



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 96312

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) ЗАСТОСУВАННЯ О-(3-ПІПЕРИДИНО-2-ГІДРОКСИ-1-ПРОПІЛ)НІКОТИНАМІДОКСИМУ ДЛЯ
ЗМЕНШЕННЯ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА АБО ОЖИРІННЯ

1

(21) a200905422
(22) 23.07.2007
(24) 25.10.2011
(86) РСТ/НУ2007/000066, 23.07.2007
(31) 60/856,117
(32) 02.11.2006
(33) US
(31) 11/687,945
(32) 19.03.2007
(33) US
(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.
(72) ЛІТЕРАТЬ НАДЬ ПЕТЕР, НУ, СІЛВАШІ
ЗОЛТАН, НУ, ТОРІ КАЛЬМАН, US, ВІГ ЛАСЛО,
НУ, ТАКАЧ КАЛЬМАН, НУ, МАНДОЛЬ ЙОЖЕФ,
НУ, СЮМЕГІ БАЛАЖ, НУ, БЕРНАТ ШАНДОР, НУ,
КОЛОНІЧ АТТІЛА, НУ, БАЛОГ ГАБОР, НУ, ЕГРІ
ЯНОШ, НУ
(73) Н-ДЖІН РЕСЕРЧ ЛАБОРАТОРІС ІНК., US

2

(56) WO 03/007951 A
(57) 1. Застосування О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)нікотинамідоксиму або його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти для одержання фармацевтичної композиції, придатної для запобігання аномальному приросту маси тіла або зменшенню надмірної маси тіла чи ожирінню.
2. Застосування за п. 1, де застосовують О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)нікотинамідоксиму дигідрохлорид.
3. Застосування за п. 1 або 2, де фармацевтичну композицію застосовують для зменшення індексу маси тіла, рівного 25-30 кг/м².
4. Застосування за п. 1 або 2, де фармацевтичну композицію застосовують для зменшення індексу маси тіла, рівного більше 30 кг/м².

Область техніки, до якої відноситься винахід
Винахід відноситься до фармацевтичної композиції, придатної для запобігання аномальному приросту маси тіла або зменшення надмірної маси тіла або ожиріння.

Передумови створення винаходу

Надмірна маса тіла і ожиріння є найбільш поширеною проблемою, пов'язаною з харчуванням, в розвинених країнах. За оцінками Всесвітньої Організації Охорони здоров'я в світі більше 300 мільйонів чоловік дорослого населення страждають ожирінням. Як правило, споживання енергії, що перевищує витрату енергії, протягом тривалого часу дає результат аномальний приріст маси тіла, що приводить спочатку до надмірної маси тіла, а пізніше до ожиріння. У разі дорослих людей надмірна маса тіла характеризується індексом маси тіла, рівним 25-30 кг/м, тоді як індекс маси тіла, рівний більше 30 кг/м, указує на ожиріння.

Споживання їжі і витрата енергії, як правило, узгоджені в динаміці за часом. Біологічна система, яка контролює енергетичний гомеостаз,

розвивалася, головним чином, щоб захистити організм від втрати маси від обмеженого доступу живильних речовин, а не від приросту маси під час періодів надлишку їжі. Властивий організму біологічний захист від приросту маси, наприклад, представлений підвищеним рівнем плазми, залишався недостатньо дослідженим. [Leibel R.L.: The role of leptin in the control of body weight, Nutr.Rev., 60, S15-S19, discussion: S68-S87; Flier J.S., Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. J. Clin. Endocrinol. Metab., 83, 1407-1413, (1998); Berthoud H.R.: Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance, Physiol. Behav., 81, 781-793 (2004).] Таким чином, генні варіанти, що пристосовуються, залучені в приріст маси тіла, коли вони експресовані в індивідуумах, що живуть в умовах, сприяючих ожирінню, які, наприклад, характеризуються легкою доступністю дуже смачної, енергетично збагаченої їжі і мінімальною потребою у фізичній активності. Таким же чином, недостатня або порушена сигнальна система проти ожиріння за допомогою гормонів, таких як

(13) C2

(11) 96312

(19) UA

лептин, може вносити внесок до розвитку традиційних форм ожиріння. Таким чином, приріст маси тіла при споживанні деяких живильних речовин, який компенсований у нормальних індивідуумів, можна позначити, як патологічний або аномальний приріст маси тіла.

