

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390743 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.26

(22) Дата подачи заявки
2021.08.31

(51) Int. Cl. A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

(31) 63/073,172; 63/154,461; 63/160,575

(32) 2020.09.01; 2021.02.26; 2021.03.12

(33) US

(86) PCT/US2021/048537

(87) WO 2022/051304 2022.03.10

(71) Заявитель:

И20 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

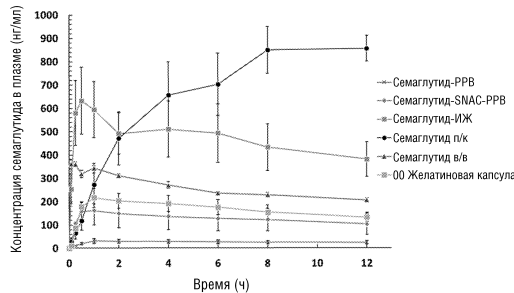
(72) Изобретатель:

Браун Тайлер, Ибсен Келли (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны ионные жидкости и глубокие эвтектические жидкости для лечения диабета и связанных с ним заболеваний, включая ожирение и нарушения обмена веществ.



202390743

A1

A1

202390743

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 577618EA/071

СОСТАВЫ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА

СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашиваются преимущества предварительной заявки на патент США № 63/073172, поданной 01 сентября 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/154461, поданной 26 февраля 2021 г., и предварительной заявки на патент США № 63/160575, поданной 12 марта 2021 г., полное содержание каждой из которых настоящим включено посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Диабет представляет собой метаболическое заболевание, характеризующееся неспособностью поджелудочной железы секретировать уровень инсулина, достаточный для поддержания нормального уровня системной глюкозы. Несмотря на достижения, по-прежнему существует потребность в новых методах лечения диабета.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ионную жидкость.

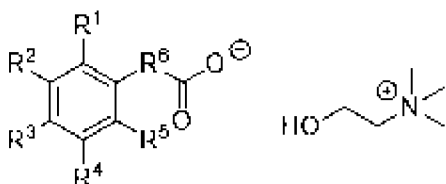
[0004] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения заболевание или расстройство является диабетом. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения заболевание или расстройство является диабетом 1 типа. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения заболевание или расстройство является диабетом 2 типа. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения заболевание или расстройство является неалкогольным стеатогепатитом.

[0005] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения ожирения, предотвращения увеличения массы или снижения массы тела у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ионную жидкость.

[0006] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию вводят посредством подкожного, внутривенного или перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию вводят посредством перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию вводят в виде капсулы, наполненной жидкостью. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию вводят несколькими дозами. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию вводят несколькими дозами. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композицию вводят на слизистую оболочку.

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,1% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,05М. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость имеет соотношение катион:анион от около 4:1 до около 1:4.

[0008] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость представлена формулой (I):



Формула (I),

где:

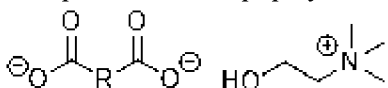
R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбраны из водорода, галогена, циано, нитро, amino, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гетероалкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила; и

R⁶ выбран из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила.

[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения по меньшей мере два из R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ представляют собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения по меньшей мере три из R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ представляют собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ представляют собой водород.

[0010] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R⁶ выбран из C₁₋₆алкила и C₂₋₆алкенила. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R⁶ представляет собой C₂алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R⁶ представляет собой C₁₋₆алкенила. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R⁶ представляет собой C₂алкенила.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость представлена формулой (II):



Формула (II),

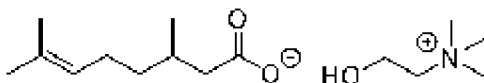
где:

R выбран из C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила.

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R представляет собой C₁₋₆алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R

представляет собой C₁алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения R представляет собой C₃алкил.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость представлена формулой (III):



Формула (III).

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит катион холина и анион, выбранный из циннамата, гидроциннамата, малоната, цитронеллата и глутарата. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения анион выбран из циннамата, гидроциннамата и цитронеллата.

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных агентов. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из нуклеиновой кислоты, небольшой молекулы и полипептида. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат нуклеиновую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат небольшую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат полипептид.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из глюкагоноподобного пептида (GLP-1), производного глюкагоноподобного пептида и миметика глюкагоноподобного пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из лираглутида, эксенатида и семаглутида. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат лираглутид.

[0017] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из инсулина и прамлинтида.

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0019] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и гидрокоричную кислоту в молярном соотношении 1:2.

[0020] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и коричную кислоту в молярном соотношении 1:1.

[0021] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и глутаровую кислоту в молярном соотношении 1:1.

[0022] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и малоновую кислоту в молярном соотношении 1:1.

[0023] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и октеную кислоту в молярном соотношении 1:1.

[0024] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и октеную кислоту в молярном соотношении 1:2.

[0025] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и цитронелловую кислоту в молярном соотношении 1:1.

[0026] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и цитронелловую кислоту в молярном соотношении 1:2.

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных агентов. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из нуклеиновой кислоты, небольшой молекулы и полипептида. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат нуклеиновую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат небольшую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат полипептид.

[0028] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из глюкагоноподобного пептида (GLP-1), производного глюкагоноподобного пептида и миметика глюкагоноподобного пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из лираглутида, эксенатида и семаглутида. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат лираглутид.

[0029] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из инсулина и прамлинтида.

[0030] В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая композицию, описанную в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПО ССЫЛКЕ

[0031] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как

если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0032] Новые признаки изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание особенностей и преимуществ настоящего изобретения можно получить, обратившись к следующему подробному описанию, в котором излагаются иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы изобретения, и прилагаемым чертежам, где:

[0033] На **ФИГ. 1** показана аминокислотная последовательность глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1).

[0034] На **ФИГ. 2** показана аминокислотная последовательность эксенатида.

[0035] На **ФИГ. 3** показана аминокислотная последовательность лираглутида.

[0036] На **ФИГ. 4** показана аминокислотная последовательность семаглутида.

[0037] На **ФИГ. 5** показаны различные ионные жидкости, которые являются жидкими при комнатной температуре.

[0038] На **ФИГ. 6** показаны различные ионные жидкости, которые не являются жидкими при комнатной температуре.

[0039] На **ФИГ. 7** показано изменение уровней глюкозы в крови с течением времени после интраеюнального введения холин-цитронелловой кислоты крысам, не страдающим диабетом.

[0040] На **ФИГ. 8** показано изменение уровней глюкозы в крови с течением времени после введения холин-октановой кислоты и холин-октеновой кислоты крысам, не страдающим диабетом.

[0041] На **ФИГ. 9** показано изменение уровней глюкозы в крови с течением времени после введения цитронелловой кислоты крысам, не страдающим диабетом.

[0042] На **ФИГ. 10** показано изменение уровней глюкозы в крови с течением времени после подкожного и перорального введения холин-цитронелловой кислоты крысам, не страдающим диабетом.

[0043] На **ФИГ. 11** показано изменение уровней глюкозы в крови с течением времени после перорального введения холин-цитронелловой кислоты крысам, страдающим диабетом.

[0044] На **ФИГ. 12** показано изменение уровней инсулина в плазме с течением времени после интраеюнального, подкожного и перорального введения холин-цитронелловой кислоты крысам, страдающим диабетом.

[0045] На **ФИГ. 13** показано изменение уровней глюкозы в крови и уровней глюкозы в моче с течением времени после интраеюнального введения холин-цитронелловой кислоты крысам, не страдающим диабетом.

[0046] На **ФИГ. 14** показано изменение уровней лираглутида в сыворотке с течением времени после интраеюнального введения холин-гидрокоричной кислоты и лираглутида крысам, не страдающим диабетом.

[0047] На **ФИГ. 15** показана доставка лираглутида в С-коричной кислоте 1:1 в двенадцатиперстную кишку (жидкость) или желудок собак (жидкость или капсула) по сравнению с в/в (внутривенным), п/к (подкожным) дозированием и пероральным введением лираглутида в чистом виде в желудок.

[0048] На **ФИГ. 16** показан эксенатид в С-коричной кислоте 1:1 в желудке собак в виде жидкости по сравнению с внутривенным, подкожным введением и без препарата (эксенатид-солевой раствор).

[0049] На **ФИГ. 17** показан семаглутид в холине-коричной кислоте 1:1, доставленный в желудок в 0, 00 или 000 желатиновых капсулах, покрытых покрытием Evonik EPO, или 0 капсул из НРМС.

[0050] На **ФИГ. 18** показана доставка семаглутида в С-коричной кислоте 1:1 в желудок собак (жидкость и капсула) по сравнению с внутривенным, подкожным введением и пероральным введением в чистом виде (РРВ) или с SNAC (SNAC-РРВ).

[0051] На **ФИГ. 19** совместная доставка лираглутида и эксенатида с холин-коричной кислотой 1:1.

[0052] На **ФИГ. 20** показаны окрашенные Н&Е ткани желудочно-кишечного тракта для крыс, получавших ионную жидкость (ИЖ) и физиологический раствор в дозе 100 мкл.

[0053] На **ФИГ. 21** показаны результаты анализа крови и плазмы крыс, которым вводили 100 мкл ионной жидкости (ИЖ) (светло-серый цвет; левые столбцы) и физиологический раствор (темно-серый цвет; правые столбцы).

[0054] На **ФИГ. 22** показано иммуногистохимическое окрашивание плотных соединений тощей кишки в группах, получавших дозу ионной жидкости (ИЖ) и дозу физиологического раствора (плацебо), окрашенных на окклюдин и клаудин-1.

[0055] На **ФИГ. 23** показана масса тела крыс в группе, получавшей 100 мкл ионной жидкости (ИЖ), и группе плацебо.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0056] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение.

[0057] Как используется в настоящем документе, форма единственного числа включает отсылки на множественное число, если контекст явно не требует иного.

[0058] Термин «C_{x-y}», используемый в сочетании с химическим фрагментом, таким как алкил, алкенил или алкинил, подразумевает включение групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин «C₁₋₆-алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода. Термин -C_{x-y}-алкилен- относится к замещенной или незамещенной алкиленовой цепи с атомами углерода от x до y в алкиленовой цепи. Например -C₁₋₆-алкилен- может быть выбран из

метилена, этилена, пропилена, бутилена, пентилена и гексилена, любой из которых обязательно замещен.

[0059] «Алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой цепью и алкильные группы с разветвленной цепью. Алкильная группа может содержать от одного до двенадцати атомов углерода (например, C₁₋₁₂ алкил), например, от одного до восьми атомов углерода (C₁₋₈ алкил) или от одного до шести атомов углерода (C₁₋₆ алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, септил, октил, нонил и децил. Алкильная группа присоединена к остальной части молекулы прямой связью. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа обязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как.

[0060] «Галогеналкил» относится к алкильной группе, которая замещена одним или несколькими галогенами. Примеры галогеналкильных групп включают трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил и 1,2-дибромэтил.

[0061] «Алкенил» относится к замещенным или незамещенным углеводородным группам, включая алкенильные группы с прямой или разветвленной цепью, содержащие по меньшей мере одну двойную связь. Алкенильная группа может содержать от двух до двенадцати атомов углерода (например, C₂₋₁₂ алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил (то есть винил), проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа обязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

[0062] «Алкинил» относится к замещенным или незамещенным углеводородным группам, включая алкинильные группы с прямой или разветвленной цепью, содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Алкинильная группа может содержать от двух до двенадцати атомов углерода (например, C₂₋₁₂ алкинила). Примеры алкинильных групп включают этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и тому подобное. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа обязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

[0063] «Гетероалкил», «гетероалкенил» и «гетероалкинил» относятся к замещенным или незамещенным алкильным, алкенильным и алкинильным группам, которые, соответственно, имеют один или несколько атомов в скелетной цепи, выбранных из атома, отличного от углерода. Типичные атомы скелетной цепи, выбранные из атома, отличного от углерода, включают, например, O, N, P, Si, S или их комбинации, где атомы азота, фосфора и серы могут быть обязательно окислены, а гетероатом азота может быть обязательно кватернизован. Числовой диапазон, если он указан, относится к общей длине цепи. Например, 3-8-членный гетероалкил имеет длину цепи от 3 до 8

атомов. Связь с остальной частью молекулы может осуществляться либо через гетероатом, либо через углерод в гетероалкильной, гетероалкенильной или гетероалкинильной цепи. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкильная, гетероалкенильная или гетероалкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

[0064] Термин «ионные жидкости», как используется в настоящем документе, относится к органическим солям или смесям органических солей, которые существуют в жидком состоянии. Было показано, что ионные жидкости могут быть использованы в различных областях, в том числе в промышленной обработке, катализе, фармацевтике и электрохимии. Ионные жидкости содержат по меньшей мере один анионный и по меньшей мере один катионный компонент. Ионные жидкости могут содержать дополнительный донор водородной связи (то есть любую молекулу, которая может обеспечить группу -ОН или -NH); примеры включают, но не ограничиваются ими, спирты, жирные кислоты и амины. Анионный и катионный компоненты могут присутствовать в любом молярном соотношении. Примеры молярных соотношений (катион:анион) включают, но не ограничиваются ими, 1:1, 1:2, 2:1 и диапазоны между этими соотношениями. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость или растворитель существуют в виде жидкости при температуре ниже 100°C. В некоторых вариантах осуществления ионная жидкость или растворитель существуют в виде жидкости при комнатной температуре.

[0065] Фраза «фармацевтически приемлемый эксципиент» или «фармацевтически приемлемый носитель», как используется в настоящем документе, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата и не вреден для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; 4- порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

[0066] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству соединения, описанного в настоящем документе, которое является достаточным для воздействия на предполагаемое применение, включая, но не ограничиваясь этим, лечение заболевания, как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого лечебного применения (*in vivo*) или подлежащего лечению субъекта и болезненного состояния, например, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и тому подобное, что может быть легко определено специалистом в данной области техники. Этот термин также применяется к дозе, которая вызывает конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, которому необходимо следовать, от того, вводится ли оно в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую оно вводится, и физической системы доставки, в которой он переносится.

