

Даний винахід відноситься до способу зниження інсулінової резистентності в людей, у яких відсутня погіршена толерантність до глюкози (ПТГ) й інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД).

На сьогодні особа, яка має рівень глюкози крові натще, більше за 7,8 ммол/л визнається за діабетика (хоча ця величина зараз переглядається і може недовдові бути встановленою на нижчому рівні, між 6 і 7 ммол/л). Однак, існує стандартна методика визначення чи є особа діабетиком, і це важливо, коли особа має рівень глюкози крові натще трохи менший за той, що зазначений вище. Ця методика називається пробою з оральним навантаженням глюкозою (ПОНГ).

ПОНГ здійснюється в такий спосіб. Після нічного голодування протягом 10-16 годин, проводиться вимірювання рівня глюкози крові натще. Глюкоза (75г) вводиться перорально з водою (250-300мл). Наступне вимірювання глюкози крові проводиться через 2 години. Діагноз діабет встановлюють у тому випадку, коли рівень глюкози натще є більшим за 7,8 ммол/л або рівень через 2 години є більшим за 11,1 ммол/л. Погіршена толерантність до глюкози (ПТГ) визнається, якщо рівень глюкози натще є меншим за 7,8 ммол/л і його величина через 2 години знаходиться в діапазоні від 7,8 до 11,1 ммол/л. Нормальною толерантність до глюкози вважається, коли і рівень глюкози натще, і рівень через 2 години є меншими за 7,8 ммол/л.

Більшість людей не є діабетиками і мають нормальну толерантність до глюкози. Частина цих людей піддаватимуться з часом ризику розвитку погіршеної толерантності до глюкози і/або діабету. Одним з добре відомих чинників ризику є ожиріння, при якому помірна інсулінова резистентність є звичайним явищем. В організмі, що страждає на ожиріння, це часто компенсується збільшенням рівню інсуліну плазми. Разом з тим, організм може тільки підвищувати секрецію інсуліну до певного рівня, отже, якщо в особі, що страждає на ожиріння, інсулінова резистентність продовжує погіршуватися, зрештою організм не зможе компенсувати шляхом утворення додаткового інсуліну. На цей час рівні глюкози плазми будуть підвищуватися, що є ознакою ПТГ або інсулінонезалежного цукрового діабету (ІНЦД).

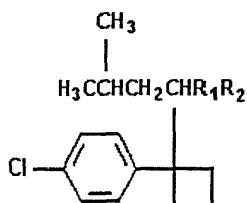
Очевидно, що цей поступовий ухил до ПТГ й ІНЦД є небажаним як для окремої особи, так і щодо витрат на охорону здоров'я. Таким чином, було б краще обмежувати інсулінову резистентність у цих людей якомога довше.

Термін "толерантність до глюкози" полягає в розміщенні глюкози в м'язовій тканині і виробленні глюкози печінкою.

Термін "інсулінова резистентність" означає послаблену біологічну реакцію на інсулін. Інсулінова резистентність може мати вплив як на вироблення глюкози печінкою, так і на периферійне поглинання глюкози, і може зумовлюватися зменшеною кількістю інсулінових рецепторів, зниженою активністю вироблення тирозинкінази інсуліновим рецептором і/або відхилення, які є дистальними щодо рецептора.

Несподівано, було виявлено, що введення певних арилциклобутилкапіламінів впливає на зниження інсулінової резистентності.

Відповідно до даного винаходу, передбачається спосіб зниження інсулінової резистентності в людей, у яких немає погіршеної толерантності до глюкози або інсулінонезалежного цукрового діабету, але для яких існує підвищений ризик розвитку таких станів, причому цей спосіб полягає у введенні людині, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за формулою I



включно з енантіомерами і фармацевтично прийнятними її солями, де  $R_1$  і  $R_2$  є незалежно H або метилом, у поєднанні з фармацевтично прийнятим розчинником або носієм. Людина може страждати на ожиріння або ні.