Надмірна маса тіла і ожиріння безпосередньо пов'язані з гіпертензією і аномальними метаболічними змінами, такими як стійкість до інсуліну і дисліпідемія, які є чинниками ризику розвитку діабету. Ожиріння (особливо абдомінальне ожиріння), стійкість до інсуліну і дисліпідемія є основними ознаками "переддіабету" (метаболічного синдрому), який веде до цукрового діабету 2 типу. Діабет супроводжується підвищенням смертності унаслідок вищого ризику серцево-судинних захворювань. Отже, можна стверджувати, що ожиріння проковує захворювання високого ризику, такі як цукровий діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання, остеоартрит, утворення каменів в жовчному міхурі і різні злоякісні захворювання.

Метою винаходу є надання фармацевтичної композиції, придатної для запобігання аномальному приросту маси тіла або зменшення надмірної маси тіла або ожиріння.

О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)-нікотинамідоксим (скорочено позначений як BGP-15) був запатентований в 1976 році як нова сполука, придатна при лікуванні діабетичної ангіопатії, ускладнення при діабеті, що приводить до пошкодження кровоносних судин. Основним патентом, серед інших, є US-P No. 4187220.

US-P No. 6306878 відноситься до способу захисту мітохондріального генома і/або мітохондрія від пошкодження, що приводить до міопатій і нейродегенеративних захворювань, який включає введення ефективної нетоксичної дози кислотної похідної амідоксиму, включаючи BGP-15, пацієнтові, схильному до такого пошкодження. Переважною міопатією є кардіоміопатія. Нейродегенеративне захворювання включають хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона і бічний аміотрофічний склероз.

US-P No. 6458371 відноситься до композиції, що містить 0,1-30 % похідної гідроксамової кислоти, включаючи BGP-15, як активний інгредієнт і носій, яка знаходиться у формі крему, лосьйону, піни або спрею. Композиція придатна для зменшення частоти фотоповшкодження випромінюванням Уф-б, що зустрічається.

US-P No. 6884424 відноситься до способу запобігання актинічного кератозу шляхом нанесення похідної гідроксамової кислоти, включаючи BGP-15, на уражену поверхню шкіри.

US-P No. 6451851 відноситься до способу лікування пацієнта, страждаючого вірусною інфекцією, що включає введення пацієнтові фармацевтично ефективної кількості відомого агента з протівірусною активністю разом з похідною гідроксамової кислоти, включаючи BGP-15.

US-P No. 6440998 відноситься до фармацевтичної композиції, що має протипухлинну активність, із зменшеною побічною

дією, що містить цисплатин або карбоплатин і похідну гідроксамової кислоти, включаючи BGP-15. US-P No. 6656955 відноситься до фармацевтичної композиції, що має протипухлинну активність, із зменшеною побічною дією, що містить паклитаксел або доцетаксел і похідну гідроксамової кислоти, включаючи BGP-15.

US-P No. 6720337 відноситься до фармацевтичної композиції, що має протипухлинну активність, із зменшеною побічною дією, оксаліплатин, що містить, і похідну гідроксамової кислоти, включаючи BGP-15.

US-P No. 6838469 відноситься до фармацевтичної композиції, що має протипухлинну активність, із зменшеною побічною дією, що містить похідні піримідину і BGP-15.

У РСТ Заявці на Патент, опублікованій під No. WO 00/07580, розкриті експериментальні дані щодо протидіабетичного ефекту BGP-15 при лікуванні цукрового діабету 1 типу. Необхідно відзначити, що цукровим діабетом 1 типу є аутоімунне захворювання, що виникає у молодому віці, тоді як цукровий діабет 2 типу є метаболічним захворюванням, що виникає в зрілому віці.