[0067] Как используется в настоящем документе, термин «лечение» или «излечение» относится к подходу для получения полезных или желаемых результатов в отношении заболевания, расстройства или медицинского состояния, включая, помимо прочего, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Терапевтическая польза может включать, например, искоренение или облегчение основного заболевания, которое лечат. Терапевтическая польза может включать, например, искоренение или облегчение основного заболевания, которое лечат. Кроме того, терапевтическая польза может включать, например, устранение или улучшение одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у субъекта наблюдается улучшение, несмотря на то, что субъект все еще может страдать от основного заболевания. В некоторых вариантах осуществления для профилактической пользы композиции вводят субъекту, подверженному риску развития определенного заболевания, или субъекту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания может быть не поставлен.

[0068] «Терапевтический эффект», как этот термин используется в настоящем документе, включает терапевтический эффект и/или профилактический эффект, как описано выше. Профилактический эффект включает задержку или устранение проявления заболевания или состояния, задержку или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

[0069] Термины «совместное введение», «введение в комбинации с» и их грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, охватывают введение двух или более агентов животному, включая человека, так что оба агента и/или их метаболиты присутствуют в предмете одновременно. Совместное введение включает

одновременное введение отдельных композиций, введение в разное время отдельных композиций или введение композиции, в которой присутствуют оба агента.

[0001] Как используется в настоящем документе, термины «субъект» и «пациент» включают животных (например, позвоночных, амфибий, рыб, млекопитающих, кошек, собак, лошадей, свиней, коров, овец, грызунов, кроликов, белок, медведей и приматы (например, шимпанзе, гориллы и люди)). Субъектом предпочтительно является млекопитающее. Млекопитающее может быть, например, любым млекопитающим, например, человеком, приматом, мышью, крысой, собакой, кошкой, лошадью, а также домашним скотом или животными, выращиваемыми для употребления в пищу, например, крупным рогатым скотом, овцами, свиней, кур и коз. В предпочтительном варианте осуществления млекопитающим является человек.

[0002] «Контроль» или «стандартный контроль» относится к образцу, измерению или значению, которые служат эталоном, обычно известным эталоном, для сравнения с тестовым образцом, измерением или значением. Например, тестовый образец можно взять у субъекта, страдающего данным заболеванием (например, диабетом), и сравнить его с известным нормальным (не больным) индивидуумом (например, стандартным контрольным субъектом). Стандартный контроль также может представлять собой среднее измерение или значение, полученное от популяции аналогичных индивидуумов (например, субъектов стандартной контрольной группы), не страдающих данным заболеванием (например, популяция стандартной контрольной группы), например, здоровых индивидуумов с аналогичным медицинским образованием, тот же возраст, вес и т. д. Стандартное контрольное значение также может быть получено от того же человека, например, из ранее полученного образца от пациента до начала заболевания. Например, контроль может быть разработан для сравнения терапевтического эффекта на основе фармакологических данных (например, периода полувыведения) или терапевтических мер (например, сравнения побочных эффектов). Элементы управления также полезны для определения значимости данных. Например, если значения данного параметра сильно различаются в контроле, вариации в тестовых образцах не будут считаться значительными. Специалист поймет, что стандартные средства контроля могут быть разработаны для оценки любого количества параметров.

[0070] Как используется в настоящем документе, термин «лекарственное средство» представляет собой любой агент, который будет оказывать действие на клетку-мишень или организм. Лекарственное средство может быть выбрано из группы, включающей: химические вещества, небольшие органические или неорганические молекулы, пептид, белок или нуклеиновой кислоты. Неограничивающие примеры активных соединений, предполагаемых для применения в описанных здесь способах, включают малые молекулы, полипептиды, нуклеиновые кислоты, антитела, вакцины, полипептид GLP-1 или его миметик/аналог, прамлинтид и инсулин.

[0071] Как используется в настоящем документе, термин «диабет» относится к сахарному диабету, метаболическому заболеванию, характеризующемуся

недостаточностью или отсутствием секреции инсулина поджелудочной железой. Используемый повсюду термин «диабет» включает все типы, включая сахарный диабет типа 1 и типа 2, если здесь не указано иное. Две наиболее распространенные формы диабета связаны либо со сниженной выработкой инсулина (при 1-м типе), либо со сниженной реакцией организма на инсулин (при 2-м типе). При диабете 1 типа функция поджелудочной железы постепенно утрачивается, что в конечном итоге делает пациента полностью зависимым от экзогенно доставляемого инсулина для лечения диабета. При типе 2 у пациента сохраняется некоторое функционирование поджелудочной железы, но чувствительность организма к инсулину снижена, что снижает степень гликемии, поддерживаемую пациентом. Пациентов с типом 2 лечат различными препаратами, в том числе пероральными препаратами, повышающими чувствительность к глюкозе, аналогами GLP-1 или инсулином. Оба типа диабета приводят к гипергликемии, которая вызывает острые признаки диабета: чрезмерное выделение мочи, повышенную жажду и повышенное потребление жидкости, нечеткость зрения, необъяснимую потерю веса, вялость и изменения энергетического обмена. Диабет может вызвать множество осложнений, включая невропатию, ретинопатию, нарушение функции микроциркуляторного русла, почечную недостаточность и плохое заживление ран. Субъект с «преддиабетическим» состоянием может быть охарактеризован, например, как имеющий повышенный уровень сахара в крови натощак или повышенный уровень сахара в крови после приема пищи, так что уровни глюкозы не соответствуют современным медицинским определениям диабета. Субъект с «недавно диагностированным» диабетом относится к пациенту с диабетом 1 типа, который находится в пределах 1-3 лет после постановки диагноза. Эта популяция пациентов может физиологически или эмоционально отличаться от общей популяции больных диабетом 1 типа.

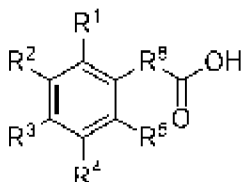
[0072] Термин «ожирение» относится к избытку жира в организме. Ожирение можно определить с помощью любой меры, принятой и используемой специалистами в данной области. В настоящее время общепринятым показателем ожирения является индекс массы тела (ИМТ). Последствия ожирения включают сердечно-сосудистые заболевания, высокое кровяное давление (то есть гипертонию), остеоартрит, рак и диабет.

Композиции, содержащие ионные жидкости

[0073] В настоящем документе предложены, согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, композиции, содержащие ионные жидкости, применимые для лечения определенных заболеваний и нарушений. В некоторых вариантах осуществления анион в ионной жидкости может быть выбран из коричной кислоты, гидрокоричной кислоты, гидрокискоричной (3-фенилпропановой или бензилуксусной) кислоты, метокискоричной кислоты, феруловой кислоты, изоферуловой кислоты, 2-фенилпропионовой (гидротроповой кислоты), кумаровой кислоты, 3,3-дифенилпропионовой кислоты, 3,5-диметокси-4-гидрокискоричной кислоты (синапиновой кислоты). Можно использовать другие структурные аналоги коричной кислоты.

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит холин и гидрокориичную кислоту в молярном соотношении 1:2. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит холин и коричную кислоту в молярном соотношении 1:1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит холин и глутаровую кислоту в молярном соотношении 1:1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит холин и малоновую кислоту в молярном соотношении 1:1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит холин и октеную кислоту в молярном соотношении 1:1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит холин и октеную кислоту в молярном соотношении 1:2. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит холин и цитронелловую кислоту в молярном соотношении 1:1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит холин и цитронелловую кислоту в молярном соотношении 1:2.

[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения структурный аналог коричной кислоты представлен формулой:

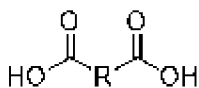


где:

R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, галогена, циано, нитро, амино, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гетероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения анион представляет собой диацид, представленный формулой:

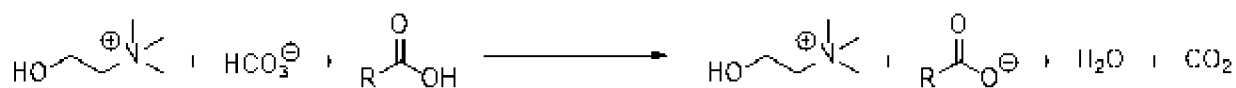


где:

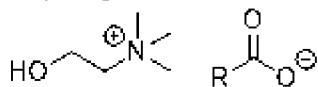
R выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

[0077] Холин (или холиний) является подходящим выбором катиона при приготовлении ионных жидкостей. Однако катион может быть выбран из множества молекул, включая соли холина (например, хлорид холина), производные холина или любой другой биосовместимый катион, способный образовывать ионную жидкость с описанными в настоящем документе анионами.

[0078] В некоторых вариантах осуществления ионную жидкость готовят путем смешивания кислоты с бикарбонатом холина, как показано на схеме ниже:



[0079] Бикарбонат холина реагирует с карбоновой кислотой с образованием воды, диоксида углерода и ионной жидкости, представленной формулой:



[0080] В зависимости от соотношения аниона и катиона в реакционной смеси полученная смесь может также содержать либо избыток кислоты, либо избыток бикарбоната холина. Термин «ионная жидкость», используемый в настоящем документе, включает все стехиометрические соединения, включая эквимольную кислоту и карбонат холина, избыток кислоты или избыток бикарбоната холина.

[0081] Структуры ионных жидкостей, показанные с кислотным протоном или без него, эквивалентны и взаимозаменяемы в зависимости от концентрации и состава.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения свойства ионной жидкости определяются ионными взаимодействиями между анионом и катионом. В некоторых вариантах осуществления свойства ионной жидкости определяются взаимодействиями водородных связей между анионом и катионом. Относительный вклад взаимодействий ионов и водородных связей в свойства ионной жидкости может варьироваться в зависимости от природы ионов.

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,01% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,02% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,03% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,04% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,05% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,06% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,07% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,08% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,09% по массе на объем. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,1% по массе на объем. Согласно некоторым

изобретения ионная жидкость содержит один из анионов, перечисленных в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит один или несколько анионов, перечисленных в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ионная жидкость содержит одно из соотношений катион:анион, перечисленных в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция, предложенная в настоящем документе, содержит одну из ионных жидкостей, перечисленных в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция, предложенная в настоящем документе, содержит одну или несколько ионных жидкостей, перечисленных в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция, предложенная в настоящем документе, содержит одну из ионных жидкостей в одном из соотношений катион:анион, перечисленных в таблице 1. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция, предложенная в настоящем документе, содержит одну или несколько ионных жидкостей в одном из соотношений катион:анион, перечисленных в таблице 1.

Состав

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения жидкость, представленная в настоящем документе, составлена в комбинации с одним или несколькими лекарственными средствами. В некоторых вариантах осуществления изобретения ионная жидкость может быть объединена с другим растворителем для повышения растворимости и/или доставки. Растворитель может быть водным или неводным. В некоторых вариантах осуществления изобретения целью растворителя является контроль дозы ионной жидкости, воздействующей на слизистую оболочку или желудочно-кишечный тракт. Разбавление ионной жидкости растворителем может служить цели доставки безопасной дозы субъекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения целью растворителя является улучшение растворимости одного или нескольких лекарственных средств. Такие улучшения могут исходить из способности растворителя контролировать физико-химическую среду ионной жидкости, чтобы соответствовать химическим свойствам одного или нескольких лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель может служить для улучшения доставки через слизистую оболочку.

[0090] Используемые растворители могут включать без ограничения: стерильную воду, физиологический раствор, глицерин, пропиленгликоль, этанол, масла, этилолеат, изопропилмирикат, бензилбензоат или поверхностно-активные вещества.

[0091] В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель выбирают таким образом, чтобы не оказывать неблагоприятного воздействия на совместимость ионной жидкости с капсулой.

[0092] В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или несколько лекарственных средств могут образовывать мицеллы или другие самособирающиеся структуры. В некоторых вариантах такие структуры могут возникать только в присутствии ионных жидкостей.

[0093] В некоторых вариантах осуществления изобретения одно или несколько лекарственных средств представляют собой молекулу нуклеиновой кислоты. Молекула нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе, может быть вектором, вектором экспрессии, ингибиторной нуклеиновой кислотой, аптамером, матричной молекулой или кассетой (например, для редактирования генов), или нацеливающей молекулой (например, для технологий CRISPR-Cas) или любым другим природным или синтетической молекулой нуклеиновой кислоты, предназначенной для доставки в организм.

[0094] В любом из вариантов осуществления одно или несколько лекарственных средств могут быть разработаны с целью лечения местной ткани, например, слизистой оболочки кишечника, лечения отдаленной ткани, например, печени, или попадания в системный кровоток.

[0095] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция, описанных в настоящем документе, например, композиция, содержащая ионные жидкости и одно или несколько лекарственных средств, может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый эксципиент. Подходящие эксципиенты включают, например, воду, физиологический раствор, глицерин, этанол или тому подобное и их комбинации. Кроме того, при желании композиция может содержать небольшие количества дополнительных эксципиентов, таких как эмульгаторы, поверхностно-активные вещества, pH-буферные агенты и тому подобное, которые повышают эффективность одного или нескольких лекарственных средств.

[0096] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция, содержащая ионную жидкость, может быть дополнительно инкапсулирована в дозированную форму, предназначенную для облегчения доставки в организм. Неограничивающие примеры таких лекарственных форм включают капсулы, таблетки и сиропы.

[0097] В некоторых вариантах осуществления изобретения состав может потребовать вспомогательных веществ, сахаров (таких как лактоза), крахмалов (таких как кукурузный крахмал), целлюлозы, производных целлюлозы (таких как карбоксиметилцеллюлоза натрия), желатина и других совместимых веществ.

[0098] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения композиция, содержащая ионную жидкость, описанную в настоящем документе, дополнительно содержит один или несколько дополнительных агентов. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из нуклеиновой кислоты, небольшой молекулы и полипептида. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат нуклеиновую кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат небольшую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат полипептид. В некоторых вариантах осуществления

изобретения полипептид содержит антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения антитело включает антитело, выбранное из антигенсвязывающего фрагмента (Fab, F(ab')₂), одноцепочечного переменного фрагмента (scFv) и нанотел.

