошок затем охарактеризовывали с помощью ^1H -ЯМР, ИК-спектров и МС (фиг. 7-12). По результатам ^1H -ЯМР (фиг. 7-8) и ИК-спектров (фиг. 9-10) наблюдали четкие различия между простой смесью берберина и УДХК (1:1) и урсодезоксихолатом берберина, указывающие на образование соли урсодезоксихолата берберина со стехиометрическим соотношением ББР:УДХК, составляющим 1:1. Масс-спектрометрический анализ (фиг. 11-12) показал, что определенная с помощью МС в режиме регистрации отрицательных ионов молекулярная масса УДХК $[\text{M-H}]^-$ составляла 391,28; определенная с помощью МС в режиме регистрации положительных ионов молекулярная масса ББР $^+$ составляла 336,14.

Альтернативный метод синтеза основан на высокой растворимости урсодезоксихолата берберина в этаноле, сопряженной с растворимостью ББР в MeOH и растворимостью УДХК натрия в EtOH.

Например.

- 1) Растворяют ББР (1,5 экв.) в MeOH при комнатной температуре. (Раствор А).
- 2) Растворяют УДХК (0,9 - 1,5 экв.) в EtOH при комнатной температуре, добавляют раствор этоксида натрия (Раствор В).
- 3) Добавляют Раствор А к Раствору В при комнатной температуре и перемешивают в течение 2-5 ч.

Удаляют NaCl путем вакуум-фильтрации и концентрируют фильтрат ($T < 40^{\circ}\text{C}$).

4) Очищают неочищенный урсодезоксихолат берберина путем растворения неочищенного продукта в EtOH (или другом подходящем растворителе) и удаляют остаточный NaCl посредством фильтрации. Альтернативно, можно очищать неочищенный продукт путем кристаллизации из подходящего растворителя.

Пример 5. Эффективность урсодезоксихолата берберина (УДХКБ) на мышинной модели неалкогольной жировой болезни печени, вызванной диетой с высоким содержанием жиров.

В данном примере описано исследование эффективности *in vivo* УДХКБ, описанного согласно настоящему изобретению, на мышинной модели неалкогольной жировой болезни печени, вызванной диетой с высоким содержанием жиров (ДВСЖ). 91 самца мышей линии NIH 4-недельного возраста получали из компании Vital River Laboratories (Пекин, Китай). После акклиматизации в течение недели 13 мышей выбирали в качестве контрольной группы (группа 1, Г1), которая получала нормальный кормовой рацион. Остальным 78 мышам обеспечивали ДВСЖ (40% калорий составляли жиры) в течение 4 недель для установления животной модели, сходной с патофизиологией неалкогольной жировой болезни печени у человека.

Через 4 недели стимуляции с помощью диеты с высоким содержанием жиров 78 мышей разделяли на 6 групп в соответствии с массой тела ($n=13$ на группу).

Группа 2, Г2: группа контроля носителя (0,5% раствор СМС-Na).

Группа 3, Г3: группа, получавшая низкую дозу УДХКБ (30 мг/кг).

Группа 4, Г4: группа, получавшая среднюю дозу УДХКБ (100 мг/кг).

Группа 5, Г5: группа, получавшая высокую дозу УДХКБ (300 мг/кг).

Группа 6, Г6: группа контроля ББР (берберина HCl, 150 мг/кг).

Группа 7, Г7: группа контроля УДХК (урсодезоксихолевая кислота, 150 мг/кг).

Мышам из групп 2-7 вводили соответствующие исследуемые изделия, указанные выше, один раз в день путем внутрижелудочного кормления. ДВСЖ поддерживали на протяжении всего лечения в течение 6 недель. Нормальным мышам (Г1) вводили носитель (0,5% раствор КМЦ-Na) посредством внутрижелудочного кормления. В конце эксперимента измеряли следующие биохимические параметры и проводили следующие тесты.

- Масса тела, относительная масса печени
- Общий уровень холестерина (ОХ) и уровень триглицеридов (ТГ), уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (холестерин ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (холестерин ЛПНП)
- Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ)
- Активность супероксиддисмутазы (СОД) и уровень малондиальдегида (МДА)
- Пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ)
- Гистопатологическая оценка печени (окрашивание красителем Sultan III)

Через 6 недель лечения у каждого животного, голодавшего в течение 12 ч, собирали кровь путем ретроорбитального кровопускания. Хирургическим путем извлекали печень для проведения гистопатологического анализа после взвешивания. Затем выделяли сыворотку для определения ОХ, ТГ, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, АЛТ, АСТ, СОД и МДА.

За неделю до умерщвления (на 5 неделе лечения) проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) у животных, голодавших в течение 12 ч. Для ПТТГ всем мышам проводили пероральную глюкозную нагрузку в концентрации 2,0 г/кг и концентрацию глюкозы в крови определяли с помощью глюкометра (ACCU-CHEK Active, Roche) через 0, 30, 60, 90 и 120 мин.

Гистопатологическую оценку ткани печени проводили путем окрашивания красителем Sultan III после замораживания срезов.

Результаты эксперимента были представлены, как следует далее.

Таблица 8

Масса тела и биохимические параметры в различных группах						
Группа	Масса тела (г)	Относительная масса печени (%)	ОХ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	Холестерин ЛПНП (ммоль/л)
Г1	42,6±0,82	3,77±0,12	4,76±0,18	0,75±0,07	2,74±0,11	0,61±0,05
Г2	45,7±0,68**	4,41±0,15**	7,60±0,76**	2,03±0,19**	2,65±0,26	1,79±0,24**
Г3	40,3±1,18##	4,33±0,13	5,49±0,25#	1,18±0,20##	2,33±0,15	1,05±0,09##
Г4	41,7±1,59#	4,15±0,09	5,28±0,50#	0,92±0,06##	2,26±0,22	1,06±0,11#
Г5	41,5±1,16##	4,27±0,10	5,95±0,54	0,85±0,06##	2,48±0,15	1,03±0,22#
Г6	42,4±1,37#	4,26±0,12	5,97±0,47	1,00±0,08##	2,47±0,20	1,42±0,21
Г7	42,0±1,16#	4,77±0,26	4,77±0,70#	1,20±0,22#	2,13±0,33	1,37±0,26

Данные выражены как среднее ± стандартная ошибка среднего (n=7~13)

*p<0,05,

**p<0,01 для Г2 по сравнению с Г1

#p<0,05,

##p<0,01 для Г3, Г4, Г5, Г6 или Г7 по сравнению с Г2

Таблица 9

Функция печени в различных группах		
Группа	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)
Г1	32,7±2,88	154,6±10,01
Г2	37,4±7,28	250,4±36,73*
Г3	30,6±4,37	148,3±7,15#
Г4	29,0±3,95	140,2±16,32#
Г5	27,8±3,08	163,5±11,63#
Г6	37,1±4,08	198,7±18,93
Г7	30,6±5,73	162,86±29,42

Данные выражены как среднее ± стандартная ошибка среднего (n=7~13)

*p<0,05 для Г2 по сравнению с Г1

#p<0,05 для Г3, Г4 или Г5 по сравнению с Г2

Таблица 10

Коэффициент окислительного стресса в различных группах		
Группа	СОД (Ед/мл)	МДА (ммоль/л)
Г1	84,53±5,64	5,67±0,70
Г2	38,23±11,61**	24,11±6,50**
Г3	61,05±11,59	12,34±2,89
Г4	91,83±4,90##	8,02±1,08#
Г5	97,54±4,88##	7,78±1,66#
Г6	77,03±8,98#	9,30±2,14#
Г7	44,75±11,99	18,94±4,42

Данные выражены как среднее ± стандартная ошибка среднего (n=7~13)

**p<0,01 для Г2 по сравнению с Г1

#p<0,05, ##p<0,01 для Г4, Г5, или Г6 по сравнению с Г2

Указанные результаты показали, что ионное соединение урсодезоксихолат берберина приводил к дозозависимому снижению симптомов неалкогольной жировой болезни печени, вызванной ДВСЖ, на мышинной модели. При этом монотерапия с использованием берберина или урсодезоксихолевой кислоты, несмотря на их использование в стандартной рекомендованной терапевтической дозе, не являлась такой

эффективной, как урсодезоксихолат берберина. Также было отмечено, что на момент умерщвления у животных, получавших лечение урсодезоксихолатом берберина, не наблюдалось побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, тогда как у 50% животных в группе лечения берберинином наблюдались побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

Пример 6. Эффективность УДХКБ на модели жирового гепатоза, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, у золотистых хомячков.

В указанном примере описано исследование эффективности *in vivo* соли УДХКБ, описанной в настоящем изобретении, на модели жирового гепатоза, вызванного диетой с высоким содержанием жиров (ДВСЖ), у золотистых хомячков.

42 золотистых хомячков линии SPF с массой тела 90-100 г приобретали из компании Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. После акклиматизации в течение одной недели восемь хомячков выбирали в качестве нормальной контрольной группы (группа 1), которая получала нормальный кормовой рацион. Оставшимся 34 хомячкам обеспечивали ДВСЖ в течение двух недель для установления животной модели жирового гепатоза, сходной с патофизиологией неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у человека.

Из 34 хомячков, стимулированных ДВСЖ, на четырнадцатый день поддержания ДВСЖ выбирали 24 животных, у которых уровень ОХ составлял $17,96 \pm 1,70$ ммоль/л, и случайным образом распределяли на три группы (n=8 на группу):

Группа 2: модельный контроль (0,5% раствор траганта, 10 мл/кг);

Группа 3: низкая доза (УДХКБ, 50 мг/кг);

Группа 4: высокая доза (УДХКБ, 200 мг/кг).

Хомячков из групп 2-4 лечили соответствующими исследуемыми изделиями, указанными выше, один раз в день путем внутрижелудочного кормления. ДВСЖ поддерживали на протяжении всего периода введения в течение 7 недель. Нормальным хомячкам из группы 1 вводили 0,5% раствор траганта (10 мл/кг) путем внутрижелудочного кормления. Уровень липидов в сыворотке и уровень глюкозы в крови, показатель функции печени, потребление пищи и массу тела измеряли на протяжении всего исследования. После введения соединений в течение 7 недель хомячков умерщвляли и вскрывали для общей оценки и гистопатологического анализа ткани печени. Результаты эксперимента были представлены, как следует далее.

Потребление пищи и масса тела: не было выявлено значительных различий в потреблении пищи между модельной контрольной группой и группами, получавшими лечение лекарственными средствами ($P > 0,05$). Масса тела животных в группе, получавшей высокую дозу, значительно снижалась в первую неделю лечения ($P < 0,05$), при этом в оставшееся время лечения не наблюдалось значительных изменений ($P > 0,05$). В группе, получавшей низкую дозу, не наблюдалось значительных изменений массы тела ($P > 0,05$) на протяжении всего исследования.

Уровень липидов в сыворотке и уровень глюкозы в крови: в модельной контрольной группе уровень ОХ, ТГ, холестерина ЛПНП, значение ОХ/холестерин ЛПВП и индекс артериальной жесткости (ИАЖ) были значительно повышены по сравнению с нормальной контрольной группой ($P < 0,01$), также наблюдалось значительное компенсаторное повышение уровня холестерина ЛПВП ($P < 0,01$). При этом не было выявлено значительных различий в уровне глюкозы в крови между модельной контрольной группой и нормальной контрольной группой ($P > 0,05$). Уровень ОХ в обеих группах, получавших низкую и высокую дозу, был значительно снижен ($P < 0,01$) по сравнению с модельной контрольной группой, и интенсивность снижения в группе, получавшей высокую дозу, была выше по сравнению с группой, получавшей низкую дозу (табл. 11).