Створення та застосування сполук за формулою I, таких як N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофеніл)циклобутил]-3-метилбутиламін (або N-{1-[1-(4-хлорофеніл)циклобутил]-3-метилбутил}-N,N-диметиламін) та їх солей для лікування депресії наведені в описі до британського патенту 2098602. Застосування сполук за формулою I, таких як N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофеніл)циклобутил]-3-метилбутиламін та його солей для лікування хвороби Паркінсона описане в європейському патенті №252206. Застосування N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофеніл)циклобутил]-3-метилбутиламіну і його солей для лікування розладів церебральної функції описане в патенті США 4939175. Застосування гідрохлориду N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофеніл)циклобутил]-3-метилбутиламіну в лікуванні ожиріння описане в європейському патенті №397831. Найбільш прийнятною формою цієї сполуки є моногідрат гідрохлориду N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофеніл)циклобутил]-3-метилбутиламіну (моногідрат гідрохлориду сибутраміну), який описаний в європейському патенті №230742. Застосування N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофеніл)циклобутил]-3-метилбутиламіну і його солей для покращання толерантності до глюкози в людей, які мають погіршену толерантність до глюкози або інсулінонезалежний цукровий діабет, описано в оприлюдненій заявці PCT W095/20949. Вона не розкриває або передбачає, що сполуки за даним винаходом мають здатність підвищувати чутливість до інсуліну, вона також не розкриває або передбачає, що сполуки за даним винаходом змогли б знизити інсулінову резистентність в людей, які не мають ПТГ й ІНЦД.

Фахівці у галузі можуть зрозуміти, що сполуки за формулою I можуть існувати як солі фармацевтично прийнятних кислот. Приклади таких солей включають гідро-хлориди, гідроброміди, сульфати, метансульфонати, нітрати, малеати, ацетати, цитрати, фумарати, тартрати [наприклад, (+)-тартрати, (-)-тартрати або їх суміші, включаючи рацемічні суміші], сукцинати, бензоати і солі амінокислот, таких як глютамінова кислота. Сполуки за формулою I та їх солі можуть існувати у формі сольватів (наприклад, гідрати).

Фахівці у галузі можуть зрозуміти, що сполуки за формулою I мають хіральний центр. Якщо сполука за формулою I має один хіральний центр, вона може існувати у двох енантіомірних формах. Даний винахід

включає використання індивідуальних енантіомерів і сумішей енантіомерів. Енантіомери можуть бути розділеними за методами, які відомі фахівцям у галузі, наприклад, створенням діастереоізомерних солей або комплексів, які можуть бути відокремлені, наприклад, кристалізацією; через створення діастереоізомерних похідних, які можуть бути відокремлені, наприклад, кристалізацією, газорідинною або рідинною хроматографією; вибірковою реакцією одного енантіомера з енантіомер-специфічним реагентом, наприклад, ферментне окислення або відновлення, з наступним розділенням змінених і незмінених енантіомерів; або газо-рідинною або рідинною хроматографією в хіральному середовищі, наприклад, на хіральному носії, наприклад, кварці, з граничним хіральним лігандом, або в присутності хірального розчинника. Бажано було б, щоб у разі перетворення потрібного енантіомеру на іншу хімічну сутність однією з описаних вище процедур розділення, здійснювався наступний крок з визволення потрібної енантіомерної форми. На відміну від цього, специфічні енантіомери можуть бути синтезовані асиметричним синтезом, з використанням оптично активних реагентів, підкладок, каталізаторів або розчинників, або перетворенням одного енантіомера в інший шляхом асиметричної трансформації.

Визначеними сполуками за формулою I є N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофент)-циклобутил]-3-метилбутиламін, N-{1-[1-(4-хлорофеніл)циклобутил]-3-метилбутил}-N-метиламін і 1-[1-(4-хлорофеніл)-циклобутил]-3-метилбутиламін, включаючи рацемати, індивідуальні енантіомери і їх суміші та фармацевтично прийнятні їх солі. Найбільш бажаною сполукою за формулою I є N,N-диметил-1-[1-(4-хлорофеніл)-циклобутил]-3-метилбутиламін або його сіль, наприклад, гідрохлорид. Найбільш прийнятною формою цього гідрохлориду є його моногідрат.