РСТ Заявка, опублікована під No. WO 03/007951, відноситься до фармацевтичної комбінації похідних гідроксамової кислоти, включаючи BGP-15, і протидіабетичного або антигіперліпідемічно активного агента для запобігання або лікування переддіабетичного стану, метаболічного X-синдрому або цукрового діабету, а також порушень, які пов'язані з вищепереліченими станами, а саме, ендогенних метаболічних порушень, стійкості до інсуліну, дисліпідемії, алопеції, дифузного потовиділення і/або ендокринних порушень у жінок, заснованих на переважанні в організмі андрогенів. У описі лабораторні дані указують на те, що BGP-15 синергетичним шляхом підсилює ефект відомого протидіабетичного агента метформіну і троглітазону, відповідно. Лабораторні дані також показують, що сполука BGP-15 сама по собі підсилює чутливість до інсуліну (відповідно, знижує стійкість до інсуліну) як у нормальних тварин, так і у тварин з гіперхолестеринемією в порівнянні з контролем.

РСТ Заявка, опублікована під No. WO 2005/122678, відноситься до застосування BGP-15 у фармацевтичній композиції, що має прокінетичний ефект (тобто індукує активність в шлунку і кишечнику). Прокінетичний ефект включає можливе лікування рефлюкс-езофагіту, гастропарезу, впливає на відтік жовчі з жовчного міхура і так далі РСТ Заявка, опублікована під No. WO 2005/123049, відноситься до застосування BGP-15 для мітохондріального генезу, тобто для збільшення кількості мітохондрій в клітинах, що приводить до зміцнюючого ефекту.

РСТ Заявка, опублікована під No. WO2006/ 079910, відноситься до застосування BGP-15 для лікування пошкоджень в ротовій порожнині, зокрема, пародонтозу.

Короткий виклад суті винаходу

Було виявлено, що О-(3-піперидино-2-гідроксипропіл)-нікотинамідоксим або його фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти може використовуватися для запобігання або зменшення надмірної маси тіла або ожиріння.

Таким чином, у винаході запропоновано застосування О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)-нікотинамідоксиму або його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти для одержання фармацевтичної композиції, придатної для запобігання аномальному приросту маси тіла або зменшення надмірної маси тіла або ожиріння.

Опис переважних варіантів втілення винаходу BGP-15 можна одержати способом, описаним, наприклад, в US-P No.4187220.

Фармацевтично прийнятна сіль приєднання кислоти є сіллю, утвореною неорганічною кислотою, такою як соляна кислота, сірчана кислота і так далі, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, молочна кислота, винна кислота і так далі. Переважною сіллю приєднання кислоти О-(3-піперидино-2-гідрокси-1-пропіл)-нікотинамідоксиму є його дигідрохлорид.

Згідно винаходу, нетоксичну дозу BGP-15 або його фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти вводять у формі фармацевтичної композиції. Дана нетоксична доза BGP-15 ефективно запобігає аномальному приросту маси тіла або зменшує надмірну масу тіла або ожиріння. Як правило, добова доза для дорослої людини з масою тіла приблизно 70 кг складає від 5 міліграмів до 1000 міліграмів BGP-15 (у вигляді дигідрохлориду), переважні 50-500 міліграмів BGP-15.

Згідно переважного варіанту втілення винаходу, фармацевтичну композицію застосовують для зменшення індексу маси тіла, рівного 25-30 кг/м, або терапії пацієнта з таким індексом маси тіла.

Згідно іншого переважного варіанту втілення винаходу, фармацевтичну композицію застосовують для зменшення індексу маси тіла, рівного більше 30 кг/м, або терапії пацієнта з таким індексом маси тіла.

BGP-15 або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти вводять у формі традиційної фармацевтичної композиції, що містить активний агент і, необов'язково, один або більш фармацевтично прийнятний носій(і). Фармацевтична композиція може включати будь-яку лікарську форму, придатну для перорального, парентерального або ректального введення або для місцевого лікування, і може бути твердою або рідкою.