Таблица 11

Эффект УДХКБ на уровень ОХ в сыворотке у хомячков с гиперлипидемией (ммоль·л⁻¹, $\bar{X} \pm s$, n=8)

Группа	Доза	Уровень ОХ в сыворотке на 0 день	Лечебный период			
			1 неделя	3 неделя	5 неделя	7 неделя
Группа 1	10 мл·кг ⁻¹ , 0,5% раствор траганта	4,17±0,30	3,03±0,94	4,14±0,32	4,21±0,34	4,05±0,33
Группа 2	10 мл·кг ⁻¹ , 0,5% раствор траганта	17,56±2,59Δ	15,98±2,93Δ	14,21±4,56Δ	17,01±4,65Δ	21,74±6,44Δ
Группа 3	50 мг·кг ⁻¹ , УДХКБ	18,14±1,13	9,33±1,52**	7,58±2,01**	10,50±2,89**	9,78±2,58**
Группа 4	200 мг·кг ⁻¹ , УДХКБ	18,18±1,10	7,51±0,71**	6,75±1,00**	5,38±1,24**	4,95±0,84**

Замечание: По сравнению с нормальной контрольной группой:

$\Delta=P<0,05$,

$\Delta\Delta=P<0,01$;

по сравнению с модельной контрольной группой:

$*=P<0,05$,

$**=P<0,01$.

Уровень ТГ на 1 неделе в группе, получавшей низкую дозу, и уровень ТГ на 1 и 7 неделе в группе, получавшей высокую дозу, был значительно снижен ($P<0,01$) по сравнению с модельной контрольной группой, и интенсивность снижения в группе, получавшей высокую дозу, также была выше по сравнению с группой, получавшей низкую дозу (табл. 12).

Таблица 12

Эффект УДХКБ на уровень ТГ в сыворотке хомячков с гиперлипидемией (ммоль·л⁻¹, $\bar{X}\pm s$, n=8)

Группа	Доза	Уровень ТГ в сыворотке на 0 день	Лечебный период			
			1 неделя	3 неделя	5 неделя	7 неделя
Группа 1	10 мл·кг ⁻¹ , 0,5% раствор траганта	2,21±0,27	2,04±0,85	1,13±0,27	1,47±0,47	1,07±0,20
Группа 2	10 мл·кг ⁻¹ , 0,5% раствор траганта	5,87±1,38 $\Delta\Delta$	5,77±1,17 $\Delta\Delta$	2,74±0,94 Δ	3,98±1,35 $\Delta\Delta$	4,79±2,21 $\Delta\Delta$
Группа 3	50 мг·кг ⁻¹ УДХКБ	5,97±1,19	3,60±0,78**	2,98±1,31	4,51±3,10	3,88±1,21
Группа 4	200 мг·кг ⁻¹ УДХКБ	6,31±1,75	3,00±0,67**	2,68±1,09	3,04±1,68	1,90±0,66**

Замечание: По сравнению с нормальной контрольной группой:

$\Delta=P<0,05$,

$\Delta\Delta=P<0,01$;

по сравнению с модельной контрольной группой:

$*=P<0,05$,

$**=P<0,01$

Уровень холестерина ЛПНП в сыворотке, значение ОХ/холестерин ЛПВП и значение ИАЖ были значительно снижены ($P<0,01$) как в группе, получавшей высокую дозу, так и в группе, получавшей низкую дозу, по сравнению с модельной контрольной группой; уровень холестерина ЛПВП в группе, получавшей высокую дозу, был также значительно снижен ($P<0,01$). Более того, уровень холестерина ЛПНП в сыворотке, значение ОХ/холестерин ЛПВП и значение ИАЖ в группе, получавшей высокую дозу, после введения дозы в течение 7 недель были очень близки к указанным значениям в нормальной контрольной группе (фиг. 16).

Показатель функции печени: в модельной контрольной группе уровень АСТ и АЛТ в сыворотке был значительно повышен по сравнению с нормальной контрольной группой ($P<0,01$), и уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке также имел тенденцию к повышению ($P>0,05$). После введения дозы в течение 7 недель уровень АСТ был значительно снижен ($P<0,01$) в обеих группах, получавших лечение лекарственными средствами, по сравнению с модельной контрольной группой (фиг. 17). После введения дозы в течение 7 недель уровень АЛТ был значительно снижен ($P<0,01$) в обеих группах, получавших лечение лекарственными средствами, по сравнению с модельной контрольной группой (фиг. 18).

Общая оценка ткани печени, индекс печени и индекс жира: наблюдалось явное повышение объема печени у хомячков модельной контрольной группы, кроме того поверхность печени была маслянистой. Печень также имела аномальный серовато-желтый или серовато-белый цвет. Форма печени была округленной. Можно было наблюдать явное отложение липидов. Более того, относительная масса печени и индекс печени значительно повышались ($P<0,01$).

Как в группе, получавшей низкую дозу, так и в группе, получавшей высокую дозу, не наблюдалось значительного изменения массы тела по сравнению с модельной контрольной группой ($P>0,05$). Однако относительная масса печени в обеих группах, получавших лечение лекарственными средствами, значительно снижалась ($P<0,01$). Подробные результаты представлены на фиг. 19.

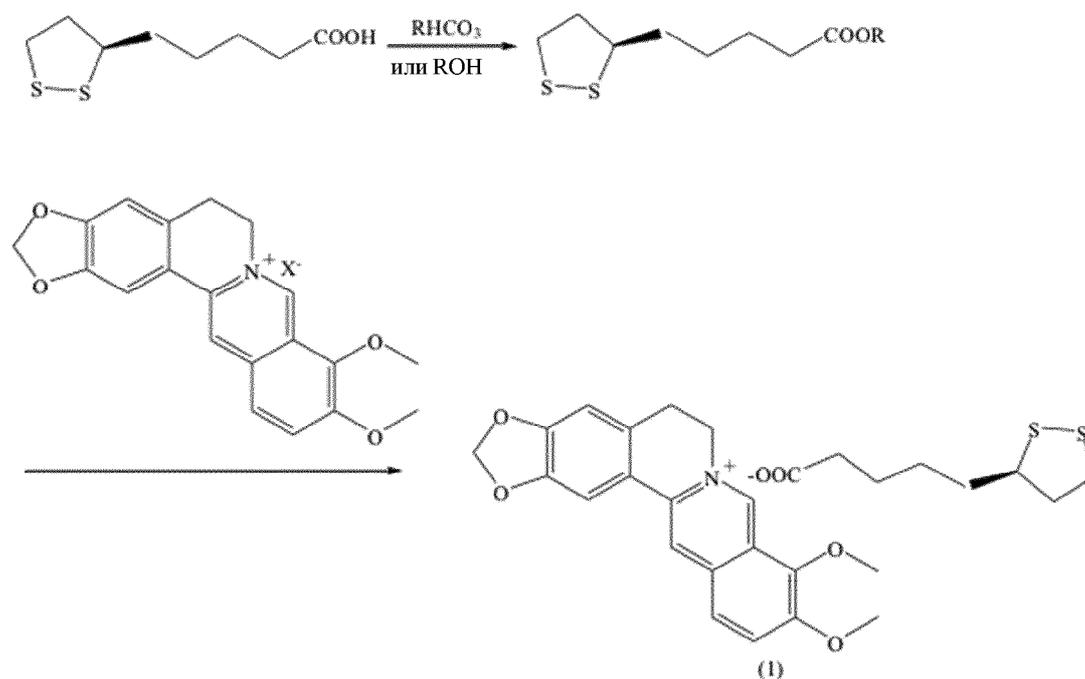
По сравнению с модельной контрольной группой цвет печени улучшался в обеих группах, полу-

жавших лечение лекарственными средствами. В частности, в группе, получавшей высокую дозу, печень имела красноватый цвет, сходный с цветом печени в нормальной контрольной группе. Подробные результаты представлены на фиг. 20. По результатам патологического исследования содержание ОХ и ТГ в печени, оценка по шкале воспаления ткани печени и область окрашивания масляным красным были значительно повышены в контрольной модельной группе по сравнению с нормальной контрольной группой ($P < 0,01$). Содержание ОХ и ТГ, оценка по шкале воспаления ткани печени и область, окрашиваемая масляным красным, были значительно снижены в обеих группах, получавших лечение лекарственным средством, по сравнению с модельной контрольной группой ($P < 0,01$). Подробные данные представлены на фиг. 21-22.

Приведенные выше результаты экспериментов указывают на то, что УДХКБ значительно снижал уровень ОХ, ТГ, холестерина ЛПНП в сыворотке и снижал отношение ОХ/холестерин ЛПВП и индекс артериальной жесткости (ИАЖ). Он снижал риск развития атеросклероза и значительно уменьшал жировые отложения и приводил к снижению воспаления в печени. Эффекты УДХКБ были относительно дозозависимым. УДХКБ может являться потенциальным кандидатом для применения в лечении или предотвращении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)/НАСГ и гиперлипидемии.

Пример 7. Схемы синтеза примеров солей берберина.

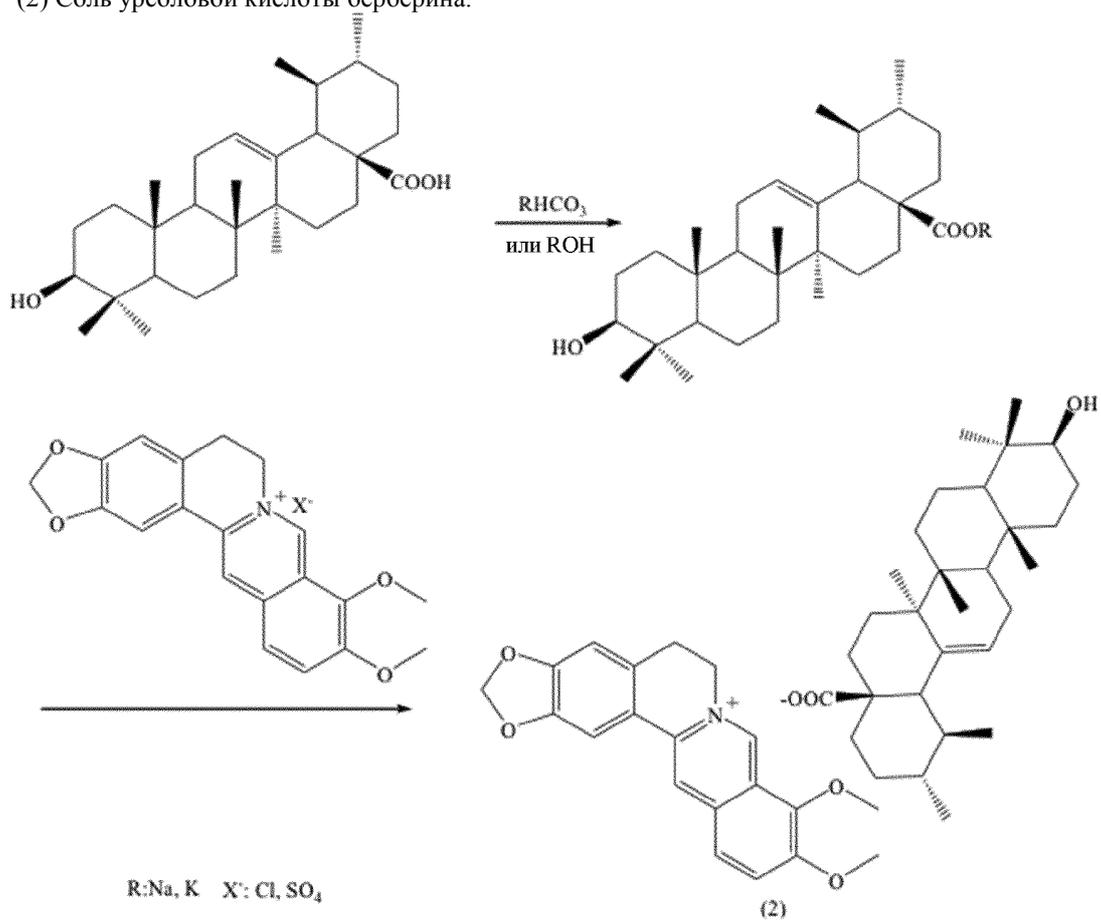
(1) Соль R-(+)- α -липоевой кислоты берберина.