[0099] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из глюкагоноподобного пептида (GLP-1), производного глюкагоноподобного пептида и миметика глюкагоноподобного пептида. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из лираглутида, эксенатида и семаглутида. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов содержат лираглутид.

[0100] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения один или несколько дополнительных агентов выбраны из инсулина и прамлинтида.

Ионные жидкости для лечения заболеваний и расстройств

[0101] В настоящем документе предложен, согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, способ лечения метаболического заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение композиции, содержащей ионную жидкость. Метаболические расстройства включают, но не ограничиваются ими, ожирение, диабет, жировую болезнь печени или неалкогольную жировую болезнь печени.

[0102] В настоящем документе предложено, согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, применение ионных жидкостей для лечения диабета пероральным введением. Пероральное введение может осуществляться в любой из дозированных форм, включая пилюли, капли, капсулы, аэрозольные спреи или жидкости. Ионная жидкость или одно или несколько лекарственных средств, которые должны быть доставлены с помощью ионной жидкости, могут быть инкапсулированы в капсулу. Ионная жидкость с лекарственной формой может присутствовать в любой из физических форм, включая прозрачную неразбавленную ионную жидкость, гомогенную смесь ионной жидкости с фармацевтически приемлемым разбавителем, эмульсию или суспензию. Пероральную дозу также можно вводить в виде сиропа, спрея или аэрозоля. Композиция любой пероральной дозы, описанная в настоящем документе, может содержать заданное количество ионной жидкости и, необязательно, одно или несколько лекарственных средств, и может быть приготовлена методами фармации, хорошо известными специалистам в данной области.

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в настоящем документе описан способ лечения диабета, включающий пероральное введение пероральной композиции инсулина в сочетании с ионной жидкостью.

[0104] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описан способ лечения диабета, включающий пероральное введение пероральной композиции инсулина и прамлинтида в сочетании с ионной жидкостью.

[0105] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описан способ лечения диабета, включающий пероральное введение перорального состава лираглутида или эксенатида в ионной жидкости.

[0106] Как описано в настоящем документе, ионные жидкости способны безопасно переносить активные соединения через слизистые оболочки, возникающие при пероральном введении.

[0107] Как описано в приведенных здесь примерах, при введении вместе с одним или несколькими лекарственными средствами ионные жидкости солубилизируют одно или несколько лекарственных средств и приводят к усиленной доставке в большой круг кровообращения. Соответственно, они особенно подходят в качестве средств доставки к слизистым оболочкам и/или через них.

[0108] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ доставки одного или более лекарственных средств, включающий введение одного или более лекарственных средств в сочетании с ионной жидкостью на слизистую оболочку, например, назальную, ротовую или вагинальную мембрану.

[0109] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ доставки одного или нескольких лекарственных средств, включающий введение одного или нескольких лекарственных средств в дозе по меньшей мере 0,01 мг/кг, 0,02 мг/кг, 0,03 мг/кг, 0,04 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,06 мг/кг, 0,07 мг/кг, 0,08 мг/кг, 0,09 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 5,0 мг/кг, 6,0 мг/кг, 7,0 мг/кг, 8,0 мг/кг, 9,0 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 350 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг, 1000 мг/кг, 1100 мг/кг, 1200 мг/кг, 1300 мг/кг, 1400 мг/кг, 1500 мг/кг, 1600 мг/кг, 1700 мг/кг, 1800 мг/кг, 1900 мг/кг, 2000 мг/кг, 2500 мг/кг, 3000 мг/кг, 3500 мг/кг, 4000 мг/кг, 4500 мг/кг, 5000 мг/кг, 5500 мг/кг, 6000 мг/кг, 6500 мг/кг, 7000 мг/кг, 7500 мг/кг, 8000 мг/кг, 8500 мг/кг, 9000 мг/кг или 10000 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ доставки одного или нескольких лекарственных средств, включающий введение одного или нескольких лекарственных средств в дозе 0,01 мг/кг, 0,02 мг/кг, 0,03 мг/кг, 0,04 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,06 мг/кг, 0,07 мг/кг, 0,08 мг/кг, 0,09 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 5,0 мг/кг, 6,0 мг/кг, 7,0 мг/кг, 8,0 мг/кг, 9,0 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг, 350 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг, 1000 мг/кг, 1100 мг/кг, 1200 мг/кг, 1300 мг/кг, 1400 мг/кг, 1500 мг/кг, 1600 мг/кг, 1700 мг/кг, 1800 мг/кг, 1900 мг/кг, 2000 мг/кг, 2500 мг/кг, 3000 мг/кг, 3500 мг/кг, 4000 мг/кг, 4500 мг/кг, 5000 мг/кг, 5500

мг/кг, 6000 мг/кг, 6500 мг/кг, 7000 мг/кг, 7500 мг/кг, 8000 мг/кг, 8500 мг/кг, 9000 мг/кг или 10000 мг/кг.

Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1)

[0110] Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой пептидный гормон, который, как известно, снижает потребление пищи и чувство голода у людей. Аминокислотная последовательность GLP-1 показана на **ФИГ. 1**. GLP-1 представляет собой инкретин, полученный из продукта транскрипции гена проглюкагона, который способствует гомеостазу глюкозы. Поскольку природный GLP-1 имеет чрезвычайно короткий период полувыведения, что затрудняет его использование в терапевтических целях, были разработаны модифицированные версии GLP-1 с большей стабильностью. Такие модификации могут быть осуществлены либо путем изменения последовательности пептида, либо путем конъюгирования с пептидом другой структуры. Обычная модификация включает присоединение липидного хвоста. В настоящее время для лечения диабета 2 типа используются миметики GLP-1, и недавние клинические испытания показали, что эти методы лечения улучшают гомеостаз глюкозы. Они также помогают в достижении потери веса.

[0111] Для лечения диабета известны и используются различные миметики GLP-1. Миметики GLP-1 (или аналоги) могут включать эксенатид. Аминокислотная последовательность эксенатида показана на **ФИГ. 2**. Другие примеры аналогов GLP-1 включают производные для уменьшения ферментативного расщепления, например, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид, альбиглутид, лираглутид и таспоглутид. Аминокислотная последовательность лираглутида показана на **ФИГ. 3**. Аминокислотная последовательность семаглутида показана на **ФИГ. 4**.

[0112] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе описан способ лечения диабета, включающий пероральное введение пероральной композиции полипептида GLP-1 или его миметика/аналога в комбинации с ионной жидкостью.

[0113] В некоторых вариантах осуществления композиции, представленные в настоящем документе, можно использовать для лечения ожирения путем доставки композиции, содержащей ионную жидкость и аналог GLP-1.

[0114] В некоторых вариантах осуществления композиции, представленные в настоящем документе, можно использовать для лечения ожирения за счет двойного действия ионной жидкости и аналога GLP-1. Некоторые ионные жидкости уменьшают всасывание жира через слизистую оболочку кишечника. Чистый результат композиции в отношении снижения массы тела может быть результатом комбинации сниженной абсорбции жира, сниженного поглощения пищи и повышенной доставки аналога GLP-1.

ПРИМЕРЫ

Общий

[0115] Все эксперименты на животных проводили в соответствии с рекомендациями комитета по уходу за животными и Руководством по уходу и

использованию животных Института ресурсов лабораторных животных Национального исследовательского совета.

Пример 1: Получение цитронеллата холина 1:2

[0116] К двум эквивалентам чистой цитронелловой кислоты (20 г, 0,117 моль, 2 экв.) в круглодонной колбе на 500 мл добавляли 12,13 г 80 мас.% раствора бикарбоната холина (9,70 г, 0,059 моль, 1 экв.). Смесь перемешивали при температуре 40°C до прекращения выделения CO₂. Растворитель удаляли на роторном испарителе при температуре 60°C в течение 1 часа, и продукт сушили в вакуумной печи в течение 48 часов при температуре 60°C.

Пример 2: Получение of циннамата холина 1:2

[0117] К двум эквивалентам чистой коричной кислоты (30 г, 0,202 моль, 2 экв.) в круглодонной колбе на 500 мл добавляли 20,91 г 80 мас.% раствора бикарбоната холина (16,72 г, 0,101 моль, 1 экв.). К смеси добавляли этанол (5 мл) для растворения коричной кислоты. Смесь перемешивали при температуре 40°C до прекращения выделения CO₂. Растворитель удаляли на роторном испарителе при температуре 60°C в течение 1 часа и продукт сушили в вакуумной печи в течение 48 часов при температуре 60°C.

Пример 3: Получение ионных жидкостей

[0118] Было синтезировано несколько ионных жидкостей, содержащих холин в качестве катиона и различные анионы. Для приготовления ионных жидкостей к чистому аниону карбоновой кислоты в круглодонной колбе на 250 мл добавляли 2, 1, 0,5 или 0,33 экв. бикарбоната холина (80 мас. % раствор). Для анионов, не смешивающихся с водным раствором бикарбоната холина, добавляли соразтворитель, такой как этанол, до образования гомогенной смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения CO₂. Растворитель удаляли на роторном испарителе при температуре 60°C в течение 20 минут, и каждый продукт сушили в вакуумной печи в течение 48 часов при температуре 60°C.

[0119] Используя 62 различных аниона, было синтезировано 108 различных ионных жидкостей. Из этих 108 ионных жидкостей 43 были твердыми при комнатной температуре и 65 были жидкими при комнатной температуре. В некоторых случаях ионные жидкости, которые представляли собой нетекучие воскообразные твердые вещества или растекающиеся маслянистые твердые вещества, превращались в жидкость при повышенной температуре (>30°C). В некоторых случаях твердые порошки не разжижались при повышенной температуре (>30°C). В некоторых случаях (например, декановая кислота) один анион приводил к образованию жидкости при одном соотношении (2:1) и твердого вещества при другом соотношении (1:1 или 1:2). Различные образовавшиеся ионные жидкости и их физические характеристики приведены в **таблице 1**:

Таблица 1: Физические свойства ионных жидкостей

Анион	Катион	Физическая форма (соотношения указаны в виде
-------	--------	---

		катион:анион)
(R)- α -Липоевая кислота	Холин	Твердое вещество при 2:1, 1:1, 1:2
2-(4-Изобутилфенил)пропионовая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
2-(4,4-Диметил-2-пентанил)-5,7,7-триметил октановая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
2-Гексилдекановая кислота	Холин	Жидкость при 1:1
2-Гидроксигиппуровая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
3,7-Диметил октановая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1, 1:2
4-Метилгексановая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
4-Метил октановая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, Твердое вещество при 1:2
4-Метилвалериановая кислота	Холин	Жидкость при 1:2
5-Норборнен-2-карбоновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Абиетиновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Уксусная кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 1:1, 1:2
Арахидоновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Кофейная кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Коричная кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:1,5, 1:2
Лимонная кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 3:1, 4:1; Твердое вещество при 1:1
Цитронелловая кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 1:1, 1:2
Кротоновая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
D-(+)- Галактоновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Декановая кислота	Холин	Жидкость при 2:1; Твердое вещество при 1:1, 1:2
Дезоксихолевая кислота	Холин	Твердое вещество при 2:1, 1:1
Дезоксихолевая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Эйкозапентановая кислота (EPA)	Холин	Твердое вещество при 1:1
Эллаговая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Фумаровая кислота	Холин	Жидкость при 2:1, Твердое вещество при 1:1
Герановая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Глутаровая кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 1:1

Гликолевая кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 1:1
Гексановая кислот	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Гидрокоричная кислота (3-фенилпропионовая кислота)	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Изовалериановая кислота	Холин	Жидкость при 1:2
L-(+)-Винная кислота	Холин	Жидкость при 2:1; Твердое вещество при 1:1
L-Аскорбиновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
L-Глутатион восстановленный	Холин	Твердое вещество при 2:1
Молочная кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Лауриновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1, 1:2
Левулиновая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Линолевая кислота	Холин	Жидкость при 1:2; Твердое вещество при 1:1
Линоленовая кислота	Холин	Жидкость при 1:2
Малеиновая кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 1:1
Малоновую кислоту	Холин	Жидкость при 1:1
Мезаконовая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1; Жидкость при 2:1
Нонановая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1, 1:2
Октановая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:2, Жидкость при 1:1
Олеиновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1, 1:2
p-Толуолсульфоновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1; Жидкость при 1:2
Перилловая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Фосфорная кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1; Жидкость при 2:1, 1:2
Пимелиновая кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 1:1
Пропионовая кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 1:1
Пироглутаминовая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1; Жидкость при 1:2
Пировиноградная кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Рицинолевая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2

Сорбиновая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Сирингиновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Транс-2-деценвая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1, 1:2
Транс-2-гексановая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Транс-2-октенвая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Транс-3-октенвая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Транс-7-октенвая кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2
Транс-феруловая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Ундекановая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
Ванилиновая кислота	Холин	Твердое вещество при 1:1
α -Кетоглутаровая кислота	Холин	Жидкость при 2:1
Янтарная кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 1:1, 1:2
Яблочная кислота	Холин	Жидкость при 2:1, 1:1
Миндальная кислота	Холин	Жидкость при 1:1, 1:2

Пример 4: Физическая форма ионных жидкостей и растворителей глубокой эвтектики

[0120] Ионные жидкости значительно различались по внешнему виду и свойствам. Некоторые ионные жидкости, такие как холин-винная кислота (2:1), являются прозрачными жидкостями при комнатной температуре. Другие, такие как холин-коричная кислота, при комнатной температуре представляют собой вязкие желтые жидкости. Различные ионные жидкости, которые являются жидкими при комнатной температуре, показаны на **ФИГ. 5**.

[0121] Некоторые смеси аниона и катиона не являются жидкостью при комнатной температуре. Например, холин-винная кислота (1:1) представляет собой твердое вещество, а холин-декановая кислота (1:1) представляет собой воскообразное твердое вещество. Различные нежидкие композиции показаны на **ФИГ. 6**. Ионные жидкости, которые существуют в жидкой форме при комнатной температуре, особенно подходят для описанных в настоящем документе фармацевтических применений.