Тверді фармацевтичні композиції, придатні для перорального введення, можуть бути порошком, капсулами, пігулками, пігулками з плівковим покриттям, мікрокапсули і так далі і можуть містити зв'язуючі агенти, такі як желатин, сорбіт, полі(вінілпіролідон) і т.д.; наповнювачі, такі як лактоза, глюкоза, крохмаль, кальцію фосфат і т.д.; допоміжні речовини для таблетування, такі як магнію стеарат, тальк, полі(етилгліколь), діоксид кремнію і т.д.; зволожувачі, такі як натрію лаурилсульфат і так далі, як носій. Капсули

можуть містити активний агент в чистому вигляді без якого-небудь носія, інші лікарські форми містять, на додаток до активного агента, один або більш носій(і).

Рідкі фармацевтичні композиції, придатні для перорального введення, можуть бути розчинами, суспензіями або емульсіями і можуть містити, наприклад, суспендуючі агенти, такі як желатин, карбоксиметилцелюлоза і т.д.; емульгатори, такі як сорбітану моноолеат і т.д.; розчинники, такі як вода, масло, гліцерин, пропіленгліколь, етанол і т.д.; консерванти, такі як метил-пара-гідроксибензоат і так далі, як носій.

Фармацевтичні композиції, придатні для парентерального введення, полягають, як правило, із стерильних розчинів активних інгредієнтів. Стерильний розчин може містити, на додаток до активного агента, рН-контролюючі агенти і агенти, контролюючі осмолярність, консерванти, сурфактанти і так далі.

Лікарські форми, перераховані вище, а також інші лікарські форми самі по собі відомі, див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990).

Фармацевтична композиція містить, як правило, стандартну дозу. Добову дозу можна вводити однією або декількома порціями. Реальне дозування залежить від багатьох чинників і визначається лікарем.

Фармацевтичну композицію одержують змішуванням активного інгредієнта з одним або більш носієм(ями) і перетворенням одержаної суміші у фармацевтичну композицію відомим способом. Корисні способи відомі із згаданої вище літератури, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences,.

Ефект BGP-15 на приріст маси тіла був досліджений в приведених нижче Прикладах.

Приклад 1

Ефект BGP-15 на приріст маси тіла, викликаний оланзапіном або клозапіном

Оскільки відомо, що деякі нейролептики викликають надмірну масу тіла і пізніше ожиріння у пацієнтів, що піддаються терапії [Ruetsch O. et al., L'Encéphale, 31, 507-16 (2005)], шурів, яким вводили оланзапін [2-метил-4-(4-метил-1-піперазиніл)-10Н-тісно-[2,3-б][1,5]-бензодіазепін], або мишей, яким вводили оланзапін або клозапін [8-хлор-11-(4-метил-1-піперазиніл)-5Н-добензо-[b,e][1,4]діазепін], використовували як експериментальну систему для визначення ефекту BGP-15 на аномальний приріст маси тіла.

А. Експериментальна індукція надмірної маси тіла за допомогою оланзапіну і порівняння з пероральними протидіабетичними засобами

Групам шурів-самок лінії Wistar вводили носій (контрольна група) і агенти, що підлягають тестуванню, протягом 28 діб. Кожна група складалася з 6 тварин, що одержували звичайний корм для лабораторних тварин і вільний доступ до водопровідної води. Агенти, що підлягають тестуванню, вводили двічі на добу, в 8 годин і 18 годин, перорально. Нейролептик оланзапін вводили в дозі, рівній 1 мг/кг, щоб викликати

приріст маси тіла. BGP-15 вводили в дозі, рівній 10 мг/кг, окремо і разом з оланзапіном. Пероральні протидіабетичні засоби метформин (100 мг/кг) і розиглітазон (3 мг/кг) застосовували як речовини порівняння, окремо і разом з оланзапіном. Середня початкова маса тварин складала 171 г. Маси тварин в кінці експерименту на 28-у добу перераховані в Таблиці 1.