Сполука за формулою I може уводитися в будь-яких відомих фармацевтичних препаративних формах. Кількість сполуки, яку належить уводити, залежатиме від декількох чинників, включаючи вік пацієнта, тяжкість стану і останню медичну історію пацієнта, і завжди знаходиться в межах доладного розсуду лікаря, що робить введення, але зазвичай передбачається, що дозування сполуки для введення знаходитиметься в діапазоні від 0,1 до 50 мг, переважно від 1 до 30 мг у день, за один або більше прийомів.

Препаративні форми для перорального застосування є найбільш прийнятними композиціями для застосування за даним винаходом і це такі відомі фармацевтичні форми для подібного введення як, наприклад, пігулки, капсули, фанули, сиропи і водні або олійні суспензії. Сполучні речовини, які використовуються в приготуванні цих сполук є такими сполучними речовинами, що відомі у фармацевтичній галузі. Пігулки можуть готуватися з суміші активної сполуки і наповнювачів, наприклад, фосфату кальцію; розподільних речовин, наприклад, кукурудзяного крохмалю; змащувальних речовин, наприклад, стеарату магнію; зв'язувальних речовин, наприклад, мікрокристалічної целюлози або полівінілпірролідона й інших небов'язкових інгредієнтів, відомих у галузі, щоб уможливити створення пігулки зі сполуки у відомі способи. Пігулки, у разі потреби, можуть створюватися з покриттям з використанням відомих способів і сполучних речовин, які можуть включати покриття, що руйнується в шлунково-кишковому тракті, використовуючи, наприклад, фталат гідроксипропілметилцелюлози. Пігулки можуть бути сформовані в спосіб, відомий фахівцям у галузі, таким чином, щоб впровадити тривале визволення сполук за даним винаходом. Такі пігулки, у разі потреби, можуть бути забезпечені у відомі способи покриттями, що руйнуються в шлунково-кишковому тракті, наприклад, з використанням фталату ацетату целюлози. Так само, капсули, наприклад, тверді або м'які желатинові капсули, що містять активну сполуку з доданням або без додання сполучної речовини, можуть готуватися у відомі способи і, у разі потреби, забезпечуватися у відомий спосіб покриттями, що руйнуються в шлунково-кишковому тракті. Вміст капсули може бути сформований з застосуванням відомих способів таким чином, щоб забезпечити поступове визволення активної сполуки. Кожна з пігулок і капсул для зручності може містити від 1 до 50мг активної сполуки.

Інші препаративні форми для перорального введення включають, наприклад, водні суспензії, які містять активну сполуку у водному середовищі за присутністю нетоксичного суспензуючого компоненту, такого як натрієва карбокси-метилцелюлоза і олійні суспензії, які містять сполуку за даним винаходом у прийнятній рослинній олії, наприклад, арахісовій. Активна сполука може формуватися в гранули зі сполучними речовинами або без них. Пацієнт може безпосередньо ковтати гранули, або вони можуть додаватися до прийнятного рідинного носія (наприклад, води) перед вживанням. Гранули можуть містити розповсюджувачі, тобто шипучі пари, створені з кислоти і карбонатної або бікарбонатної солі, для забезпечення дисперсії в рідинному середовищі.

Терапевтично активні сполуки за формулою I можуть бути сформовані в масу, яку пацієнт утримує у своєму роті для того, щоб активна сполука засвоювалася через слизову оболонку рота.

Препаративні форми, що прийнятні для ректального введення, є відовими фармацевтичними формами для такого введення, наприклад, свічки з маслом какао або на основі поліетиленгліколю.

Препаративні форми, що прийнятні для парентерального введення, є відомими фармацевтичними формами для такого введення, наприклад, стерильні суспензії або стерильні розчини в прийнятному розчиннику.