R = Na, K

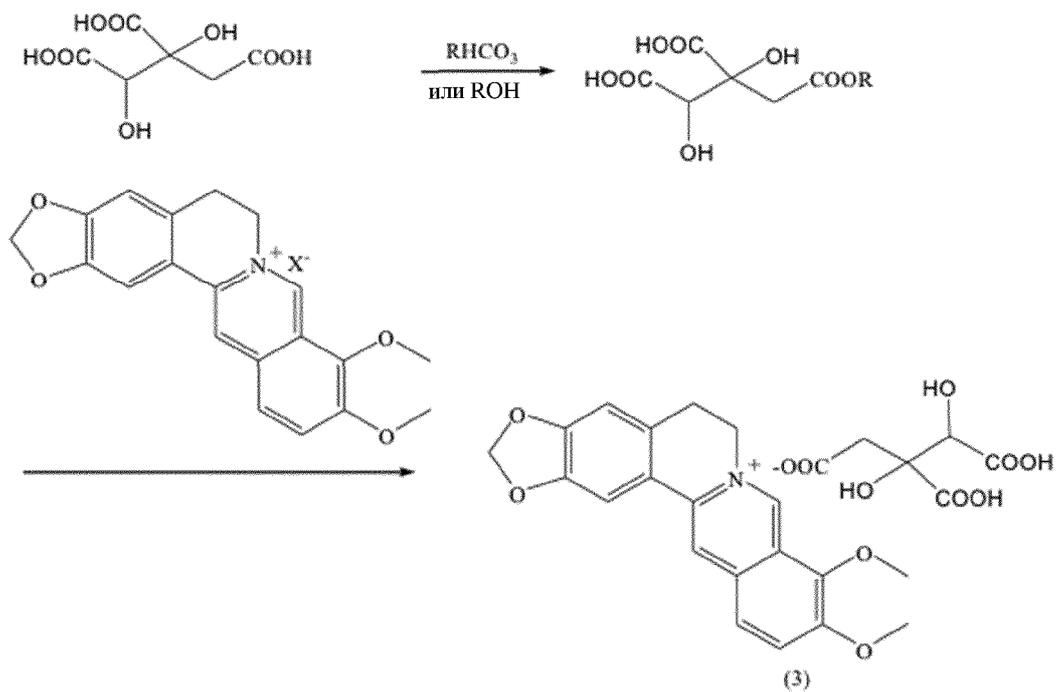
X⁻ = Cl⁻, HSO₄⁻

(2) Соль урсоловой кислоты берберина.



R = Na, K
 X⁻ = Cl⁻, HSO₄⁻

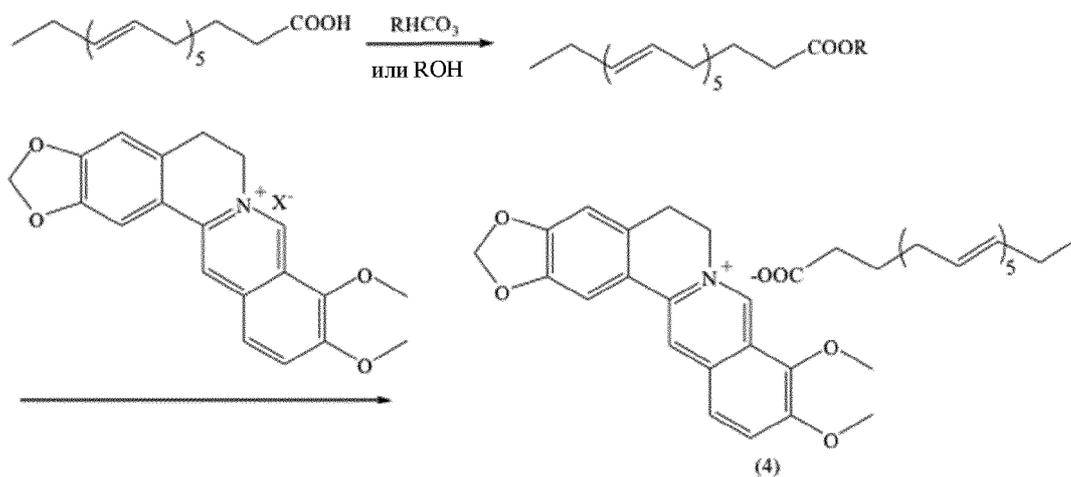
(3) Соль гидроксимионной кислоты берберина ($m=1, n=1$).



R = Na, K

X⁻ = Cl⁻, HSO₄⁻

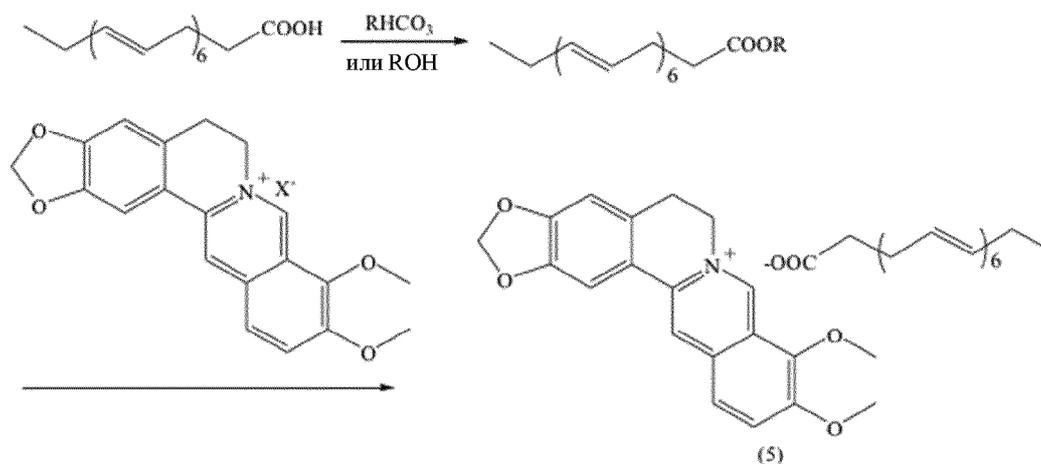
(4) Соль ЭПК берберина.



R = Na, K

X⁻ = Cl⁻, HSO₄⁻

(5) Соль ДГК берберина.

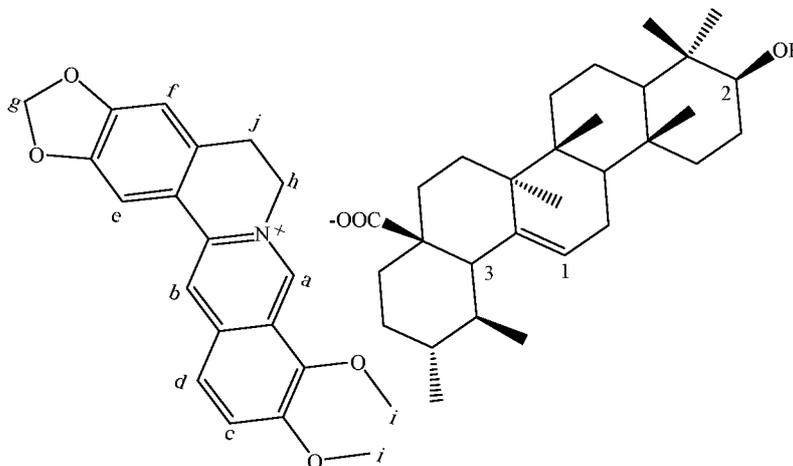


R = Na, K

X⁻ = Cl⁻, HSO₄⁻

(6) Способ получения соли урсоловой кислоты берберина.

Раствор урсоловой кислоты (0,9-1,5 экв.) в метаноле обрабатывали раствором бикарбоната натрия (0,9-1,5 экв.) в воде. Раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем добавляли по каплям к водному раствору хлорида берберина (1,0 экв.). Непосредственно при добавлении осаждалось твердое вещество желтого цвета. Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество желтого цвета получали посредством фильтрования с выходом 30% (результаты ЯМР показаны на фиг. 15).



Пример 8. Животные модели для определения фармакологических эффектов солей берберина.

(1) Исследование активности в отношении диабета.

Здоровых самцов крыс линии Sprague-Dawley 8-недельного возраста помещали в комнату с контролируемым освещением (12-часовой светотемновой цикл) и регулируемой температурой (18°C-25°C) и влажностью. Всех крыс кормили обычным кормом (белки - 21%, углеводы - 55%, жиры - 6%, общая калорийность - 15,36 КДж/г) в течение 1 недели для адаптации к окружающей среде. Шесть крыс выбирали случайным образом в качестве нормальной контрольной группы (НК), которая получала нормальный кормовой рацион на протяжении всего исследования. Оставшимся крысам обеспечивали диету с высоким содержанием жиров (белки - 16%, углеводы - 38%, жиры - 46%, общая калорийность - 20,54 КДж/г). После поддержания диеты с высоким содержанием жиров в течение 8 недель у животных вызывали диабет с помощью одной внутривенной инъекции свежеприготовленного стрептозотоцина (СТЗ, 30 или 50 мг/кг массы тела) (Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) в цитратном буфере (pH 4,5) крысам, голодающим в течение ночи. Через 2 недели после введения СТЗ животных, у которых уровень глюкозы в крови натощак составлял >11,1 мМ, отбирали для исследования и распределяли случайным образом в следующие группы: группа, получающая носитель (воду), группа, получающая низкую, среднюю и высокую

дозу солей берберина соответственно путем внутрижелудочного введения один раз в день в течение 28 последовательных дней. Уровень глюкозы натощак, уровень инулина, общий уровень холестерина, содержание холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и триглицеридов у животных регистрировали за день до первого введения дозы (0 день) и на 7, 14, 21 и 28 день введения дозы.

(2) Исследование активности в отношении осложнения диабета (диабетической нефропатии).

Самцов крыс линии Sprague-Dawley пятинедельного возраста весом от 120 до 130 г содержали в клетках с проволочным дном с обеспечением 12-часового светотемнового цикла. Комнатную температуру поддерживали примерно при 25°C при относительно постоянной влажности. Животным обеспечивали свободный доступ к стандартному гранулированному корму для лабораторных животных и воде. Через 1 неделю адаптации крысам проводили резекцию половины левой почки с последующим полным удалением правой почки через 10 дней. После этого животным инъецировали внутрибрюшинно СТЗ (25 мг/кг массы тела) в цитратном буфере, pH 4,5. Уровень глюкозы в крови и уровень азота мочевины определяли после восстановления животных после инъекции во избежание каких-либо межгрупповых различий по указанным показателям крови и крыс разделяли на четыре группы (контрольная и три лечебные группы). Также включали нормальную группу крыс, которую подвергали имитированной операции. Каждая экспериментальная группа включала 10 крыс. Во время проведения эксперимента в течение 50 дней нормальные и контрольные группы получали воду. Другие три группы получали соли берберина в низкой, средней и высокой дозе соответственно путем внутрижелудочного кормления. В конце указанного эксперимента с помощью метаболических клеток собирали образцы мочевины, полученной за 24 ч, образцы крови получали посредством пункции сердца. Сыворотку сразу отделяли из образцов крови путем центрифугирования. После перфузии почки через почечную артерию ледяным физиологическим раствором оставшуюся почку удаляли у каждой крысы и часть ткани погружали в формалин для гистологической оценки. Другую часть замораживали при -80°C до момента проведения анализа. Уровень глюкозы в сыворотке, общее содержание белков, альбумина, общий уровень холестерина, содержание триглицеридов, азота мочевины и креатинина проверяли с использованием коммерческих реагентов.