Пример 5: Влияние на уровень глюкозы в крови после введения холин-цитронелловой кислоты

[0122] Взрослых не страдающих диабетом самцов крыс Wistar не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем вводили дозу холин-цитронелловой кислоты посредством интраеюнальной инъекции. В контрольной группе натошак путем интраеюнальной инъекции вводили физиологический раствор. Через равные промежутки времени для определения уровня глюкозы в крови отбирали около 250 мкл крови. Полученные значения, представленные как среднее процентное

изменение±стандартная ошибка уровней глюкозы в крови по отношению к начальному показанию (n=3) в зависимости от времени, показаны на **ФИГ. 7**.

[0123] Холин-цитронелловая кислота вызывала немедленное и дозозависимое снижение уровня глюкозы в крови. Контрольное лечение физиологическим раствором не изменяло уровень глюкозы в крови по сравнению с исходным уровнем. Однако когда крысам вводили 10, 20, 50 и 100 мкл холин-цитронелловой кислоты, уровень глюкозы в крови снижался дозозависимым образом. Для дозы 100 мкл уровень глюкозы снизился примерно на 70% по сравнению с исходным уровнем. Эта шкала снижения уровня глюкозы в крови, вероятно, будет эффективна при лечении диабета.

Пример 6: Влияние на уровень глюкозы в крови после введения холин-октановой кислоты и холин-октеновой кислоты

[0124] Взрослых не страдающих диабетом самцов крыс Wistar не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде и затем вводили дозу 100 мкл холин-октановой кислоты или холин-октеновой кислоты посредством интраеюнальной инъекции. В контрольной группе натошак посредством интраеюнальной инъекции вводили физиологический раствор. Через равные промежутки времени для определения уровня глюкозы в крови отбирали около 250 мкл крови. Полученные значения, представленные как среднее процентное изменение±стандартная ошибка уровней глюкозы в крови по отношению к начальному показанию (n=3) в зависимости от времени, показаны на **ФИГ. 8**.

[0125] Удивительно, но в отличие от холин-цитронелловой кислоты, которая вызывала выраженное снижение уровня глюкозы в крови, ни холин-октановая кислота, ни холин-октеновая кислота не снижали уровень глюкозы в крови у крыс.

Пример 7: Влияние на уровень глюкозы в крови после введения цитронелловой кислоты

[0126] Полученные значения, представленные как среднее процентное изменение±стандартная ошибка уровней глюкозы в крови по отношению к начальному показанию (n=4) Полученные значения, представленные как среднее процентное изменение ± стандартная ошибка уровней глюкозы в крови по отношению к начальному показанию **ФИГ. 9**.

[0127] Взрослых не страдающих диабетом самцов крыс Wistar не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде и затем вводили дозу холин-цитронелловой кислоты или только цитронелловой кислоты посредством интраеюнальной инъекции. Доза 50 мкл холин-цитронелловой кислоты вызвала немедленное снижение уровня глюкозы в крови примерно до 50% от начального уровня. Однако, когда крысам вводили 38 мкл только цитронелловой кислоты, что эквивалентно содержанию кислоты в 50 мкл ионной жидкости холин-цитронелловая кислота, уровень глюкозы в крови снизился только примерно до 30% от начального уровня, уровень, аналогичный что наблюдалось после дозы ионной жидкости 10 мкл. Цитронелловая кислота сама по себе не

обеспечивает такой же эффективности снижения уровня глюкозы в крови, как ионная жидкость холин-цитронелловая кислота.

Пример 8: Снижение уровня глюкозы в крови после перорального и подкожного введения холин-цитронелловой кислоты

[0128] Взрослых не страдающих диабетом самцов крыс Wistar не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде и затем вводили дозу холин-цитронелловой кислоты посредством либо подкожной инъекции, либо через желудочный зонд. Контрольной группе натошак вводили перорально физиологический раствор. Через равные промежутки времени для определения уровня глюкозы в крови отбирали около 250 мкл крови. Полученные значения, представленные как среднее процентное изменение \pm стандартная ошибка уровней глюкозы в крови по отношению к начальному показанию ($n=4$) в зависимости от времени, показаны на **ФИГ. 10**.

[0129] Как пероральное, так и подкожное введение холинцитронелловой кислоты приводило к снижению уровня глюкозы в крови у крыс. В обоих случаях уровень глюкозы снижался в течение первых двух часов и со временем повышался.

Пример 9: Снижение уровня глюкозы в крови после перорального введения холин-цитронелловой кислоты на крысиной модели диабета 1 типа

[0130] Взрослых самцов крыс Wistar с индуцированным стрептозоцином диабетом и крыс без диабета не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем перорально вводили дозу холин-цитронелловой кислоты через жидкий желудочный зонд. Через равные промежутки времени для определения уровня глюкозы в крови отбирали около 250 мкл крови. Полученные значения, представленные как среднее процентное изменение \pm стандартная ошибка уровней глюкозы в крови по отношению к начальному показанию ($n=4$) в зависимости от времени, показаны на **ФИГ. 11**.

[0131] Пероральное введение холин-цитронелловой кислоты приводило к существенному снижению уровня глюкозы в крови. У здоровой крысы уровень глюкозы снижался и со временем медленно восстанавливался. С другой стороны, в модели диабета 1 типа уровень глюкозы продолжал снижаться после перорального приема холинцитронелловой кислоты, демонстрируя потенциал холинцитронелловой кислоты в качестве терапевтического средства при диабете 1 типа.

Пример 10: Индуцированная секреция изолята после введения холин-цитронелловой кислоты на крысиной модели диабета 1 типа

[0132] Взрослых самцов крыс Wistar с диабетом, индуцированным стрептозоцином, не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем вводили дозу холин-цитронелловой кислоты посредством подкожной инъекции (п/к), перорального введения через желудочный зонд или введения в тощую кишку через катетер (катетер для тощей кишки). Контрольную группу натошак не лечили. Через равные промежутки времени собирали около 250 мкл крови для определения концентрации инсулина в сыворотке крови. Полученные значения, представленные как

средняя концентрация инсулина в плазме \pm стандартная ошибка ($n=3$) в зависимости от времени, показаны на **ФИГ. 12**.

[0133] Стимуляцию секреции инсулина наблюдали при всех способах введения холинцитронелловой кислоты, демонстрируя потенциал холинцитронелловой кислоты в качестве терапевтического средства для пациентов с диабетом 1 типа, у которых отсутствует естественная способность вырабатывать инсулин в поджелудочной железе. Холин-цитронелловая кислота может быть особенно полезна для недавно диагностированных пациентов с диабетом 1 типа или пациентов с преддиабетом, у которых поджелудочная железа все еще поддерживает некоторые клетки, продуцирующие инсулин, которые можно стимулировать введением холин-цитронелловой кислоты для производства инсулина.

Пример 11: Увеличение экскреции глюкозы с мочой после введения холин-цитронелловой кислоты

[0134] Взрослых не страдающих диабетом самцов крыс Wistar не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем вводили через интраеюнальную инъекцию холин-цитронелловую кислоту в различных дозах и контролировали уровень глюкозы в крови. Через 1,5 часа после инъекции брали мочу из мочевого пузыря для определения концентрации глюкозы. Полученные значения концентрации глюкозы, нанесенные на график как процентное изменение уровней глюкозы в крови по отношению к начальному измерению в зависимости от уровня дозы и изменение концентрации глюкозы в моче, собранной из мочевого пузыря, в зависимости от уровня дозы ($n=1$), показаны на **ФИГ. 13**.

[0135] Как видно из снижения уровня глюкозы в крови и повышения концентрации глюкозы в моче, холин-цитронелловая кислота снижает способность почек реабсорбировать глюкозу, увеличивая количество выводимой глюкозы из организма и способствуя снижению уровня глюкозы в крови.

Пример 12: Доставка лираглутида с холин-гидрокоричной кислотой

[0136] Взрослых не страдающих диабетом самцов крыс Wistar не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем вводили дозу путем интраеюнальной инъекции лираглутида и холин-гидрокоричной кислоты. Контрольной группе натошак вводили физиологический раствор посредством интраеюнальной инъекции. С часовыми интервалами собирали около 250 мкл крови для определения концентрации лираглутида в сыворотке крови. Полученные значения, представленные как средняя концентрация лираглутида в сыворотке \pm стандартная ошибка ($n=3$) в нг/мл в зависимости от времени, показаны на **ФИГ. 14**.

[0137] При доставке в виде состава холин-гидрокоричной кислоты лираглутид доставлялся в кровоток с неожиданно высокой концентрацией в сыворотке. Известно, что пероральное введение лираглутида затруднено. Например, Buckley и его коллеги продемонстрировали лишь незначительное всасывание лираглутида даже в присутствии известных усилителей проницаемости (Sci. Transl. Med. **2018**, 10, eaar7047). Сообщаемые

здесь концентрации лираглутида в крови примерно в 4400 раз превышают указанные в литературе. Этот неожиданный уровень доставки лираглутида демонстрирует перспективность холин-гидрокоричной кислоты в качестве средства для лечения диабета, особенно для лечения диабета 2 типа, для которого терапевтические преимущества лираглутида хорошо известны. Однако тот факт, что в настоящее время стандартом лечения лираглутида являются ежедневные инъекции, представляет собой серьезное препятствие для соблюдения режима лечения и приемлемости для пациентов. Пероральная таблетка, которая может доставлять лираглутид, значительно улучшит воздействие на пациента.

Пример 13: Доставка лираглутида с помощью различных ионных жидкостей на основе холина

[0138] Взрослых не страдающих диабетом самцов крыс Wistar не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем им вводили дозу путем интраеюнальной инъекции лираглутида и одной из различных ионных жидкостей на основе холина. Пиковые 5-часовые концентрации лираглутида, полученные для различных ионных жидкостей, приведены в **таблице 2**:

Таблица 2. Пиковая 5-часовая концентрация лираглутида, вводимого с помощью интраеюнальной инъекции различных ионных жидкостей на основе холина

Ионная жидкость	Пиковая 5-часовая концентрация лираглутида (нг/мл)
Холин-гидрокоричная кислота	2086
Холин-коричная кислота	2057
Холин-глутаровая кислота	365
Холин-малоновая кислота	234
Холин-октенная кислота	201
Холин-линолевая кислота	44
Холин-цитронелловая кислота	4,5

[0139] Количество доставленного лираглутида зависело от состава ионной жидкости. Холин-цитронелловая кислота давала умеренное, но значительное поглощение с пиковой концентрацией 4,5 нг/мл. Холин-линолевая кислота улучшала концентрацию примерно в 10 раз до 44 нг/мл. Холин-малоновая кислота дополнительно улучшила абсорбцию, обеспечив концентрацию лираглутида в крови 365 нг/мл. Неожиданно холин-гидрокоричная кислота давала концентрацию лираглутида в крови выше 2000 нг/мл, что в 500 раз выше, чем при применении холин-цитронелловой кислоты.

Пример 14: Лираглутид-С-коричная кислота 1:1/собаки - доставка лираглутида с холин-коричной кислотой 1:1 в желудок или двенадцатиперстную кишку

[0140] Взрослых самцов собак породы бигль, не страдающих диабетом, не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем под анестезией путем эндоскопического введения в желудок (в виде жидкости или капсулы) или двенадцатиперстную кишку (в виде жидкости) вводили 0,6 мг/кг лираглутида с холин-коричной кислотой 1:1. Собаки восстанавливались после обработки, и в течение 12-часового периода собирали плазму. Контрольные группы включали внутривенное (в/в, 0,03 мг/кг) и подкожное (п/к, 0,06 мг/кг) дозирование. 0,6 мг/кг лираглутида не в виде состава также вводили в желудок эндоскопически (**ФИГ. 15**).

Пример 15: Эксенатид-С-коричная кислота 1:1/собаки - доставка эксенатида с холин-коричной кислотой 1:1 в желудок

[0141] Взрослые самцы биглей, не страдающие диабетом, голодали в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем под анестезией путем эндоскопического введения в желудок вводили дозу эксенатида 0,6 мг/кг с холин-коричной кислотой 1:1 в жидкой форме (эксенатид-ИЖ). Собаки восстанавливались после обработки, и в течение 12-часового периода собирали плазму. Контрольные группы включали внутривенное (в/в, 0,03 мг/кг) и подкожное (п/к, 0,06 мг/кг) дозирование. Эксенатид не в виде состава также вводили в виде жидкости в буфере (физиологический раствор, 0,6 мг/кг) в желудок эндоскопически (**ФИГ. 16**).

Пример 16: Капсулы семаглутид-С-коричная кислота 1:1/собаки - доставка семаглутида с холин-коричной кислотой 1:1 в желудок в желатиновых и капсулах из НРМС

[0142] Взрослые самцы биглей, не страдающие диабетом, голодали в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем путем эндоскопического введения под анестезией в желудок вводили дозу 0,6 мг/кг семаглутида с холин-коричной кислотой 1:1, содержащуюся в 0, 00 или 000 желатиновых капсулах, покрытых покрытием Evonik EPO, или в капсуле 0 НРМС. Собаки восстанавливались после обработки, и в течение 12-часового периода собирали плазму (**ФИГ. 17**).

Пример 17: Семаглутид-С-коричная кислота 1:1/собаки - доставка семаглутида с холин-коричной кислотой 1:1 в желудок

[0143] Взрослые самцы биглей, не страдающие диабетом, голодали в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем под анестезией путем эндоскопического введения в желудок вводили дозу семаглутида 0,6 мг/кг с холин-коричной кислотой 1:1 либо в жидкой форме (семаглутид-ИЖ) или в желатиновой капсуле (00 желатиновая капсула). Собаки восстанавливались после обработки, и в течение 12-часового периода собирали плазму. Контрольные группы включали внутривенное (в/в, 0,03 мг/кг) и подкожное (п/к, 0,06 мг/кг) дозирование. Семаглутид не в виде состава также вводили в желудок эндоскопически в виде жидкости в буфере (PPV, 0,6 мг/кг). В качестве сравнения 0,6 мг/кг семаглутида смешивали с SNAC, усилителем проникновения, и дозировали через жидкость в желудок эндоскопически (**ФИГ. 18**).

Пример 18: Смесь лираглутида/эксенатида - совместная доставка лираглутида и эксенатида с холин-коричной кислотой 1:1

[0144] Взрослые самцы биглей, не страдающие диабетом, голодали в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем под анестезией путем эндоскопического введения в желудок вводили дозу лираглутида и эксенатида с холин-коричной кислотой 1:1 по 0,3 мг/кг каждого. в жидком виде. Собаки восстанавливались после обработки, и в течение 12-часового периода собирали плазму (ФИГ. 19).