Препаративні форми для місцевого введення включають в'язку речовину, у якій рівномірно розповсюджено фармакологічно активні сполуки за даним винаходом таким чином, що сполуки утримують контакт зі шкірою для введення сполуки трансдермально. Прийнятна трансдермальна маса може готуватися змішуванням фармацевтично активної сполуки з носієм для місцевого застосування, таким як мінеральна олія, петролатум і/або віск, наприклад, парафіновий або бджолиний, разом з потенційним трансдермальним прискорювачем, таким як диметилсульфоксид або пропіленгліколь. Крім того, активні сполуки можуть бути розподілені у фармацевтично прийнятній кремовій, гелевій або мазевій основі. Кількість активної сполуки, яка міститься в препараті для місцевого застосування, повинна бути такою, щоб терапевтично ефективна кількість сполуки постачалася протягом часу, призначеного для знаходження на шкірі препарату для місцевого застосування.

Терапевтично активна сполука за формулою I може бути сформованою в масу, яка розповсюджується аерозольно в ротовій або носовій порожнині пацієнта. Такі аерозолі можуть вживатися з

упаковок, що накачуються, або упаковок під тиском, які містять летучий носій.

Терапевтично активні сполуки за формулою I, що використовуються за способом даного винаходу, можуть також вводитися шляхом безперервного вливання з зовнішнього джерела, наприклад, внутрішньовенним вливанням, або з джерела сполуки, розміщеного в тілі. Внутрішні джерела включають імплантовані резервуари, що містять сполуку для вливання, яка безперервно виділяється, наприклад, за допомогою осмосу, й імпланти, які можуть бути (а) рідинними, такими як олійна суспензія сполуки, яку необхідно вливати, наприклад, у формі модифікації, яка дуже повільно розчиняється у воді, такої як додеканоатна сіль або олеофільний складний ефір або (б) твердими у формі імплантованого носія, наприклад, з синтетичної смоли або воскового матеріалу, для сполуки, яку слід вливати. Носій може бути єдиним утворенням і містити усю сполуку, або складатися з набору декількох елементів, кожний з яких містить частину сполуки, що треба подавати. Кількість активної сполуки, яка знаходиться у внутрішньому джерелі мусить бути такою, щоб терапевтично ефективна кількість сполуки подавалася протягом тривалого часу.

У деяких препаратах може бути слушним використання сполуки за даним винаходом у формі часток дуже малого розміру, наприклад, як таких, що отримуються роздрібненням енергією струму.

У сполуках за даним винаходом активна сполука може, у разі потреби, поєднуватися з іншими сумісними фармакологічно активними інгредієнтами.

Наступні дослідження в лабораторних і реальних умовах підтверджують дані, що сполуки за формулою I мають ефект щодо зниження інсулінової резистентності і можуть мати інсуліносенсibiliзуючу дію. Фахівці в галузі розуміють, що 10мг сибутраміну у формі моногідрату гідрохлориду еквівалентні 8,37мг сибутраміну в основній формі.

Дослідження 1, лабораторне, м'язові L6-клітини.

М'язові L6-клітини було отримано з Європейського зібрання культур (Нортон Даун) і їх було використано в експериментах 7-11. Клітини утримувалися в стандартному середовищі для культури тканини DMEM і поглинання глюкози оцінювалося з використанням [<sup>3</sup>H]-2-деоксиглюкози (2ДГ) з присутністю і без присутності доданого інсуліну ( $10^{-6}$ М), як було описано раніше (Walker PS et al., Glucose transport activity in L6 muscle cells is regulated by the coordinate control of subcellular glucose transporter distribution, biosynthesis, and mRNA transcription, JBC. 1990;265(3),1516-1523 і Kilp A et al, Stimulation of hexose transport by metformin in L6 muscle cells in culture, Endocrinology, 1992;130(5), 2535-2544).