(3) Исследование активности в отношении дислипидемии и/или ожирения.

Мышиную модель алиментарного ожирения (АО) устанавливали путем поддержания диеты с высоким содержанием жиров (40% Ккал составляли жиры) у 4-недельных здоровых мышшей NIH. Мышей содержали в поликарбонатных клетках по три животных на группу при поддержании нормальной температуры (22±4°C) и нормальной влажности с обеспечением 12-часового светотемнового цикла. После поддержания диеты с высоким содержанием жиров в течение 2 недель мышшей взвешивали и случайным образом распределяли на группы по 10 мышшей: контрольные группы, группы, получающие низкую, среднюю и высокую дозу соли берберина путем внутрижелудочного кормления один раз в день в общем в течение 4 недель при поддержании диеты с высоким содержанием жиров на протяжении всего периода лечения. Кроме того, шесть нормальных мышшей были включены в качестве нормальной группы, получающей стандартный кормовой рацион. Потребление пищи и воды, массу тела и уровень глюкозы не натощак исследовали у всех животных за день до введения первой дозы (0 день) и на 7, 14, 21 и 28 день введения дозы. Уровень глюкозы после голодания в течение 6 часов, содержание инсулина, общий уровень холестерина, уровень холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, триглицеридов исследовали у всех животных за день до введения первой дозы (0 день) и на 28 день введения дозы. Пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) проводили после голодания в течение 12 ч на 28 день. После ПТТГ всех животных умерщвляли и поджелудочную железу, печень, почки и жировую ткань извлекали, взвешивали и собирали для гистологического анализа.

(4) Исследование эффективности на модели атрофии скелетных мышц.

32 самцов крыс линии Sprague-Dawley 8-недельного возраста содержали по отдельности при температуре 25±1°C с обеспечением освещения с 8:00 до 20:00 и свободного доступа к воде и стандартному коммерчески доступному корму для крыс. После акклиматизации в течение недели крыс распределяли случайным образом на 4 группы. Контрольной группе (n=8) инъецировали 2 мл/кг/день солевого раствора, другим трем группам инъецировали 2 мг/кг/день преднизолона - глюкокортикоида, полученного из компании SIGMA-Aldrich (Миссури, США). Три группы, которым вводили глюкокортикоид, получали воду, низкую или высокую дозу солей берберина соответственно посредством внутрижелудочного кормления (n=8 на группу) в целом в течение 4 недель. У всех животных проводили оценку потребления пищи и воды, массы тела и содержания глюкозы за день до введения первой дозы (0 день) и на 7, 14, 21 и 28 день введения дозы. По окончании эксперимента крыс, голодавших в течение ночи, умерщвляли путем декапитации. Кровь собирали и центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 мин для получения сыворотки. Сыворотку хранили при -20°C. Печень, сердце и скелетные мышцы (камбаловидную, подошвенную, икроножную, переднюю большеберцовую мышцу и длинный разгибатель пальцев) быстро извлекали, взвешивали и хранили при -80°C до проведения анализа.

(5) Исследование эффективности для ослабления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

66 здоровых самок крыс линии Sprague-Dawley распределяли случайным образом на две группы:

группа с диетой с высоким содержанием жиров (n=56, поддерживали диету с высоким содержанием жиров) и нормальная группа (n=10, получали стандартный рацион). В конце 12-ой недели 6 крыс из группы с диетой с высоким содержанием жиров случайным образом отбирали для гистопатологической оценки печени и подтверждали успешное установление крысиной модели неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Оставшихся 50 модельных крыс делили на 5 равных подгрупп: группы, получавшие низкую, среднюю и высокую дозу солей берберина посредством внутрижелудочного кормления, группа контроля носителя и группа восстановления. Крысы в группе контроля носителя получали воду путем принудительного кормления. Через 20 недель всем крысам проводили анестезию с помощью 3% пенто-барбитала натрия путем внутрибрюшинной инъекции. Определяли уровень инсулина в плазме крови и содержание ТГ, ОХ, холестерина ЛПНП, АСТ и АЛТ в сыворотке крови. После умерщвления собирали ткань печени для гистопатологической оценки.

(6) Исследование эффективности для ослабления неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

В настоящем исследовании использовали самцов крыс линии Sprague-Dawley шестинедельного возраста с массой тела 160-170 г. Животных содержали в комнате с контролируемой температурой (22±1°C) при нормальной влажности с обеспечением 12-часового светотемнового цикла.

Крыс кормили стандартным кормом (контрольная группа, n=8) или кормом с высоким содержанием жира и дефицитом холина (ВЖДХ) на протяжении эксперимента в течение 10 недель. Жировой гепатоз вызывали диетой ВЖДХ в течение 4 недель. На пятой неделе крыс, у которых поддерживали диету ВЖДХ, распределяли случайным образом на шесть групп. Группа ВЖДХ (n=8) получала только диету ВЖДХ; крысы группы неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (n=8) получали диету ВЖДХ с последующим ежедневным внутрибрюшинным введением нитрита натрия (NaNO₂) - окислителя - в дозе 50 мг/кг/день (Nacalai Tesque Inc., Киото, Япония) для индукции метгемоглобинемии (неустойчивого гипоксического стресса) начиная с 5-ой недели поддержания диеты ВЖДХ в течение 6 недель; группа неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) с введением низкой, средней и высокой дозы солей берберина (n=8 на группу) посредством внутрижелудочного кормления в период параллельного введения нитрита.

В конце 10-недельного периода эксперимента животных умерщвляли путем проведения анестезии диэтиловым эфиром. Образцы крови получали посредством пункции из нижней полой вены с помощью шприца, содержащего гепарин, перед получением образцов ткани через левый желудочек проводили перфузию всего тела 0,1 М раствором калия, содержащим 5 мМ бензамидин. Плазму крови получали путем центрифугирования при 1,000×g в течение 10 мин при 4°C и использовали для биохимического анализа. Содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови определяли с помощью коммерческих наборов.

Свежевыделенную печень использовали для фракционирования и оценки перекиси ого окисления липидов, часть печени помещали в 10% формалин на 3 дня и затем заливали парафином для гистопатологического исследования. Оставшуюся часть печени быстро замораживали с помощью жидкого азота и хранили при -80°C для проведения дополнительных анализов.

(7) Исследование действия против атеросклероза.

Мышиную модель атеросклероза (АС) устанавливали путем кормления здоровых мышей линии C57/BL 6J начиная с 4-недельного возраста композицией, содержащей 15% сала и 4,5% холестерина. Мышей содержали в поликарбонатных клетках по три животных в группе при поддержании нормальной температуры (22±4°C) и нормальной влажности с обеспечением 12-часового светотемнового цикла.

После поддержания диеты с высоким содержанием жиров в течение 16 недель проводили гистопатологическое исследование сердец от 3-5 мышей из группы модели для оценки ее установления. У мышей с вызванной холестерином предрасположенностью к атеросклерозу наиболее выраженные атеросклеротические повреждения наблюдались в восходящей части дуги аорты в области присоединения аортальных клапанов к синусной стенке. У контрольных животных выявлялся один слой эндотелиальных клеток, покрывающий эластическую мембрану и тонкий слой соединительной ткани. Липидных капель не наблюдалось. Модельных мышей взвешивали и случайным образом распределяли на группы по 10 мышей: контрольные группы, группы, получающие низкую, среднюю и высокую дозу соли берберина путем внутрижелудочного кормления один раз в день в целом в течение 8 недель при поддержании диеты с высоким содержанием жиров на протяжении всего периода лечения; и шесть нормальных мышей были включены в качестве нормальной группы, получающей стандартный кормовой рацион. Оценку потребления пищи и воды и массы тела проводили у всех животных за день до введения первой дозы (0 день) и на 14, 28, 42 и 56 день введения дозы. За день до введения первой дозы (0 день) и на 56 день введения дозы у всех животных исследовали общий уровень холестерина, содержание холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и триглицеридов. Всех животных умерщвляли, извлекали аорту, сердце, печень и жировую ткань, которые взвешивали и собирали для гистологического анализа.

(8) Исследование эффективности для лечения сердечной недостаточности.

Эффективность соли берберина для лечения сердечной недостаточности оценивали на крысиной модели диалатационной кардиомиопатии, вызванной адриамицином. Самцам крыс линии Wistar проводили 5 внутри брюшинных инъекций адриамицина в дозе 2 мг/кг раз в 3 дня, затем 5 инъекций в дозе

2 мг/кг раз в 7 дней для установления модели сердечной недостаточности. Животным из группы модели, получающей носитель, вводили 0,9% солевой раствор с использованием того же способа. Крыс содержали в поликарбонатных клетках по три животных на группу при поддержании нормальной температуры ($22\pm 4^\circ\text{C}$) и нормальной влажности с обеспечением 12-часового светотемнового цикла и стандартного корма. В конце 10 недели отбирали случайным образом четырех крыс для оценки сердечной функции с помощью трансторакальной эхокардиографии и морфологии миокарда с помощью электронной микроскопии. Параметры конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) и конечного систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и фракция укорочения левого желудочка (ФУ ЛЖ) показали, что была установлена модель сердечной недостаточности по типу дилатационной кардиомиопатии.

Крыс взвешивали и случайным образом распределяли на группы по 6 животных: контрольные группы, группы, получающие низкую, среднюю и высокую дозу соли берберина путем внутрижелудочного кормления один раз в день в целом в течение 8 недель лечения. Кроме того, в качестве группы нормы были включены шесть модельных крыс контроля носителя. За день до первого введения дозы (0 день) и на 14, 28, 42 и 56 день введения дозы для всех животных проводили оценку потребления пищи и воды и массы тела. На 56 день исследовали параметры конечного диастолического размера левого желудочка (КДРЛЖ) и конечного систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и фракцию укорочения левого желудочка (ФУ ЛЖ). После проведения исследования всех животных умерщвляли, извлекали сердце, печень и почки, которые взвешивали и собирали для гистологического анализа.

(9) Исследование эффективности для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Эффективность соли берберина для лечения болезни Паркинсона оценивали на мышах линии C57/BL6, стимулированных 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП). Мышей содержали в поликарбонатных клетках по три животных на группу при поддержании нормальной температуры ($22\pm 4^\circ\text{C}$) и нормальной влажности с обеспечением 12-часового светотемнового цикла и стандартного корма. В течение 7 последовательных дней 8-недельным мышам вводили внутривентрикулярно МФТП в дозе 20 мг/кг/день, при этом модельным крысам контроля носителя вводили такой же объем солевого раствора с помощью такого же способа. Мышей взвешивали и случайным образом распределяли на группы по 6 животных: контрольные группы, группы, получающие низкую, среднюю и высокую дозу соли берберина путем внутрижелудочного кормления один раз в день в целом в течение 8 недель лечения. Кроме того, в качестве группы нормы были включены шесть модельных крыс контроля носителя. Введение МФТП вызывало дофаминергическую гибель нейронов в черной субстанции и потерю нервных волокон в полосатом теле, что приводило к нарушению двигательного баланса и координации (оценку проводили на основе теста "прогулка по приподнятой перекладине"). При этом лечение берберинем повышало двигательный баланс и координацию путем предотвращения дофаминергического повреждения нейронов. Лечение берберинем также приводило к улучшению кратковременной памяти путем подавления апоптоза клеток в гиппокампе.