Пример 19: Безопасность/токсичность - профиль безопасности холин-коричной кислоты 1:1,5

[0145] Взрослым не страдающим диабетом самцам крыс Wistar ежедневно в течение 30 дней через пероральный желудочный зонд вводили либо 25, либо 100 мкл холин-коричной кислоты 1:1,5. Две группы плацебо получали 25 или 100 мкл физиологического раствора. Животных ежедневно осматривали на предмет общего состояния здоровья и регистрировали вес. На 31-й день всех животных подвергали эвтаназии и собирали образцы тканей, крови и плазмы для анализа. Срезы органов (сердце, легкие, печень, почки и селезенка) и все срезы желудочно-кишечного тракта (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка и толстая кишка) окрашивали гематоксилин-эозином, и опытный патологоанатом анализировал результаты и сделал вывод, что при гистологическом исследовании органов и тканей желудочно-кишечного тракта животных, которым вводили ИЖ или физиологический раствор (плацебо), существенной разницы не обнаруживалось (ФИГ. 20). Количество клеток крови статистически значимо не отличалось между группами, получавшими ИЖ, и группами, получавшими плацебо, для любого уровня дозы, равно как и показатели органной токсичности в плазме (ФИГ. 21). ИНС-окрашивание белков плотных контактов клаудина-1 и окклюдина тканей желудочно-кишечного тракта (двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, подвздошной кишки и толстой кишки) не показало различий между группами, получавшими ИЖ, и группами плацебо при любом уровне дозы (ФИГ. 22). Не было различий в общем состоянии здоровья или увеличении массы тела между группами, получавшими ИЖ, и группами, получавшими плацебо (ФИГ. 23).

Пример 20: Доставка лекарственных средств, приготовленных с холин-коричной кислотой в различных соотношениях катион:анион, в желудок или двенадцатиперстную кишку

[0146] Взрослых самцов собак породы бигль, не страдающих диабетом, не кормили в течение ночи, но давали свободный доступ к воде, а затем под анестезией путем эндоскопического введения в желудок (в виде жидкости или капсулы (например, желатиновой капсулы)) или двенадцатиперстную кишку (в виде жидкости) дозировали лекарственное средство, например, лираглутид, эксенатид или семаглутид, в состав которого входит холин-коричная кислота в соотношении, например, от около 4:1 до около 1:4. Например, холин-коричная кислота изготавливается в любом соотношении, как описано в параграфах [0085] или [0087]. Собаки восстанавливались после обработки, и в

течение 12-часового периода собирали плазму. Контрольные группы включали внутривенное (в/в) и подкожное (п/к) дозирование. Такая же доза лекарственного средства не в виде состава, например, лираглутида, эксенатида или семаглутида, также вводилась в желудок эндоскопически.

Пример 21: Доставка лекарственных средств, приготовленных с использованием различных ионных жидкостей, в желудок или двенадцатиперстную кишку

[0147] Взрослых самцов собак породы бигль, не страдающих диабетом, не кормили в течение ночи, но им давали свободный доступ к воде, а затем под анестезией путем эндоскопического введения в желудок (в виде жидкости или капсулы (например, желатиновой капсулы)) или двенадцатиперстную кишку (в виде жидкости) вводили лекарственное средство, например, лираглутид, эксенатид или семаглутид, в состав которого входит холин-гидрокоричная кислота, холин-глутаровая кислота, холин-малоновая кислота, холин-октенная кислота или холин-цитронелловая кислота в соотношении, например, от около 4:1 до около 1:4. Например, холин-гидрокоричная кислота, холин-глутаровая кислота, холин-малоновая кислота, холин-октенная кислота или холин-цитронелловая кислота изготавливаются в любом соотношении, как описано в параграфах [0085] или [0087]. Собаки восстанавливались после обработки, и в течение 12-часового периода собирали плазму. Контрольные группы включали внутривенное (в/в) и подкожное (п/к) дозированием. Такая же доза лекарственного средства не в виде состава, например, лираглутида, эксенатида или семаглутида, также вводилась в желудок эндоскопически.

[0148] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены только в качестве примера. Специалистам в данной области техники будут очевидны многочисленные вариации, изменения и замены, не отходящие от сущности изобретения. Следует понимать, что при практическом воплощении изобретения могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления изобретения, описанным в настоящем документе. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем изобретения и что ими охватываются способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ионную жидкость.

2. Способ по п.1, где заболевание или расстройство является диабетом.

3. Способ по п.1 или п.2, где заболевание или расстройство является диабетом 1 типа.

4. Способ по п.1 или п.2, где заболевание или расстройство является диабетом 2 типа.

5. Способ по п.1, где заболевание или расстройство является неалкогольным стеатогепатитом.

6. Способ лечения ожирения, предотвращения увеличения массы или снижения массы тела у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ионную жидкость.

7. Способ по любому из пп.1-6, где композицию вводят посредством подкожного, внутривенного или перорального введения.

8. Способ по любому из пп.1-7, где композицию вводят посредством перорального введения.

9. Способ по любому из пп.1-8, где композицию вводят в виде капсулы, наполненной жидкостью.

10. Способ по любому из пп.1-9, где композицию вводят несколькими дозами.

11. Способ по любому из пп.1-9, где композицию вводят несколькими дозами.

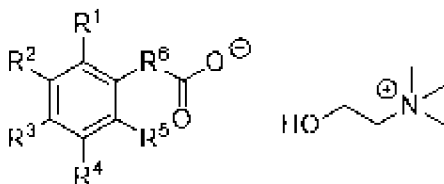
12. Способ по любому из пп.1-11, где композицию вводят на слизистую оболочку

13. Способ по любому из пп.1-12, где композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,1% по массе на объем.

14. Способ по любому из пп.1-12, где композиция содержит ионную жидкость в концентрации по меньшей мере 0,05M.

15. Способ по любому из пп.1-14, где ионная жидкость имеет соотношение катион:анион от около 4:1 до около 1:4.

16. Способ по любому из пп.1-15, где ионная жидкость представлена формулой (I):



Формула (I),

где:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, галогена, циано, нитро, amino, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гетероалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

и

R^6 выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

17. Способ по п.16, где по меньшей мере два из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляют собой водород.

18. Способ по п.17, где по меньшей мере три из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляют собой водород.

19. Способ по п.18, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляют собой водород.

20. Способ по п.16, где R^6 выбран из C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила.

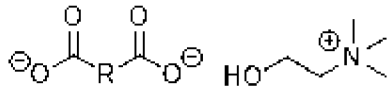
21. Способ по п.20, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил.

22. Способ по п.21, где R^6 представляет собой C_2 алкил.

23. Способ по п.20, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкенил.

24. Способ по п.23, где R^6 представляет собой C_2 алкенил.

25. Способ по любому из пп.1-15, где ионная жидкость представлена формулой (II):



Формула (II),

где:

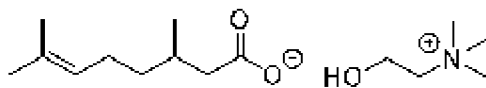
R выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

26. Способ по п.25, где R представляет собой C_{1-6} алкил.

27. Способ по п.26, где R представляет собой C_1 алкил.

28. Способ по п.26, где R представляет собой C_3 алкил.

29. Способ по любому из пп.1-15, где ионная жидкость представлена формулой (III):



Формула (III).

30. Способ по любому из пп.1-15, где ионная жидкость содержит катион холинния и анион, выбранный из циннамата, гидроциннамата, малоната, цитронеллата и глутарата.

31. Способ по п.30, где анион выбран из циннамата, гидроциннамата и цитронеллата.

32. Способ по любому из пп.1-31, где композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных агентов.

33. Способ по п.32, где один или несколько дополнительных агентов выбраны из нуклеиновой кислоты, небольшой молекулы и полипептида.

34. Способ по п.33, где один или несколько дополнительных агентов содержат нуклеиновую кислоту.

35. Способ по п.33, где один или несколько дополнительных агентов содержат небольшую молекулу.

36. Способ по п.33, где один или несколько дополнительных агентов содержат полипептид.

37. Способ по п.32, где один или несколько дополнительных агентов выбраны из глюкагоноподобного пептида (GLP-1), производного глюкагоноподобного пептида и миметика глюкагоноподобного пептида.

38. Способ по п.37, где один или несколько дополнительных агентов выбраны из лираглутида, эксенатида и семаглутида.

39. Способ по п.38, где один или несколько дополнительных агентов содержат лираглутид.

40. Способ по п.32, где один или несколько дополнительных агентов выбраны из инсулина и прамлинтида.

41. Способ по любому из пп.1-40, где композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

42. Композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и гидрокоричную кислоту в молярном соотношении 1:2.

43. Композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и коричную кислоту в молярном соотношении 1:1.

44. Композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и глутаровую кислоту в молярном соотношении 1:1.

45. Композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и малоновую кислоту в молярном соотношении 1:1.

46. Композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и октеновую кислоту в молярном соотношении 1:1.

47. Композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и октеновую кислоту в молярном соотношении 1:2.

48. Композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и цитронелловую кислоту в молярном соотношении 1:1.

49. Композиция, содержащая ионную жидкость, где ионная жидкость содержит холин и цитронелловую кислоту в молярном соотношении 1:2.

50. Композиция по любому из пп.42-49, дополнительно содержащая один или несколько дополнительных агентов.

51. Композиция по п.50, где один или несколько дополнительных агентов выбраны из нуклеиновой кислоты, небольшой молекулы и полипептида.

52. Композиция по п.51, где один или несколько дополнительных агентов содержат нуклеиновую кислоту.

53. Композиция по п.51, где один или несколько дополнительных агентов содержат небольшую молекулу.

54. Композиция по п.51, где один или несколько дополнительных агентов содержат полипептид.

55. Композиция по п.50, где один или несколько дополнительных агентов выбраны из глюкагоноподобного пептида (GLP-1), производного глюкагоноподобного пептида и миметика глюкагоноподобного пептида.

56. Композиция по п.55, где один или несколько дополнительных агентов выбраны из лираглутида, эксенатида и семаглутида.

57. Композиция по п.56, где один или несколько дополнительных агентов содержат лираглутид.

58. Композиция по п.50, где один или несколько дополнительных агентов выбраны из инсулина и прамлингида.

59. Фармацевтическая композиция, содержащая композицию по любому из пп.42-49 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

По доверенности

ФИГ.1

Аминокислотная последовательность глюкагоноподобного пептида-1:

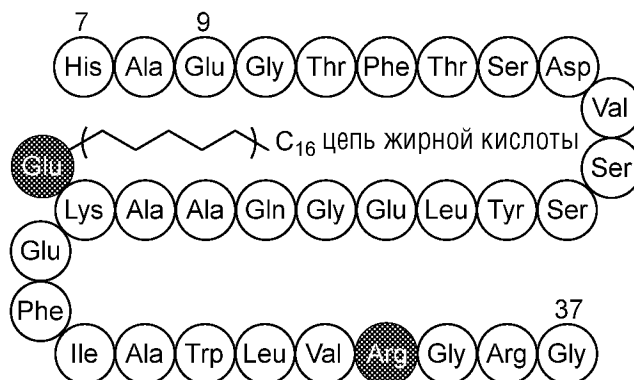
His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Glu-Ala-Ala-Lys-
Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH

ФИГ.2

Аминокислотная последовательность эксенатида:

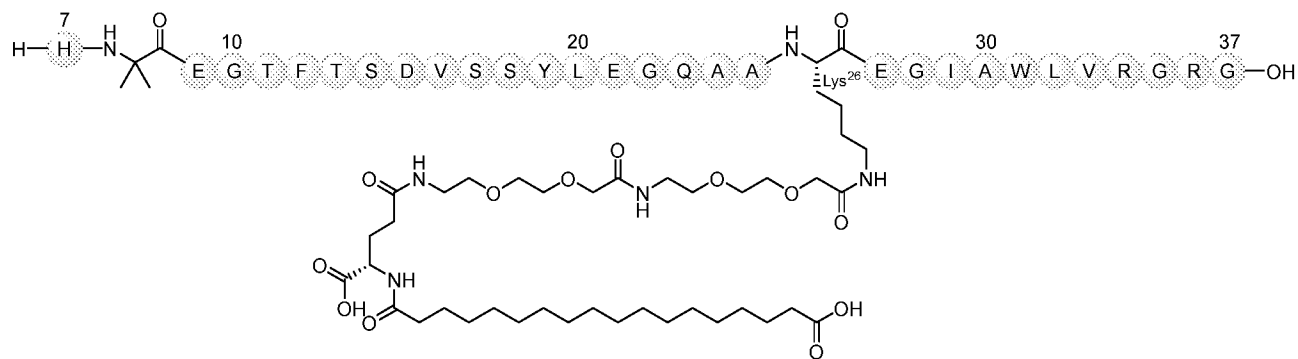
His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-
Phe-Ile-Glu-Trp-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