Поглинання 2ДГ було представлено, як відсоткове змінювання порівняно з контрольним зразком. Значення подані як середнє  $\pm$  SEM з набору 4 пробірок за експеримент. Розбіжності між наборами пробірок оцінювалися за студентовим t-тестом, значення ймовірності  $p < 0,05$  вважалися за значущі. У відсутність доданого інсуліну, L6-клітини, що вирощувалися 24 години зі сполукою за формулою I, у якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> - обидва H, продемонстрували значне збільшення поглинання 2ДГ (від  $100 \pm 2,1$  в контрольній групі до  $116,9 \pm 3,8$ ,  $123 \pm 4,3$  і  $134 \pm 7,3$  при  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  і  $10^{-6}$  М відповідно). За присутністю доданого інсуліну ( $10^{-9}$  М) значні збільшення в поглинанні 2ДГ спостерігалися після 24 годин вирощування зі сполукою за формулою I, у якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> - обидва метил (моногідрат гідрохлориду сибутраміну), при  $10^{-6}$  М (вщ  $147,3 \pm 3,0$  до  $160,7 \pm 4,5$ ) і сполукою за формулою I, у якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> - обидва H, при  $10^{-7}$  М і  $10^{-6}$  М (від  $149,1 \pm 3,9$  до  $161,8 \pm 3,3$  і  $165,2 \pm 3,6$  відповідно).

Це дослідження показує, що за присутністю або відсутністю доданого інсуліну, сполуки за формулою I збільшують поглинання глюкози м'язовими L6-клітинами.

Дослідження 2, натурне, об/об миші.

Дослідження проводилися на об/об мишах, що страждають на ожиріння (під Aston), які являють модель важкої інсулінової резистентності і, також, є гіперглікемічними. Походження і характеристики цієї тваринної моделі були раніше описані (Flatt PR, Bailey CJ, Development of glucose intolerance and impaired plasma insulin response to glucose in obese hyperglycaemic (ob/ob) mice, Horm Metab Res 1981;13:556-560 і Bailey CJ et al. Influence of genetic background and age on the expression of the obese hyperglycaemic syndrome in Aston ob/ob mice, Int J Obesity, 1982;6:11-21).

Об/об миші утримувалися поодиноці в поліпропіленових клітках при температурі  $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$  і вологості 55%. Миші мали вільний доступ до стандартного гранульованого корму для щурів і мишей (Compound Rat and Mouse Diet, Special Diet Services, Witham, Essex) і проточної води увесь час. Тварини утримувалися за зворотною фазою циклу "світло-пітьма". Світло вимикалося з 09.00 до 17.00 години під час гострого експерименту і з 10.00 до 18.00 під час хронічного експерименту. Протягом цього часу лабораторію освітлювали червоні лампи. Тварини при звичалися до таких умов протягом принаймні двох тижнів напередодні експерименту.

Всім тваринам протягом 7 днів давалася деіонізована вода (на початку темного періоду). Вага тіла і кількість спожитої їжі вимірювалися щоденно. Зразки крові відбиралися безпосередньо перед щоденним введенням носія (деіонізована вода 10мл/кг перорально) або сполука за формулою I, у якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> - обидва метил (моногідрат гідрохлориду сибутраміну; 10мл/кг перорально) у перший день (початковий відлік) і після 14 і 28 днів експерименту (на п'ятнадцятий і двадцять дев'ятий день відповідно). Зразки крові також відбиралися протягом 14 днів після припинення введення моногідрату гідрохлориду сибутраміну (на сорок третій день дослідження). Глюкоза плазми визначалася за глюкозооксидазною процедурою (Analox GM7), а інсулін плазми визначався за радіоімунним аналізом (Amerlex, Amersham).

Не спостерігалось будь-яких суттєвих змін у вазі тіла або споживанні їжі між носієм і моногідратом гідрохлориду сибутраміну. Глюкоза плазми в об/об мишей, що піддавалися дії моногідрату гідрохлориду сибутраміну, знизилася після 14 і 28 днів застосування зі значною розбіжністю з контрольною на 28-й день ( $p < 0,01$ , таблиця). Через 14 днів після припинення застосування ліків, глюкоза плазми не змінилася в групі, якій вводився носій, але значно піднялася в групі, яка піддавалася дії моногідрату гідрохлориду сибутраміну до контрольних значень. Будь-яких значних змін в інсуліні плазми не спостерігалось, хоча інсулін плазми мав тенденцію до зниження в групі, яка піддавалася дії моногідрату гідрохлориду сибутраміну і збільшився після припинення застосування сполуки.