В настоящем изобретении и прилагаемой формуле изобретения ссылка на предмет в единственном числе включает множественное число указанного предмета, если иное явно не следует из контекста.

Если иное не указано, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют общепринятые для специалистов в данной области техники значения. В настоящем изобретении описаны предпочтительные способы и материалы, несмотря на то что при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно также использовать любой способ и материал, подобный или эквивалентный способу или материалу, описанному в настоящем изобретении. Способы, изложенные в настоящем изобретении, можно осуществлять в любом логически возможном порядке помимо конкретного описанного порядка.

Включение посредством ссылки

В настоящем изобретении приведены цитаты и ссылки на другие документы, такие как патенты, патентные заявки, публикации патентов, журналы, книги, статьи и содержимое интернет-сайтов. Все такие документы полностью включены в настоящее изобретение посредством ссылки во всех отношениях. Любой материал или его часть, который, как указано, включен посредством ссылки в настоящее изобретение, но который имеет несоответствия с указанными в изобретении определениями, утверждениями или другим материалом изобретения, конкретно изложенным в настоящем изобретении, включен в настоящее изобретение исключительно в такой степени, которая исключает возникновение конфликта между указанным включенным материалом и материалом настоящего изобретения. В случае возникновения конфликта приоритетом обладает настоящее изобретение.

Эквиваленты

Типичные примеры, описанные в настоящем изобретении, приведены с целью иллюстрации предложенного изобретения и не предназначены для ограничения и не рассматриваются ограничивающими объемом настоящего изобретения. Фактически различные модификации изобретения и многие дополнительные варианты его реализации помимо показанных и описанных в настоящем изобретении будут оче-

видны специалисту в данной области техники при рассмотрении полного содержания этого документа, включая следующие примеры и ссылки на научную и патентную литературу, цитированную в настоящем изобретении. Следующие далее примеры содержат важную дополнительную информацию, иллюстрации и руководства, которые могут быть адаптированы для практического осуществления различных вариантов реализации изобретения и их эквивалентов.

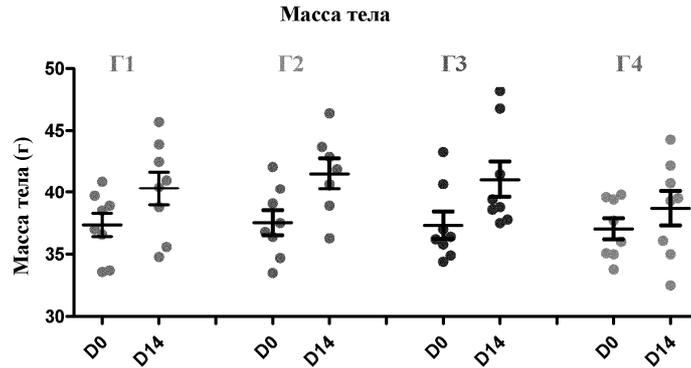
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:
 - (a) берберин или его соль;
 - (b) фармацевтически активную органическую кислоту, выбранную из группы, состоящей из гидроксиллимонной кислоты и урсодезоксихолевой кислоты или их соли; и
 - (c) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель,где берберин и фармацевтически активная органическая кислота присутствуют в количестве, которое при введении субъекту является достаточным для лечения или ослабления одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, атеросклероза, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний печени, саркопении, мышечной атрофии, воспаления и рака, у млекопитающего, включая человека.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная фармацевтически активная органическая кислота представляет собой урсодезоксихолевую кислоту.
3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная фармацевтически активная органическая кислота представляет собой гидроксиллимонную кислоту.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, дополнительно содержащая третий агент, выбранный из группы, состоящей из витамина D, витамина С, витамина Е, витамина В12, витамина А, бенфотиамина, пиколината хрома и ванадия.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где указанное заболевание или расстройство выбрано из диабета, осложнения диабета, ожирения, дислипидемии, диабетической дислипидемии, дислипидемии у пациентов с непереносимостью статинов, метаболических синдромов, нарушений метаболизма, предшествующих диабету, жирового гепатоза, холестатических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).
6. Фармацевтическая композиция по п.5, где указанное заболевание или расстройство представляет собой жировой гепатоз, холестатическое заболевание печени, НАЖБП или НАСГ.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.
8. Применение композиции для лечения или ослабления заболевания или расстройства, выбранного из метаболического расстройства, сердечных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний и заболеваний печени, где указанная композиция содержит:
 - (a) берберин или его соль;
 - (b) фармацевтически активную органическую кислоту, выбранную из группы, состоящей из гидроксиллимонной кислоты и урсодезоксихолевой кислоты или их соли, в терапевтически эффективном количестве, и
 - (c) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.
9. Применение по п.8 для лечения или ослабления метаболического расстройства, выбранного из диабета, осложнений диабета, ожирения, дислипидемии, диабетической дислипидемии, дислипидемии у пациентов с непереносимостью статинов, метаболических синдромов, нарушений метаболизма, предшествующих диабету, жирового гепатоза, холестатических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).
10. Применение по п.8 или 9, отличающееся тем, что указанное заболевание или расстройство представляют собой заболевание печени.
11. Применение по п.8 или 9, отличающееся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) или неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП).
12. Применение по п.8 или 9, отличающееся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой холестатические заболевания печени.
13. Применение по любому из пп.8-12, отличающееся тем, что указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из витамина D, витамина С, витамина Е, витамина В12, витамина А, бенфотиамина, пиколината хрома и ванадия.
14. Применение по п.9, отличающееся тем, что указанная фармацевтически активная органическая кислота представляет собой урсодезоксихолевую кислоту, и указанное заболевание или расстройство представляет собой дислипидемию, диабетическую дислипидемию, жировой гепатоз, холестатические заболевания печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

15. Набор, содержащий:

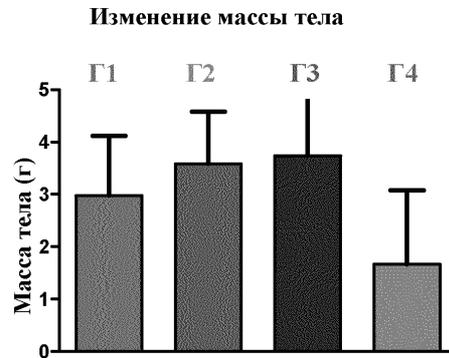
- (i) первый агент, представляющий собой берберин или его соль;
- (ii) фармацевтически активную органическую кислоту, выбранную из гидроксилимонной кислоты и урсодезоксихолевой кислоты или их соли;
- (iii) один (или более) третий агент (агентов), выбранный из группы, состоящей из витамина D, витамина С, витамина Е, витамина В12, витамина А, бенфотиамина, пиколината хрома и ванадия; и
- (iv) инструкцию по введению первого агента, второго агента (агентов) и третьего агента (агентов) пациенту, страдающему или имеющему риск развития одного или более заболеваний или расстройств, выбранных из метаболических расстройств, атеросклероза, сердечных заболеваний, саркопении, мышечной атрофии, нейродегенеративных заболеваний, заболеваний печени и рака.

Масса тела для каждой лечебной группы на 0 день (D0) и 14 день (D14)



Фиг. 1

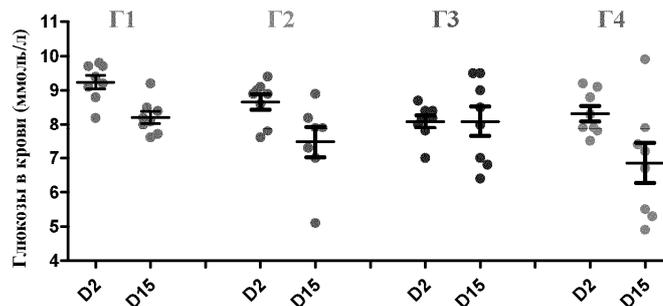
Изменение массы тела для каждой лечебной группы через 14 дней проведения лечения



Фиг. 2

Уровень глюкозы в крови для каждой лечебной группы на 2 день (D2) и 15 день (D15)

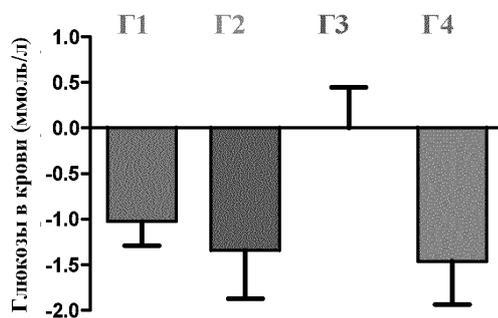
Уровень глюкозы в крови не натощак



Фиг. 3

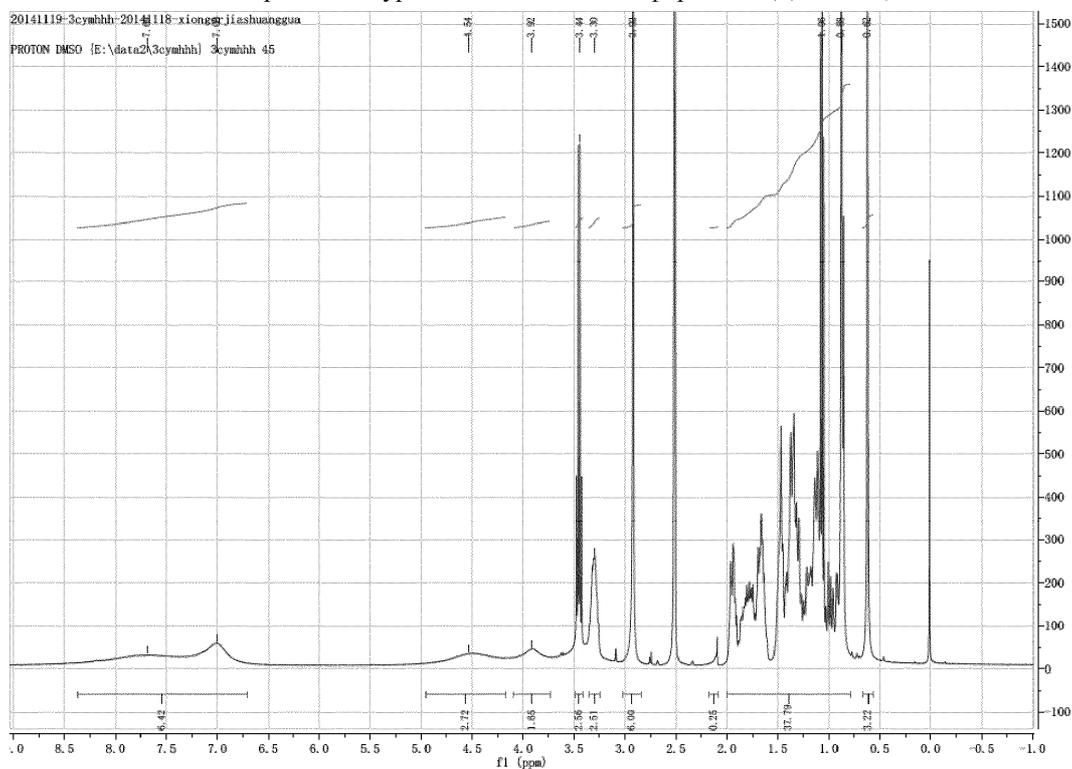
Изменение уровня глюкозы в крови для каждой
лечебной группы на 2 день и 15 день