ФИГ.3



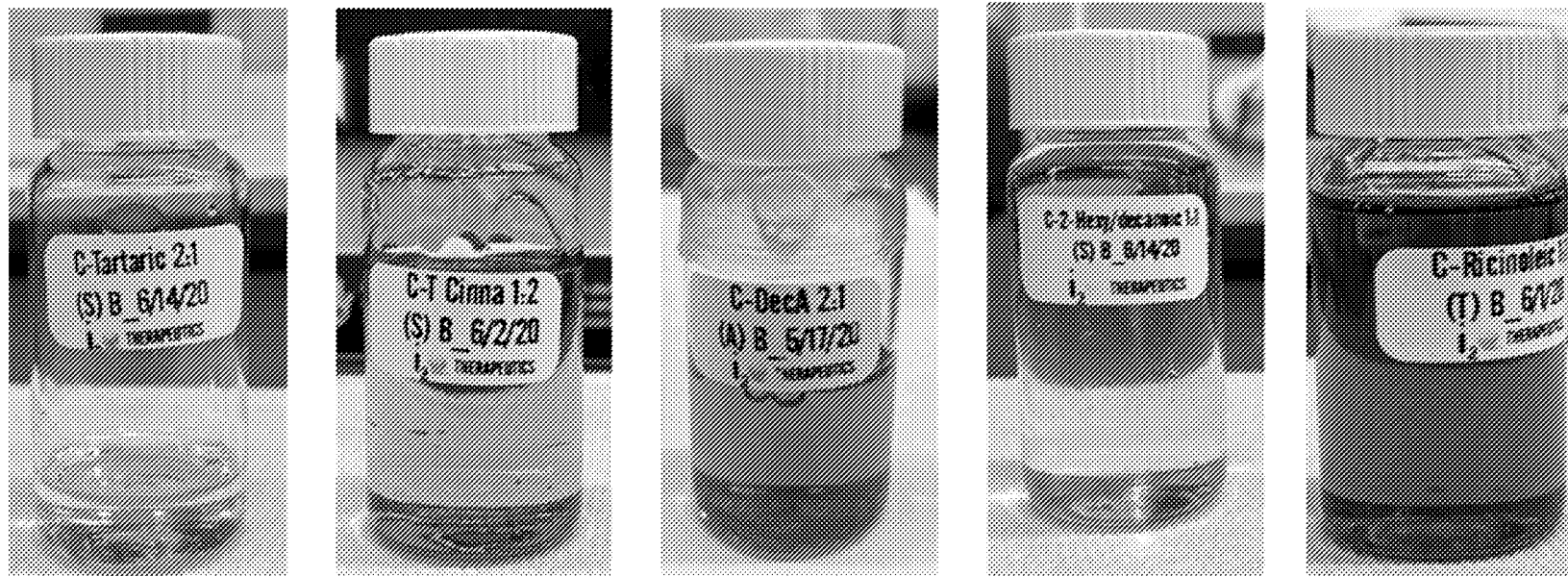
Аминокислотная последовательность лираглутида