Дослідження 3, натурне, об/об миші.

Молоді об/об миші (під Aston) у випадковий спосіб були розсортовані на 3 такі групи: контрольну, якій вводилося плацебо (сольовий розчин буферизованого фосфату 2,5мл/кг/день перорально), ту, якій вводився моногідрат гідрохлориду сибутраміну (5мг/кг/день) і контрольну з парним харчуванням, якій завдавалася така кількість їжі, яка споживалася в попередній день групою, якій вводився моногідрат гідрохлориду сибутраміну. Після підготовчого тижня, уведення препарату тривало 6 тижнів. Вага тіла і споживання їжі контролювалося кожний 1-2 дні, а проби крові для визначення глюкози й інсуліну плазми відбиралися з хвостової вени зі щотижневим інтервалом не натще об 11 годині ранку. Початкову пробу на толерантність до глюкози (Д-глюкоза, 2г/кг у 40% розчині на дистильованій воді) й інсуліновий тест на гіперглікемію (Actrapid, Novo-Nordisk, 2аом/кг початково) проводилися після 5 тижнів уведення препарату. Їжа не давалася тільки протягом цих тестів (приблизно 4 години). Основні проби крові і тестові процедури проводилися через 18 годин після останнього уведення препарату.

Уведення препарату було припинено через 6 тижнів і миші спостерігалися протягом наступних 6 тижнів. Миші з парним харчуванням продовжували парно харчуватися відносно групи, якій було припинено уведення моногідрату гідрохлориду сибутраміну. Другий інсуліновий тест на гіперглікемію було проведено через 4 тижня після припинення уведення препарату. Глюкоза плазми визначалася автоматизованою глюкозооксидазною процедурою (Bascap) й інсулін плазми визначався за ра-діоімунним аналізом (Amerlex, Amersham).

Протягом уведення моногідрату гідрохлориду сибутраміну спостерігалось значне зниження ваги тіла й інсуліну плазми, порівняно з уведенням носія. Значні зниження інсуліну плазми ( $p < 0,05$ , див. фіг.1) і глюкозі плазми ( $p < 0,05$ , див. фіг.2) у початковому тесті на толерантність до глюкози спостерігалися в групі, якій вводився моногідрат гідрохлориду сибутраміну, порівняно з групою, якій вводився носій. Спостерігалися також значні поліпшення інсулінової гіпоглікемії ( $p < 0,05$ , див. фіг.3, після 5 тижнів) у групі, якій вводився моногідрат гідрохлориду сибутраміну, порівняно з групою, якій вводився носій. Ці результати означають, що сполуки за формулою I у відносно малій дозі здатні забезпечити покращання інсулінової чутливості, оскільки глюкоза краще засвоюється при меншій кількості інсуліну. Група з парним харчуванням показала зниження ваги подібне до групи, якій вводився моногідрат гідрохлориду сибутраміну, але не спостерігалось будь-якого поліпшення в пробі з оральним навантаженням глюкозою. Отже, група з парним харчуванням не демонструє покращання інсулінової чутливості.

Під час усього періоду після припинення застосування моногідрату гідрохлориду сибутраміну, вага тіла й інсулін плазми залишалися значно нижчими, чим у групи, якій вводився носій майже протягом усіх 6 тижнів тривалості цього періоду.

У таблиці і на фіг.1-3 напис "сибутрамін" означає "моногідрат гідрохлориду сибутраміну".