Изменение уровня глюкозы в крови не натощак



Фиг. 4

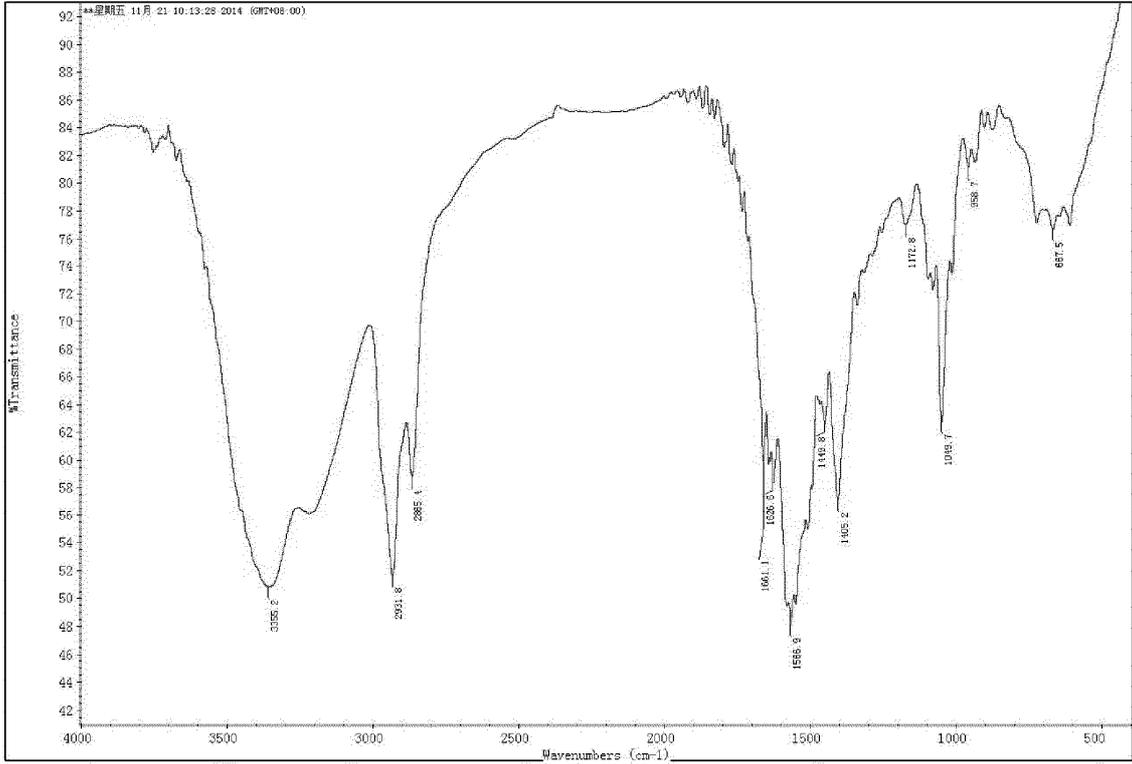
Спектр ^1H ЯМР урсодезоксихолата метформина в ДМСО- D_6



Фиг. 5

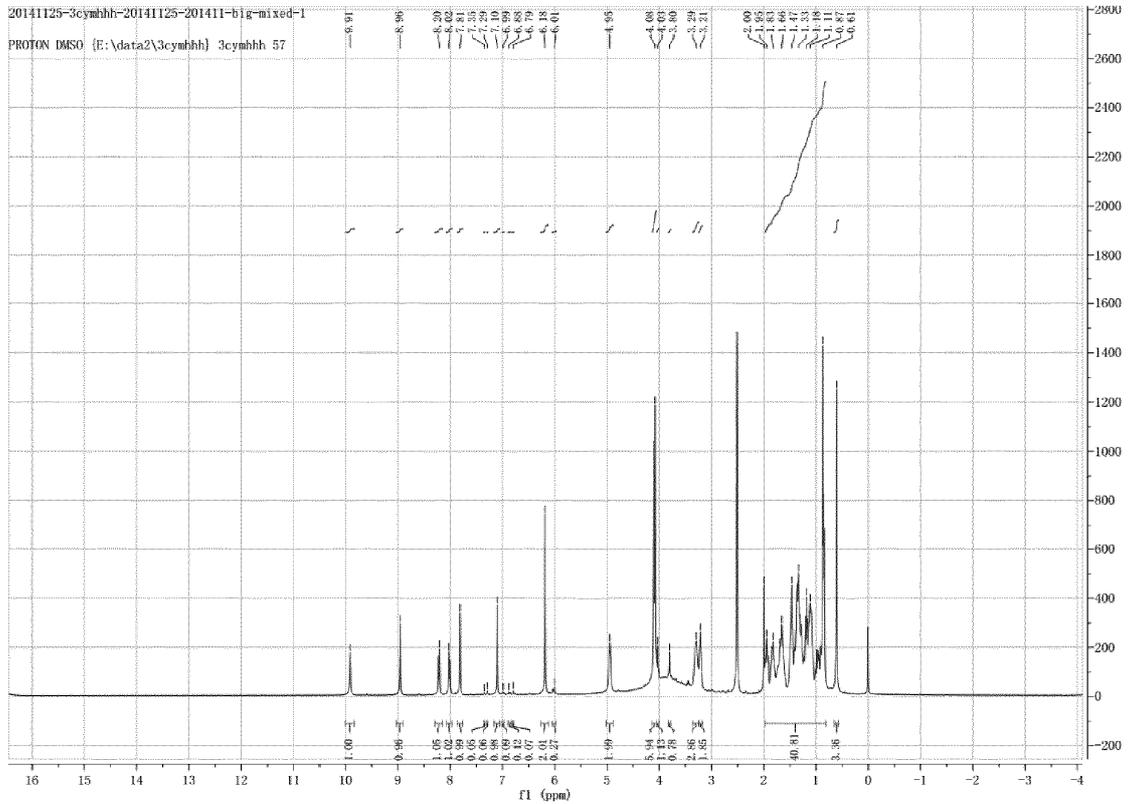
042927

ИК-спектр урсодезоксихолата метформина



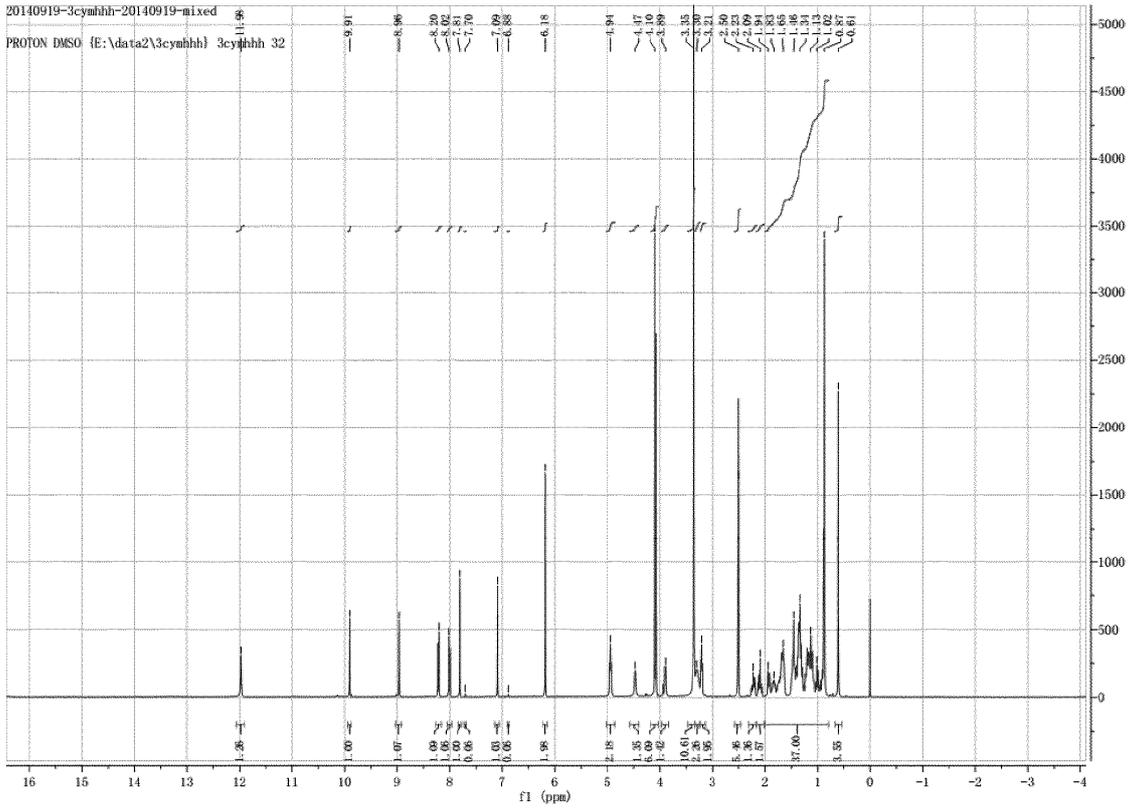
Фиг. 6

Спектр ¹H-ЯМР урсодезоксихолата берберина (очищенный продукт)



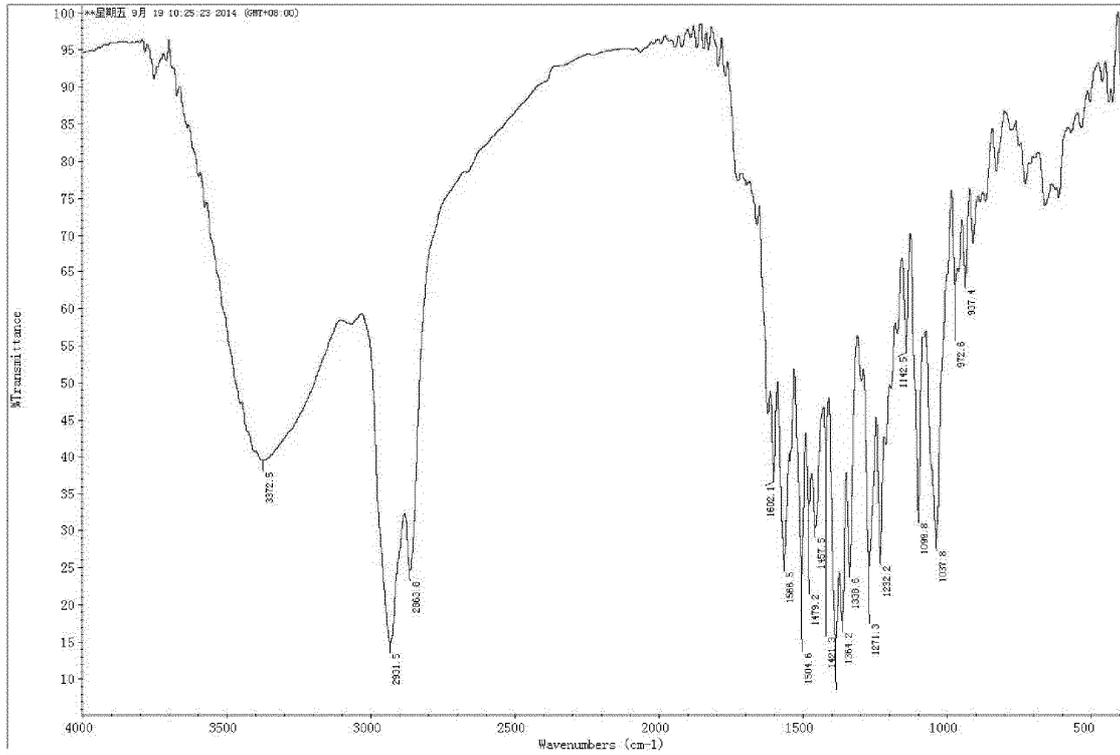
Фиг. 7

Спектр ^1H ЯМР смеси гидрохлорида берберина (1,0 экв.) и урсодезоксихоловой кислоты (1,0 экв.) в DMSO-D_6