ФИГ.4

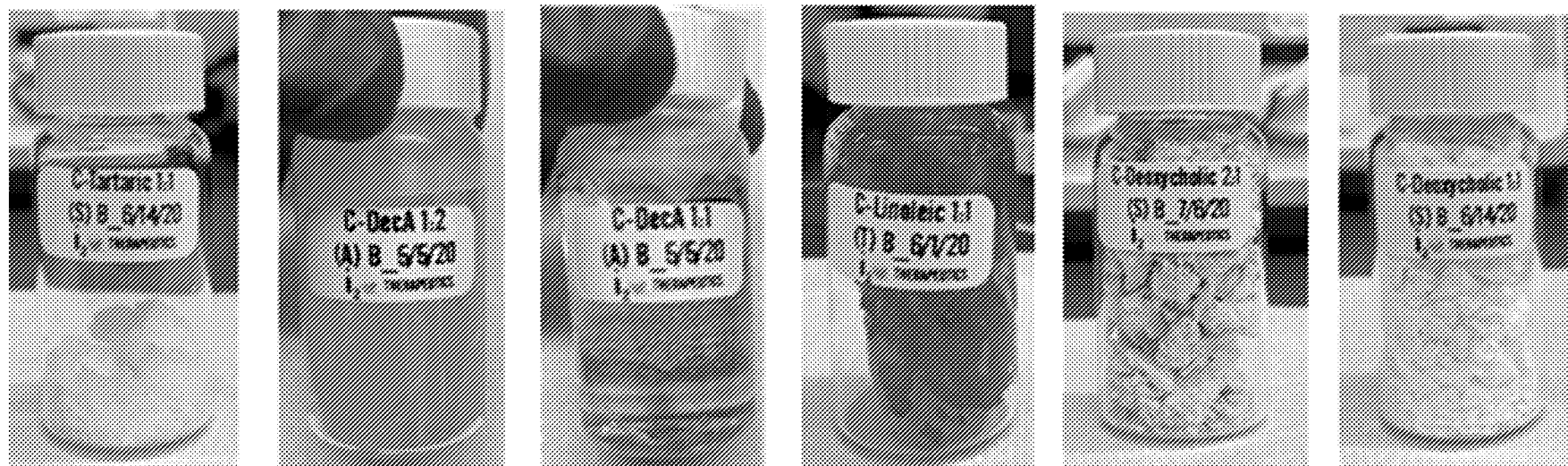


Аминокислотная последовательность семаглутида

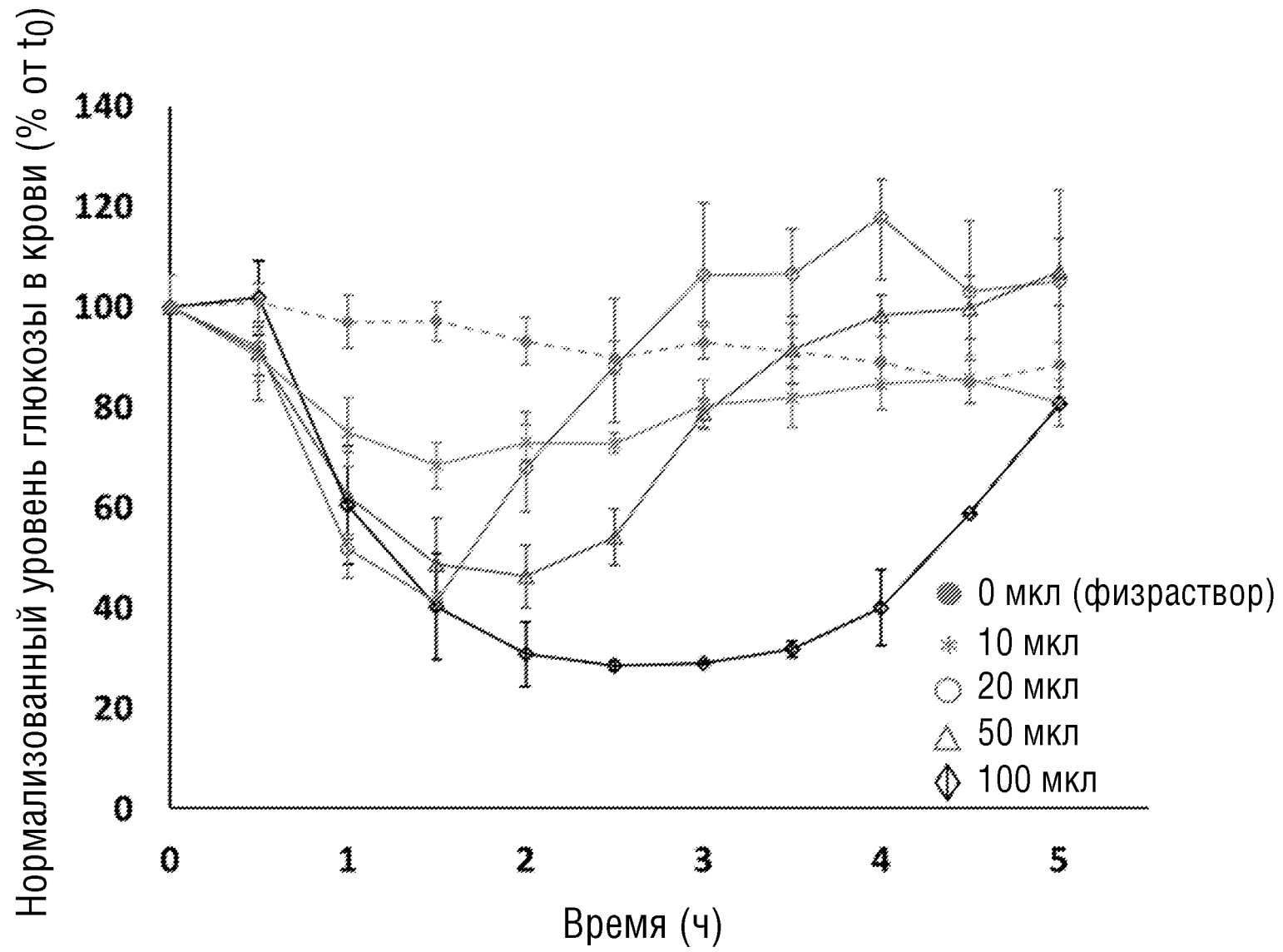
ФИГ.5



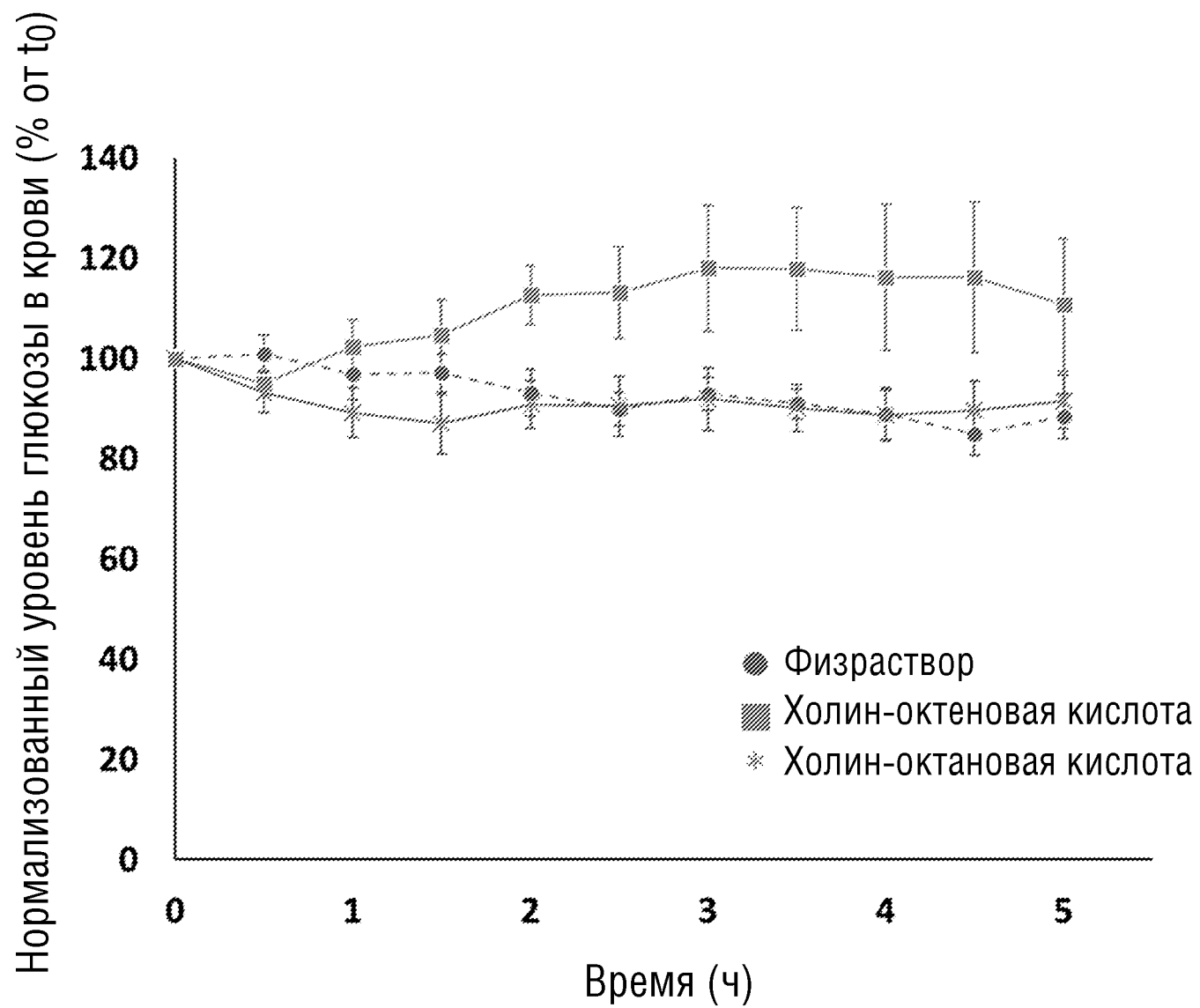
ФИГ.6



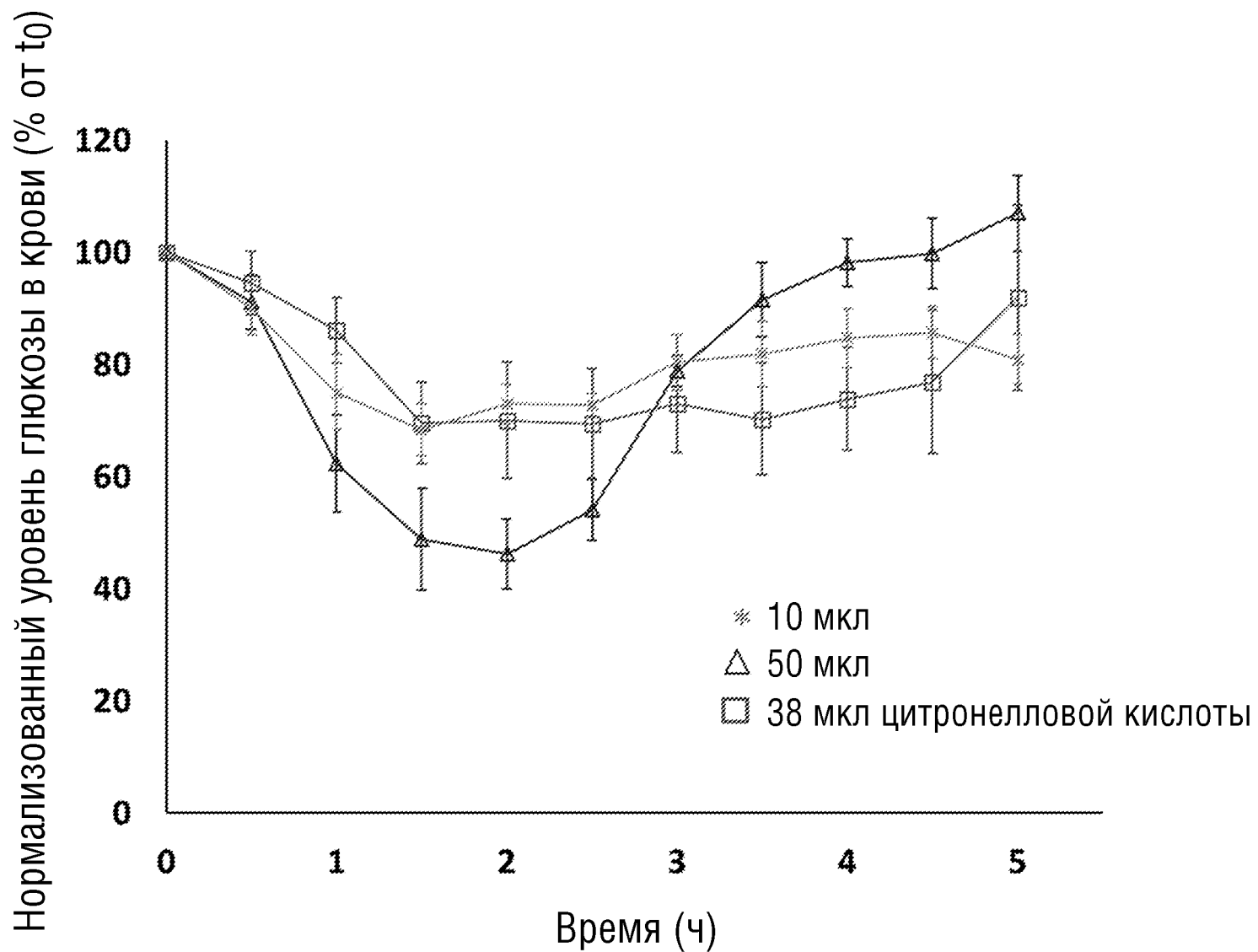
ФИГ.7



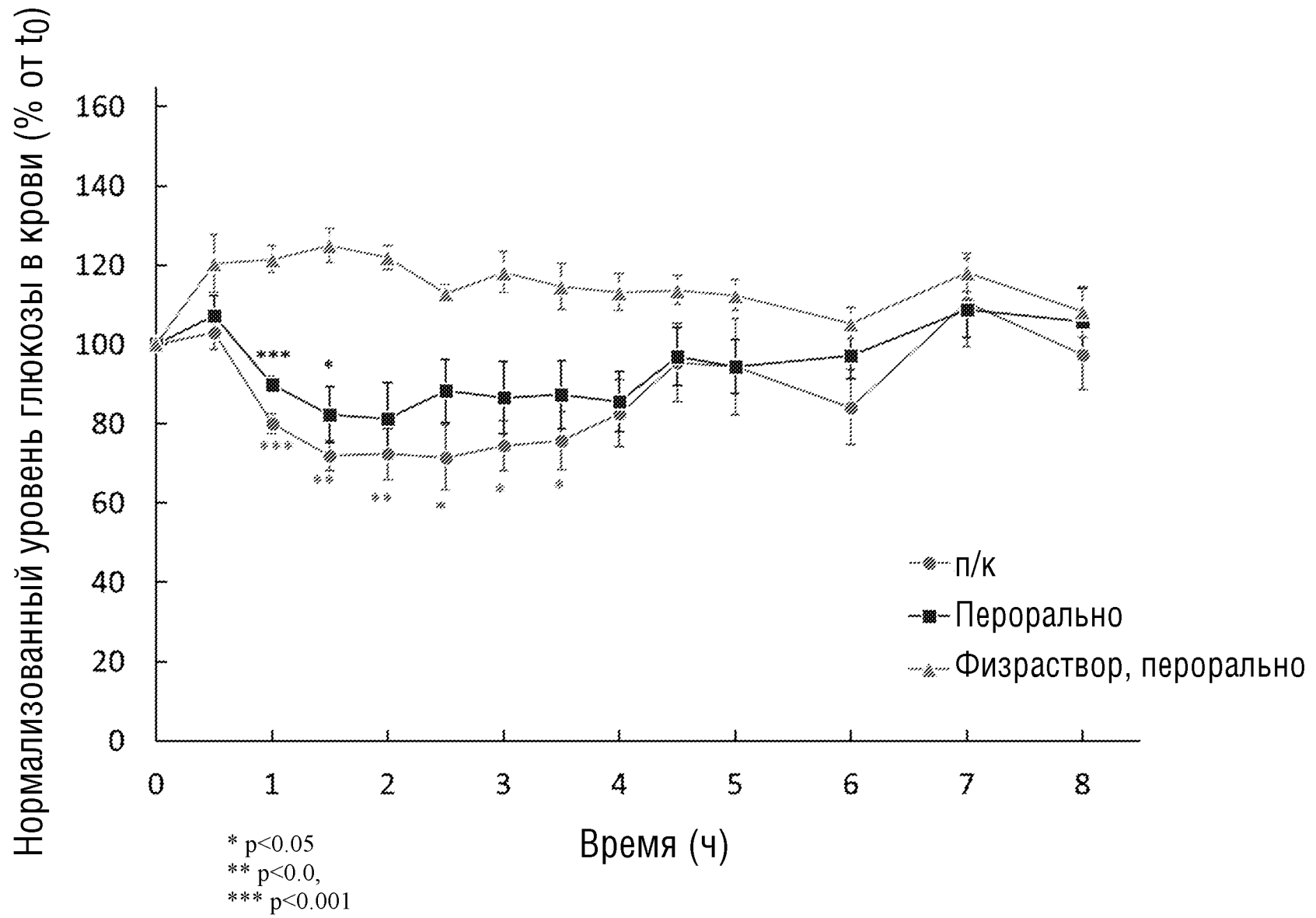
ФИГ.8