Таблиця 1

Терапевтичний режим	Маса тіла (середня в групі) в грамах
Контроль	255
Оланзапін, 1 мг/кг	330
BGP-15 дигідрохлорид, 10 мг/кг	242
Метформін, 100 мг/кг	266
Розиглітазон, 3 мг/кг	284
Оланзапін 1 мг/кг + BGP-15 дигідрохлорид 10 мг/кг	262
Оланзапін 1 мг/кг + метформин 100 мг/кг	331
Оланзапін 1 мг/кг + розиглітазон 3 мг/кг	359

Приріст маси тіла в контрольній групі щодо початкової маси протягом експериментального періоду, 28 діб, можна вважати за нормальний у разі щурів. Оланзапін викликав високу середню масу щодо контрольної групи. Терапія одним BGP-15 зменшувала середню масу щодо контрольної групи, тоді як терапія метформіном і розиглітазоном, відповідно, викликала дещо вищу середню масу щодо контрольної групи. У групі, що одержувала терапію і оланзапіном і BGP-15 дигідрохлоридом, мало місце дуже значне зменшення маси тіла, і було практично набуто значення, яке характеризувало здорових тварин (контрольна група). Терапія метформіном не зменшувала, тоді як терапія розиглітазоном навіть збільшувала приріст маси, який викликаний оланзапіном на експериментальній моделі.

В. Експериментальна індукція надмірної маси тіла за допомогою оланзапіну або клозапіну

Групам мишей-самок лінії NMRI (Військово-морський медичний науково-дослідний інститут США) вводили носій (контрольна група) і агенти, що підлягають тестуванню, протягом 15 діб, перорально. Кожна група складалася з 10 тварин, що одержували звичайний корм для лабораторних тварин і вільний доступ до водопровідної води. Терапію здійснювали між 5 і 6 годинами вечори, перед настанням темної фази, головного періоду годування протягом доби. Оланзапін вводили в дозі, рівній 0,5 мг/кг, тоді як клозапін вводили в дозі, рівній 1 мг/кг, щоб викликати приріст маси тіла. BGP-15 вводили в дозі, рівній 10 мг/кг, окремо і разом з оланзапіном і клозапіном, відповідно. Масу тварин записували двічі на тиждень, і збільшення маси тіла тварин між першою і 15-тою добою приведене в Таблиці 2.

Таблиця 2

Терапевтичний режим	Збільшення маси тіла (середнє в групі) в грамах
Контроль	2,98
Оланзапін, 0,5 мг/кг	3,5
Клозапін, 1 мг/кг	4,11
BGP-15 дигідрохлорид, 10 мг/кг	2,85
Оланзапін, 0,5 мг/кг + BGP-15 дигідрохлорид, 10	2,33
Клозапін, 1 мг/кг + BGP-15 дигідрохлорид, 10 мг/кг	2,19

Окреме введення BGP-15 могло понизити приріст маси тіла на приблизно 4,4 % щодо контрольної групи. Проте в групах експериментальної моделі BGP-15 може зменшити зміну маси тіла щодо контрольної групи на 22 % і 26,5 %, відповідно.

Приклад 2

Ефект BGP-15 на приріст маси тіла, викликаний рисперідом у щурів

Експерименти проводили на щурах-самках лінії Wistar восьмитижневого віку. Кожна тест-група складалася з 10 тварин, що одержували звичайний корм для лабораторних тварин і вільний доступ до водопровідної води. Тварині вводили носій (контрольна група) і сполуку, що підлягає тестуванню, протягом 21 доби. У даній експериментальній системі нейрорептик рисперідон [3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-іл)-1-піперидиніл]етилу]-6,7,8,9-тетрагідро-2-метил-4Н-піридо-[1,2-а]піримідин-4-он] ін'єктували підшкірно один раз на добу в дозах, рівних 0,005 і 0,05 мг/кг, відповідно, щоб викликати приріст маси тіла. BGP-15 дигідрохлорид вводили в дозі, рівній 20 мг/кг, перорально, один раз на добу, окремо і разом з рисперідом.

Середня початкова маса тварин складала 195 г. Маси тварин в кінці експерименту на 21-шу добу перераховані в Таблиці 3.