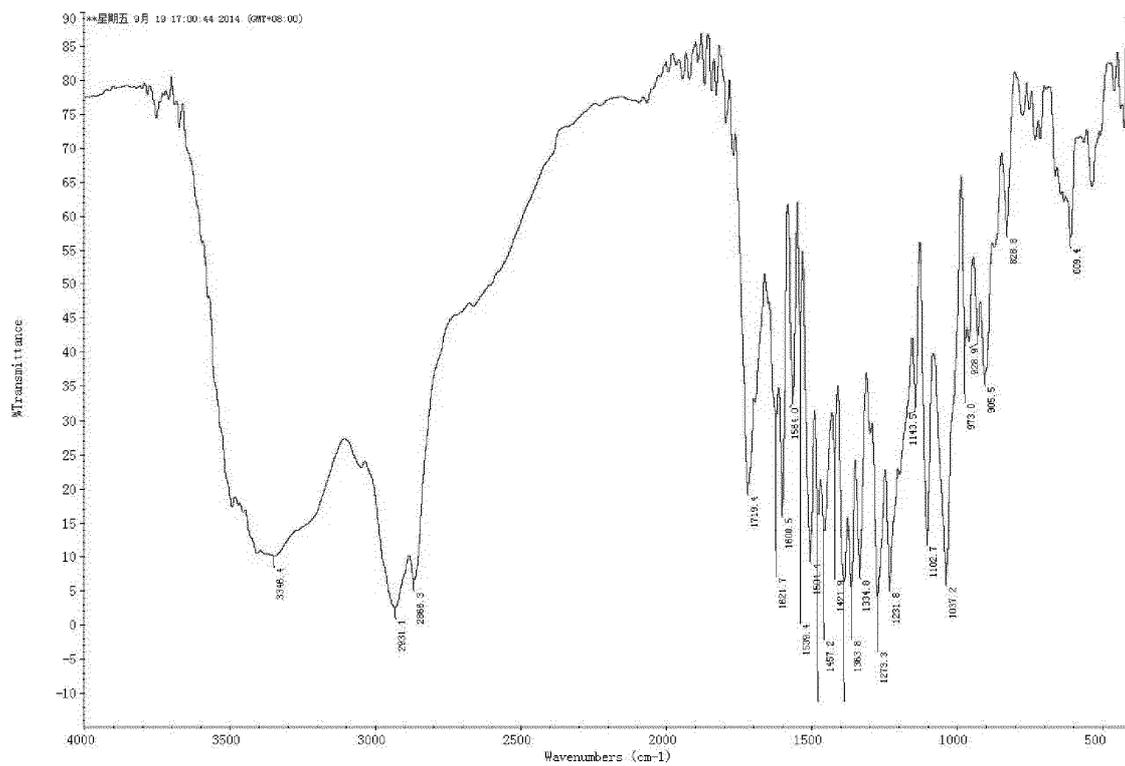
Фиг. 8

ИК-спектр урсодезоксихолата берберина (неочищенный продукт). Полоса валентных колебаний карбонильной связи $\text{C}=\text{O}$ урсодезоксихоловой кислоты в области примерно 1721 cm^{-1} исчезла на ИК-спектре урсодезоксихолата берберина



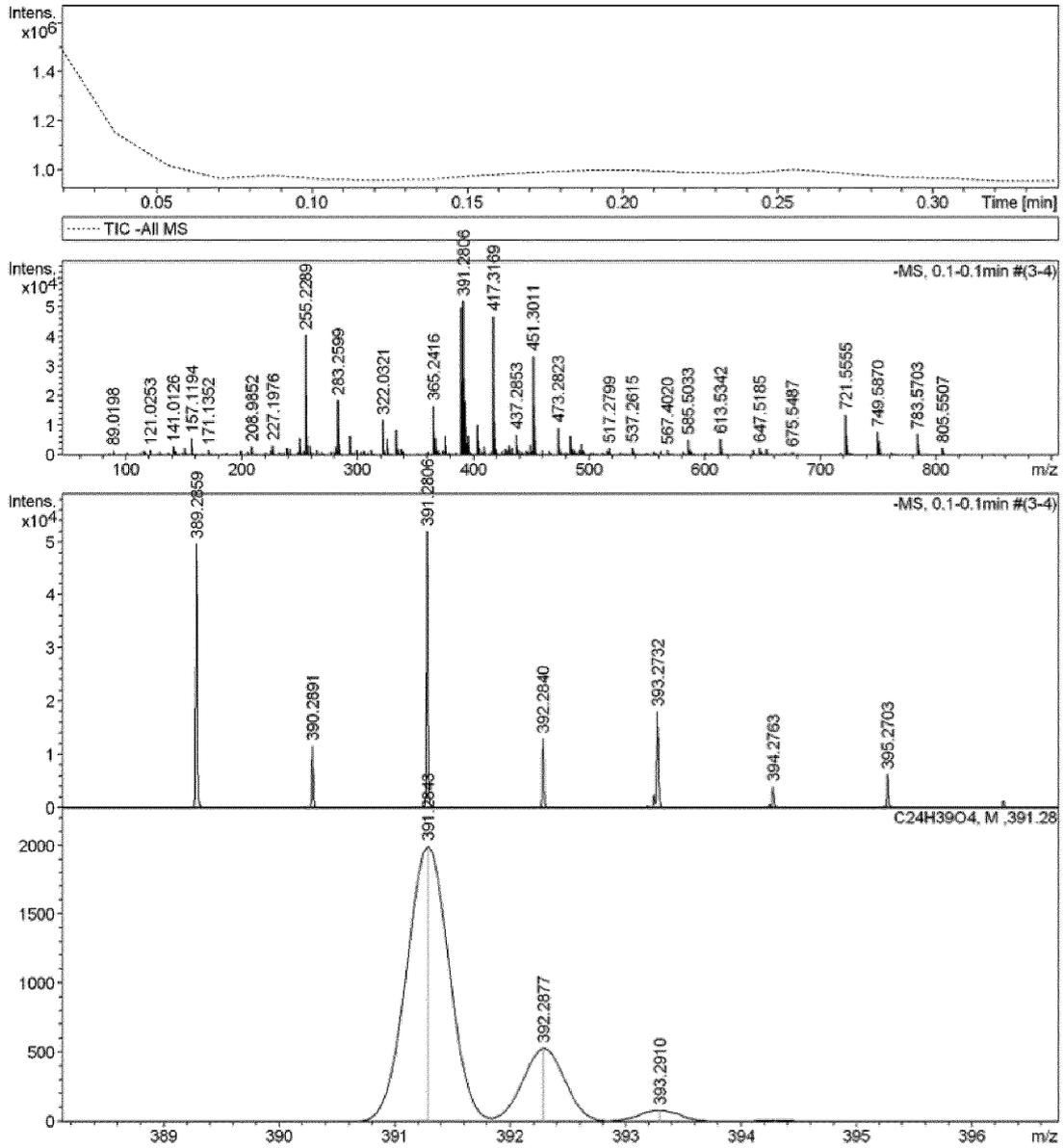
Фиг. 9

ИК-спектр смеси гидрохлорида берберина (1,0 экв.) и урсодезоксихоловой кислоты (1,0 экв.).
Полоса валентных колебаний карбонильной связи C=O урсодезоксихоловой кислоты
появлялась в области примерно 1719 см^{-1}



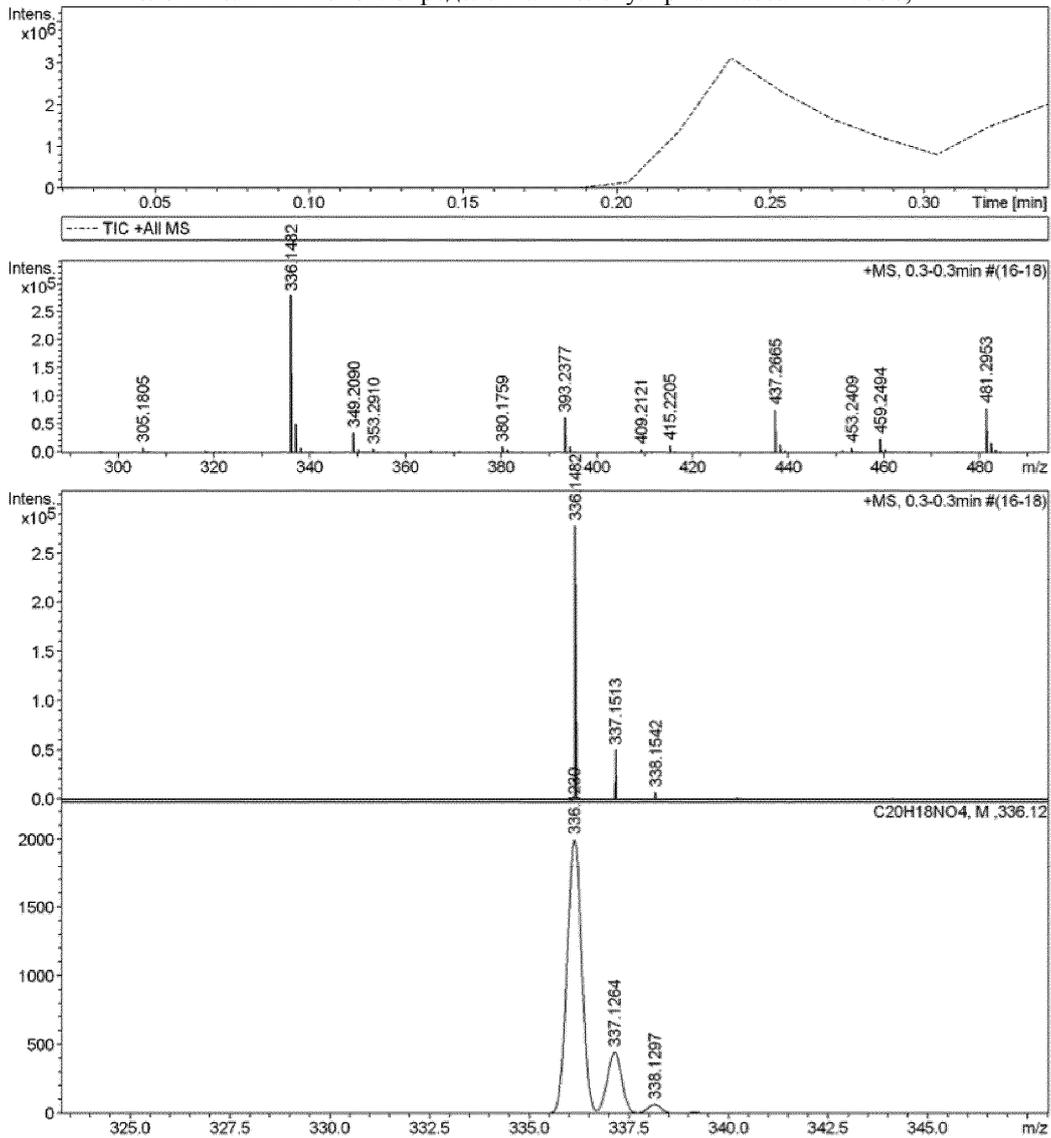
Фиг. 10

Масс-спектрометрический анализ урсодезоксихолата берберина в режиме регистрации отрицательных ионов: определенная молекулярная масса УДХК [М-Н]⁻: 391,28