Таблиця

Дія тривалого уведення сполуки за формулою I, у якій  $R_1$  і  $R_2$  - обидва метил (10мг/кг перорально) і після його припинення на глюкозу й інсулін плазми в об/об мишей

Уведення	День експерименту	Кількість днів уведення	Носій (n)	Сполука (n)	Глюкоза плазми (ммол/л)		Інсулін плазми (нг/мл)	
					Носій	Сполука	Носій	Сполука
Перед початком уведення	1	0	22	32	24,3±0,6	24,3±0,6	92,0±4,5	92,0±4,5
Сибутрамін	15	14	22	32	21,7±0,9	19,0±0,6	49,7±3,5	45,1±2,6
Сибутрамін	29	28	14	21	26,0±1,4	15,8±0,7**	46,2±4,5	35,1±2,7
Після припинення уведення	43	14	6	12	22,9±1,7	23,6±1,2	40,6±6,6	77,1±11,3

Величини являють собою зворотно перетворені середні значення  $\pm$  SEM, скориговані щодо початкових розбіжностей між групами, яким робилися уведення.

Значні розбіжності порівняно з групою, якій вводився носій позначено \*\*  $P < 0,01$ .

(n) - кількість залучених тварин.

Дані трьох експериментів показують, що сполуки за формулою I можуть підвищувати поглинання глюкози м'язовими L6-клітинами як у звичайному стані, так і за інсуліновим стимулюванням і що за відсутністю змін у вазі тіла або споживанні їжі, сполука за формулою I, у якій  $R_1$  і  $R_2$  - обидва метил, може знижувати рівні глюкози плазми в об/об мишей. Ці дані, узяті разом, припускають здатність сполук за формулою I впливати на інсулінову чутливість. Дані також вказують на здатність сполук за формулою I знижувати інсулінову резистентність.

Існує декілька синдромів, таких як акантоз чорний, ельфїзм, ліпоатрофія і синдром полікістозного яєчника, що демонструють інсулінову резистентність як частину їх клініки. Вищенаведені дані припускають, що сполука за формулою I може мати застосування для полегшення інсулінової резистентності в людей, що знаходяться в подібних умовах. Таким чином, даний винахід, крім того, передбачає використання сполуки за формулою I у виробництві медикаменту для зниження інсулінової резистентності в людей, що мають акантоз чорний, ельфїзм, ліпоатрофію або синдром полікістозного яєчника або інші становища, при яких існує інсулінова резистентність.

Даний винахід також передбачає спосіб лікування акантозу чорного, ельфїзму, ліпоатрофії або синдрому полікістозного яєчника або інших становищ, при яких існує інсулінова резистентність, який полягає у введенні пацієнту, який цього потребує, сполуки за формулою I у поєднанні з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм.

Пацієнти з ІНЦД часто лікуються оральними стимуляторами інсулінової секреції, такими як фумарат 1,1-диметил-2-(2-морфолінофеніл)гуанідину (BTS67582) або сульфонілмочевини, включаючи толбутамід, толазамід, хлорпропамід, глібенкламід, гліметірид, гліпізид і гліклазид або з компонентами, що підвищують

інсулінову чутливість, включаючи метформін, циглітазон, троглітазон і піоглітазон. Крім того, використання сполуки за формулою I полягає у виробництві медикаменту для комбінаційної терапії пацієнтів, хворих на ІНЦД з метою поліпшення їх ваги і діабетичного контролю, який містить сполуку за формулою I й оральний стимулятор інсулінової секреції або компонент, що підвищує інсулінову чутливість.

Даний винахід, крім того, передбачає спосіб поліпшення ваги і діабетичного контролю пацієнтів, хворих на ІНЦД, який полягає у введенні людині, яка цього потребує, сполуки за формулою I у комбінації з оральним стимулятором інсулінової секреції або компонентом, що підвищує інсулінову чутливість у поєднанні з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм.

Найбільш прийнятним стимулятором інсулінової секреції є фумарат 1,1-диметил-2-(2-морфолінофеніл)гуанідину (BTS67582) або сульфонілмочевина, обрані з толбутаміду, толазаміду, хлорпропаміду, глібенкламіду, глімепіриду, гліпізиду. Компонент, що підвищує інсулінову чутливість переважно обирається з метформіну, циглітазону, троглітазону і піоглітазону.