Таблиця 3

Терапевтичний режим	Приріст маси тіла в грамах
Контроль	27
BGP-15 дигідрохлорид 20 мг/кг перорально	22,7
Рисперідон 0,005 мг/кг підшкірно	39,7
Рисперідон 0,05 мг/кг підшкірно	41

Продовження таблиці 3

Терапевтичний режим	Приріст маси тіла в грамах
Рисперідон 0,005 мг/кг підшкірно + BGP-15 дигідрохлорид 20 мг/кг перорально	25,8
Рисперідон 0,05 мг/кг підшкірно + BGP-15 дигідрохлорид 20 мг/кг перорально	28,7

Обидві дози нейролептичного лікарського засобу рисперідону викликали збільшення приросту маси тіла щодо контрольної групи. Окреме введення BGP-15 дещо зменшило приріст маси тіла. Проте в обох групах експериментальної моделі BGP-15 може зменшити зміну маси тіла, викликану додаванням рисперідону.

Приклад 3

Ефект BGP-15 на масу тіла мишей, які генетично схильні до ожиріння

Миша лінії ob/ob є генетичною моделлю ожиріння, де мутація гена лептину, одного з найбільш важливих гормонів, регулюючих відчуття насичення, викликає захворювання. Дефіцит лептину викликає як зменшену швидкість обміну речовин, так і підвищене споживання їжі. Дані миші проявляють швидкий приріст маси, тварини 6-тижневого віку мають середню масу тіла, рівну приблизно 30 грамів, тоді як миші типу немутанта (дикого) в цьому віці мають масу тіла, рівну тільки приблизно 20 г.

У експерименті ob/ob мишам-самцям 6-тижневого віку вводили перорально 15 мг/кг добової дози BGP-15 дигідрохлориду протягом 15

діб. Масу тварин вимірювали щонеділі. Значення маси тіла контрольних тварин і тварин, одержуючих BGP-15, після 15 діб терапії показані в Таблиці 4.

Таблиця 4

Терапевтичний режим	Приріст маси тіла в грамах
Контроль (розчинник)	8,73±0,76
BGP-15 дигідрохлорид, 15 мг/кг	6,35±0,17

Як показано в Таблиці 4, BGP-15 дигідрохлорид викликав досить значне зменшення в прирості маси тіла на моделі ожиріння у ob/ob мишей, оскільки приріст маси тіла в експериментальній групі був на 27 % менше, ніж в контрольній групі.

Приклад 4

Ефект BGP-15 на приріст маси тіла у мишей, викликаний раціоном з високим вмістом жирів

Експериментальні групи NMRI мишей-самок одержували смачну їжу, яка містила 50 % жиру. У одній з експериментальних груп миші одержували перорально добову дозу, рівну 20 мг/кг BGP-15 дигідрохлориду. Тварин з контрольної групи годували звичайною їжею для мишей з низьким вмістом жиру. У іншій групі мишей, що одержували звичайний мишачий корм, тваринам вводили перорально 20 мг/кг BGP-15 дигідрохлориду один раз на добу. Масу тварин оцінювали щонеділі протягом двох тижнів і розраховували зміни маси тіла. На початку дослідження середня маса тварин складала приблизно 26 г. Значення середнього приросту маси тіла на 8-у і 15-у добу експерименту показані в Таблиці 5.

Таблиця 5

Терапевтичний режим	Приріст маси тіла в грамах	
	на 8-у добу	на 15-у добу
Контроль (звичайна дієта)	1,97	2,47
BGP-15 дигідрохлорид 20 мг/кг перорально (звичайна дієта)	2,01	2,48
Раціон смачної їжі з високим вмістом жиру	3,65	5,37
Раціон смачної їжі з високим вмістом жиру + BGP-15 дигідрохлорид 20 мг/кг перорально	2,48	2,67

З Таблиці 5 можна бачити, що раціон смачної їжі з високим вмістом жирів приводив до дуже високого приросту маси тіла в порівнянні з контрольною групою, проте, терапія BGP-15 майже повністю блокувала ефект раціону з високим вмістом жирів. Терапія тільки BGP-15 не

мала значного ефекту на приріст маси тіла у разі звичайної дієти.

У Прикладах було показано, що ожиріння, яке розвивалося в різних експериментальних моделях, могло бути ефективно зменшене терапією BGP-15.