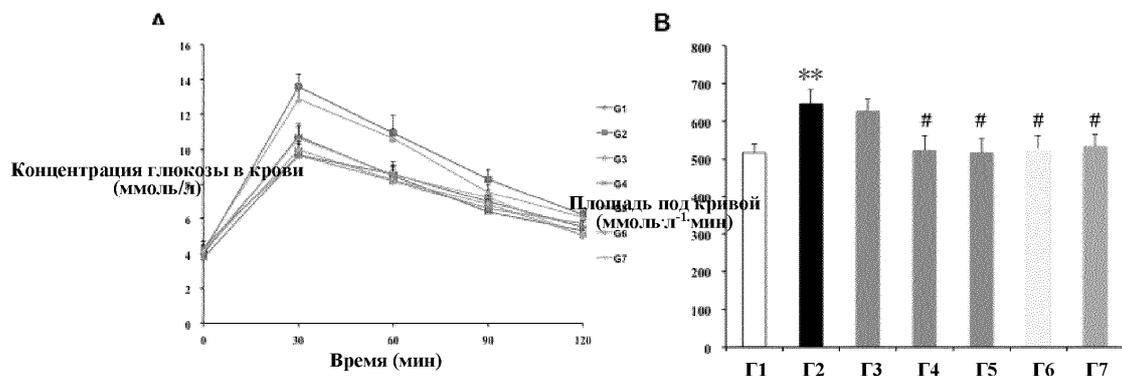
Фиг. 11

Масс-спектрометрический анализ урсодезоксихолата берберина в режиме регистрации положительных ионов: определенная молекулярная масса ББР⁺: 336,14



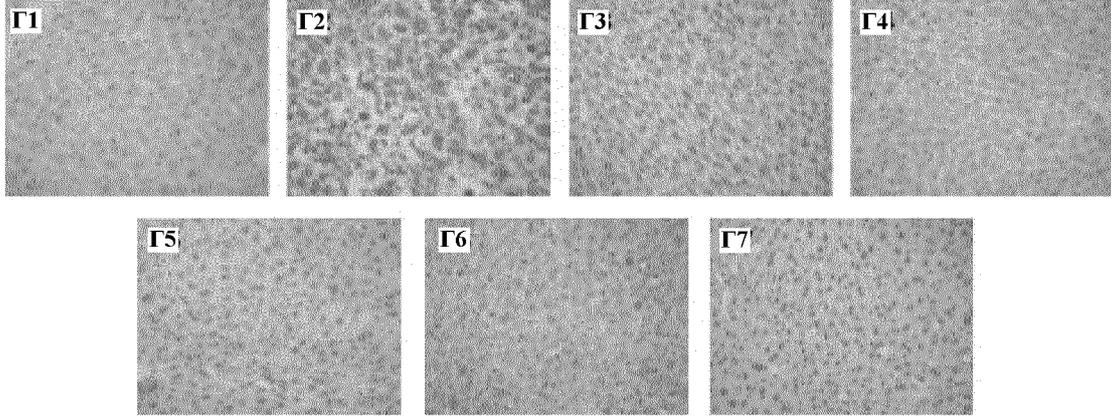
Фиг. 12

(А) Концентрация глюкозы в плазме крови при проведении перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) и (В) площадь под кривой глюкозы ПТТГ. Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего ($n=7\sim 13$). ** $p<0,01$ для Г2 по сравнению с Г1; # $p<0,05$ для Г4, Г5, Г6, или Г7 по сравнению с Г2



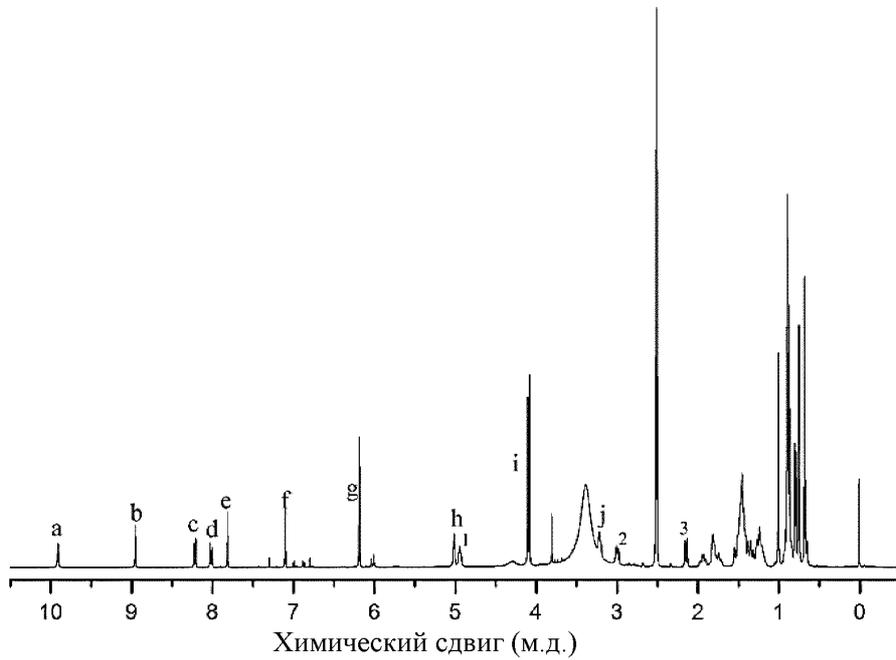
Фиг. 13

Фотографии результатов окраски печени красителем Sultan III в различных группах (n=7-13)



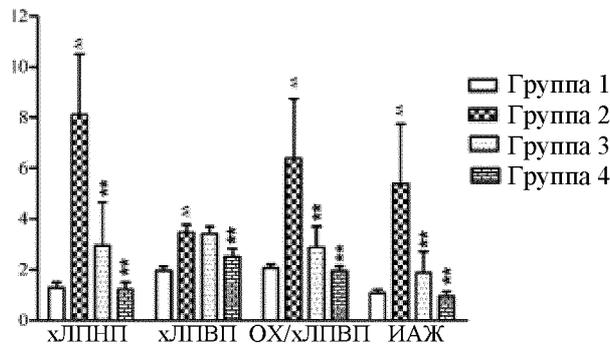
Фиг. 14

Спектр ^1H ЯМР соли урсоловой кислоты берберина (400 МГц, ДМСО- d_6)



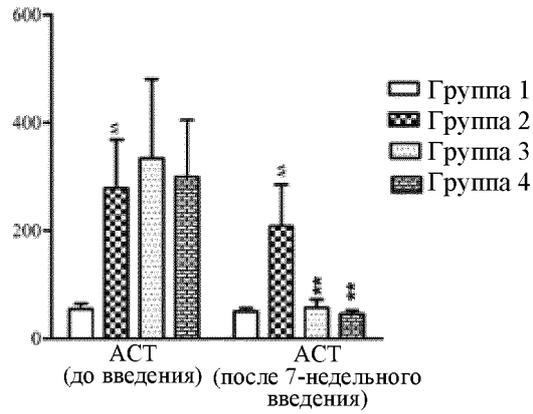
Фиг. 15

Влияние УДХКБ на уровень холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП в сыворотке, значение ОХ/холестерин ЛПВП и ИАЖ у хомячков с гиперлипидемией



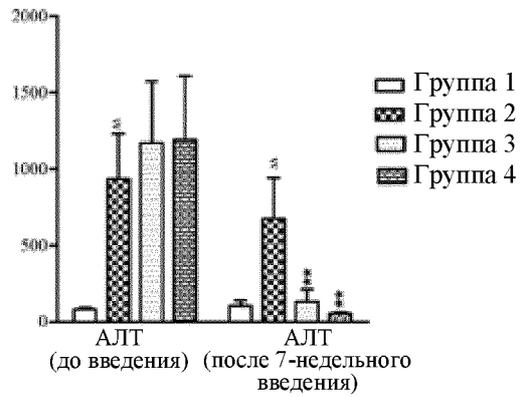
Фиг. 16

Влияние УДХКБ на уровень АСТ в сыворотке хомячков с гиперлипидемией



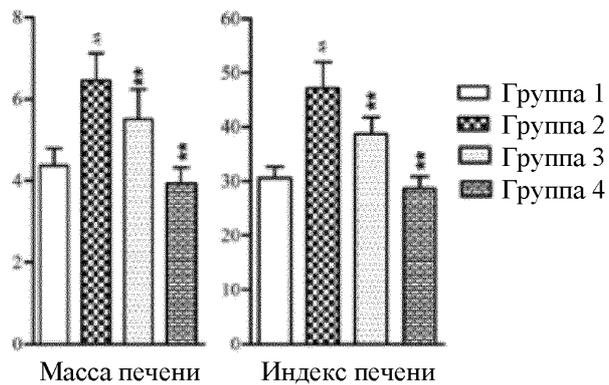
Фиг. 17

Влияние УДХКБ на уровень АЛТ в сыворотке хомячков с гиперлипидемией



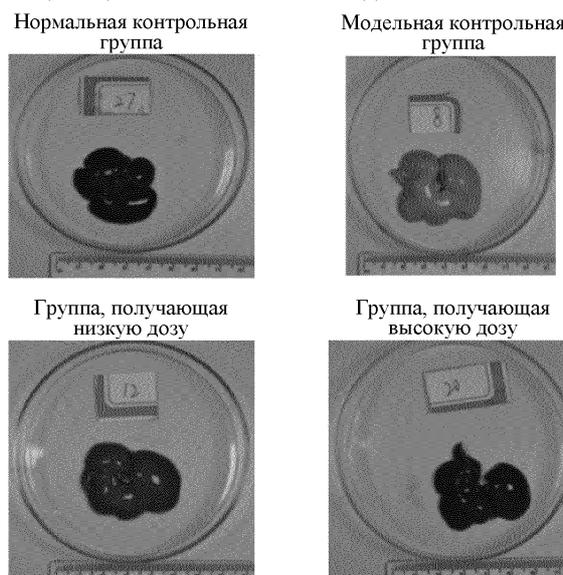
Фиг. 18

Влияние УДХКБ на относительную массу печени и индекс печени у хомячков с гиперлипидемией



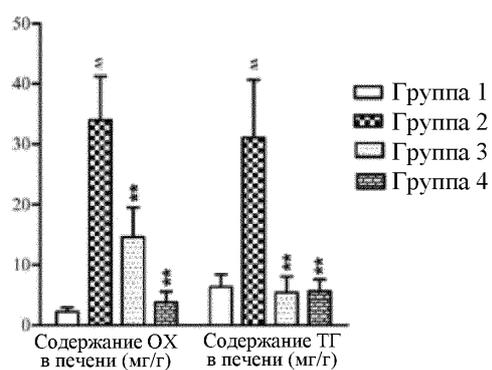
Фиг. 19

Общая оценка накопления липидов в ткани печени



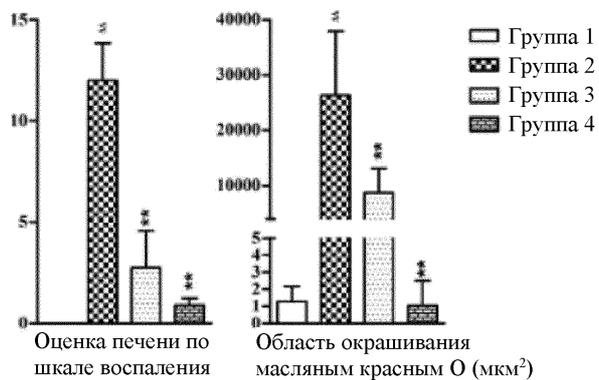
Фиг. 20

Влияние УДХКБ на содержание ОХ и ТГ в печени хомячков с гиперлипидемией



Фиг. 21

Влияние УДХКБ на оценку по шкале воспаления и область окрашивания масляным красным О



Фиг. 22