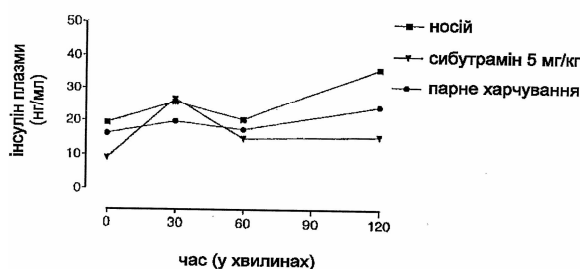
Сполука за формулою I й оральний стимулятор інсулінової секреції або компонент, що підвищує інсулінову чутливість можуть вводитися або супутно, або одночасно, наприклад, у формі окремих доз, які застосовуються разом, роздільно або послідовно. Таким чином, даний винахід, крім того, передбачає виріб, що містить сполуку за формулою I й оральний стимулятор інсулінової секреції або компонент, що підвищує інсулінову чутливість, який являє комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування для поліпшення ваги і діабетичного контролю пацієнтів, хворих на ІНЦД. Співвідношення між сполукою за формулою I й оральним стимулятором інсулінової секреції або компонентом, що підвищує інсулінову чутливість є таким, що кількість кожного використаного активного інгредієнту буде достатньою для забезпечення терапевтично ефективного рівня, але не більшою за кількість, що рекомендована як безпечна для введення.

Дія зі зниження інсулінової резистентності, яку виявили сполуки за формулою I означає, що сполуки за формулою I можуть бути корисними у виробництві медикаменту, який може використовуватися як підвищувач інсулінової чутливості. Таким чином, даний винахід, крім того, передбачає використання сполуки за формулою I у виробництві медикаменту, який є підвищувачем інсулінової чутливості.

Деякі пацієнти, яким поставлено діагноз інсулінозалежний діабет, також можуть демонструвати певний рівень інсулінової резистентності. Отже, можливі переваги від лікування цих пацієнтів сполукою за формулою I з метою зниження їх інсулінової резистентності. Це означало б, що такі пацієнти потребували би менших доз інсуліну з метою утримання аналогічного або кращого контролю над їх діабетом, оскільки доза інсуліну асоціювалася би з більшою ефективністю зниження глюкози крові. Така терапія надала б довгострокові переваги щодо зниження шкідливих впливів, які можуть спричинятися тривалим лікуванням великими дозами інсуліну. Крім того, деякі пацієнти, хворі на ІНЦД, також лікуються інсуліном і мають інсулінову резистентність. Таким чином, даний винахід, крім того, передбачає спосіб, і використання сполуки за формулою I у виробництві медикаменту, для зниження кількості інсуліну, якої щоденно потребує людина, хвора на інсулінозалежний цукровий діабет або ІНЦД. Даний винахід також передбачає спосіб, і використання сполуки за формулою I для виробництва медикаменту, для профілактики довготривалих шкідливих наслідків, викликаних сталим вживанням великих доз інсуліну людьми, хворими на інсулінозалежний цукровий діабет або ІНЦД.

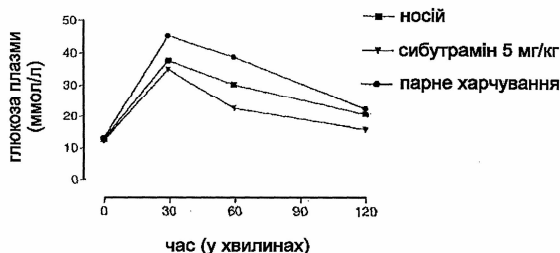
фиг. 1

Вплив сибутраміну на інсулін плазми в пробі з навантаженням глюкозою в об/об мишей



фиг. 2

Вплив сибутраміну на глюкозу плазми в пробі з навантаженням глюкозою в об/об мишей



Вплив сибутраміну на інсулінову гіперклікемію в об/об мишей