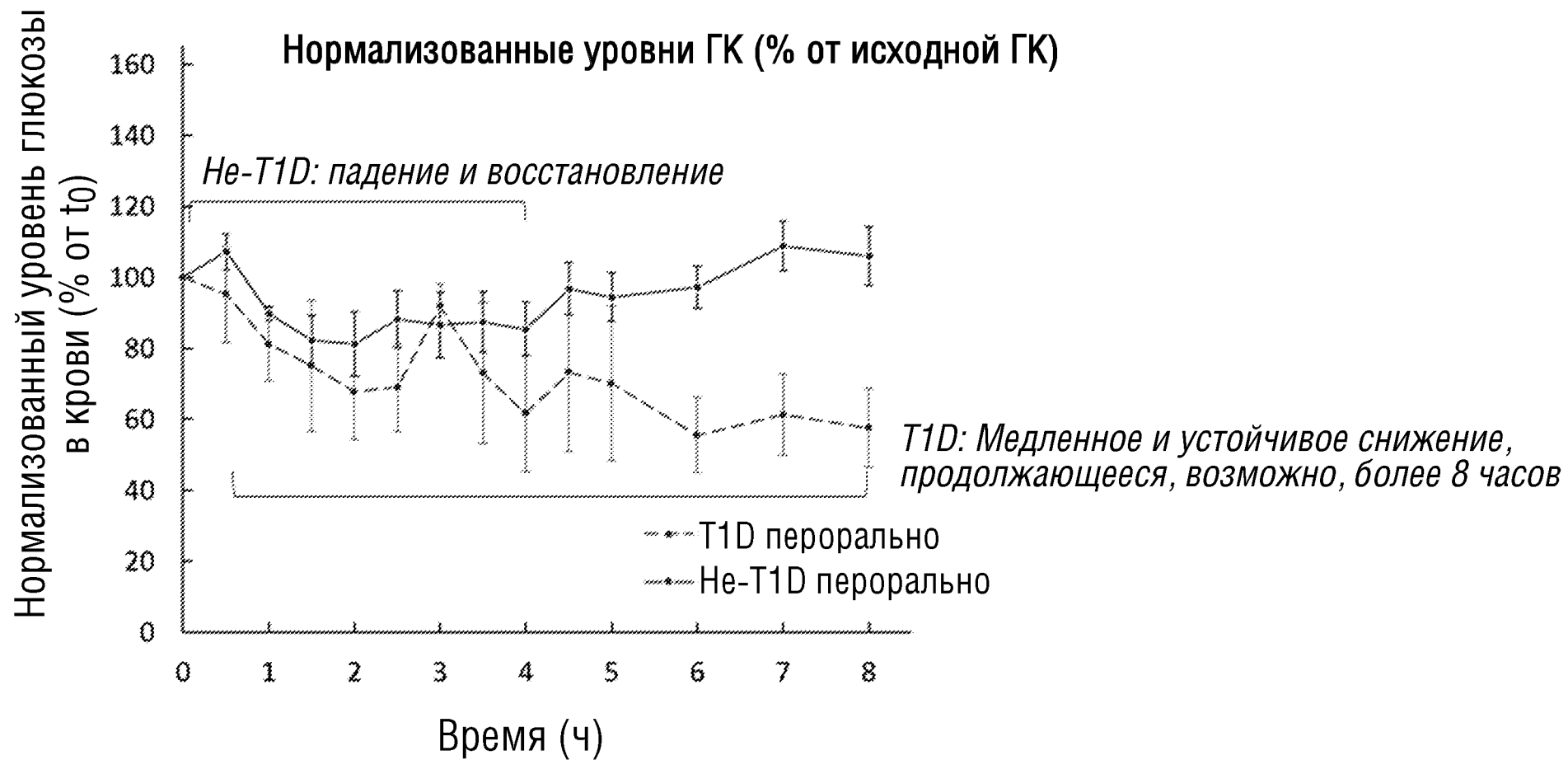
ФИГ.9



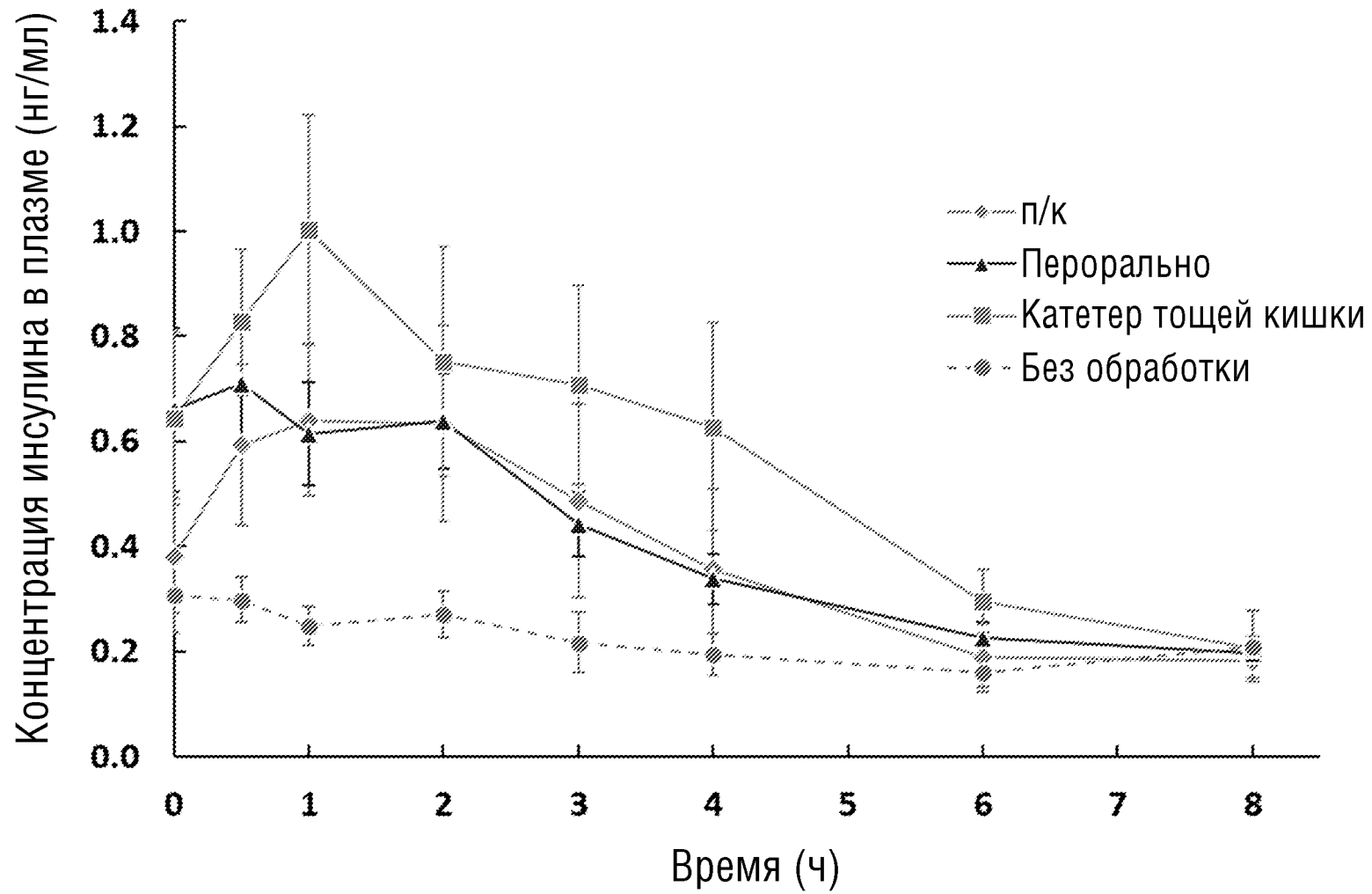
ФИГ.10



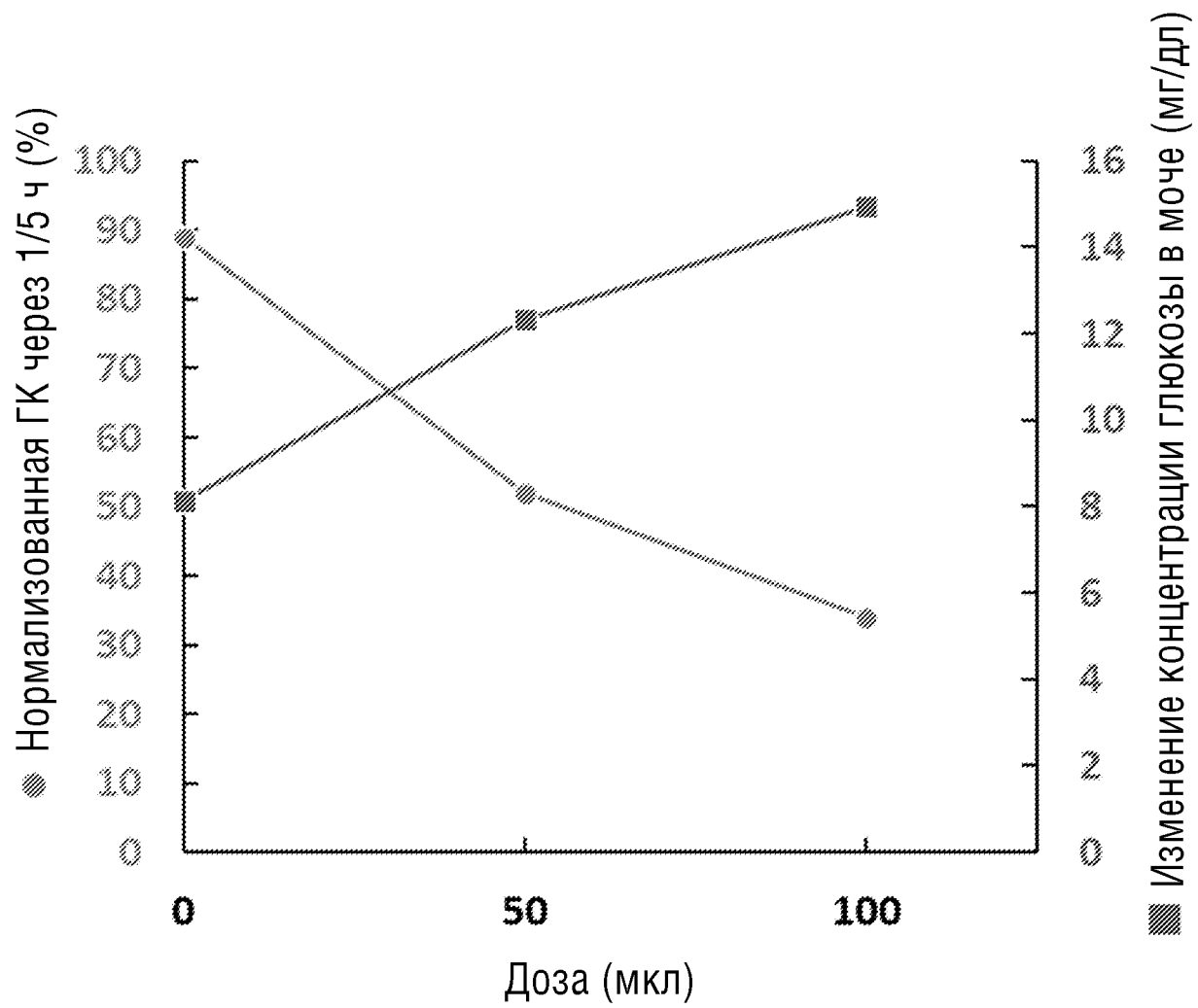
ФИГ.11



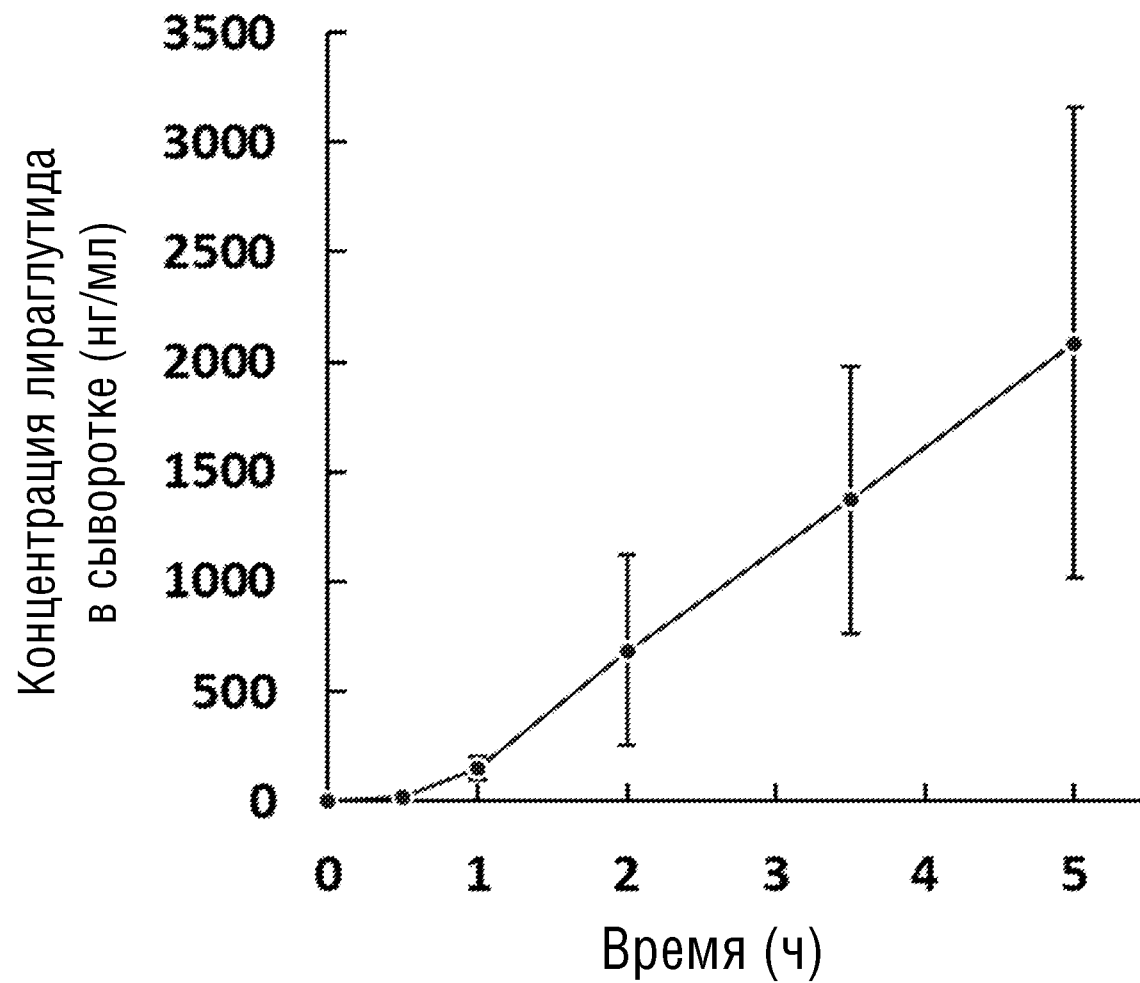
ФИГ.12



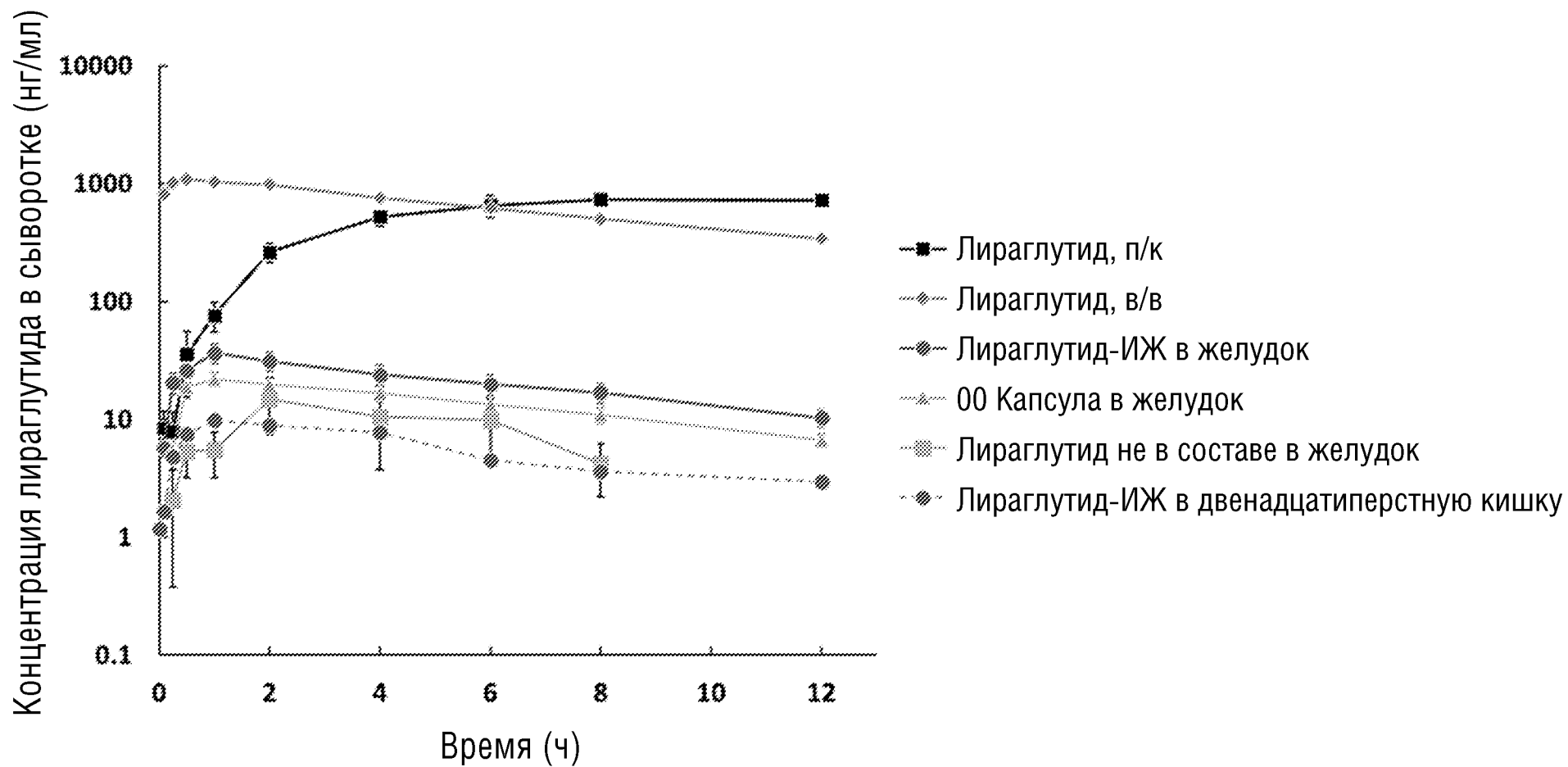
ФИГ.13



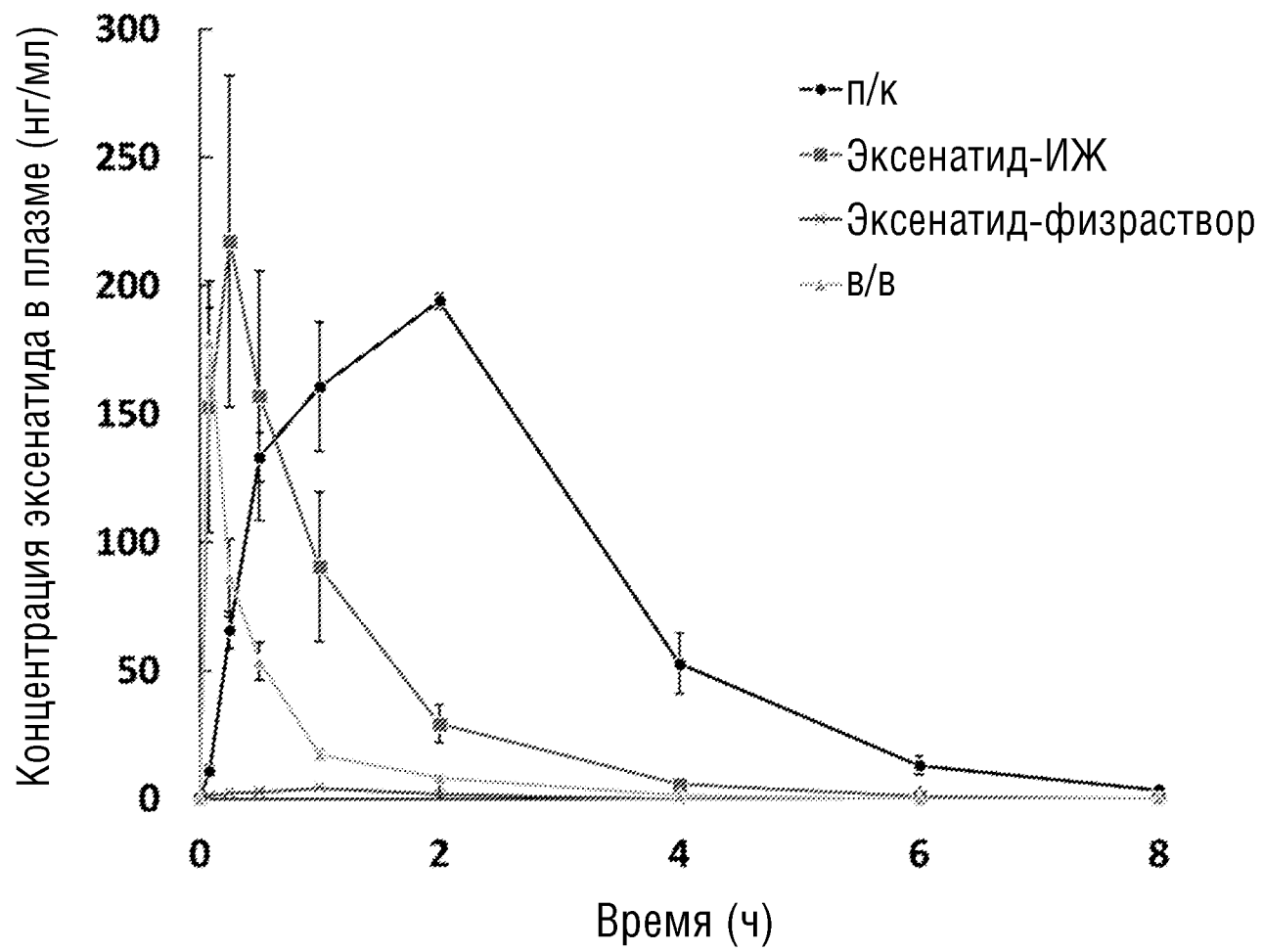
ФИГ.14



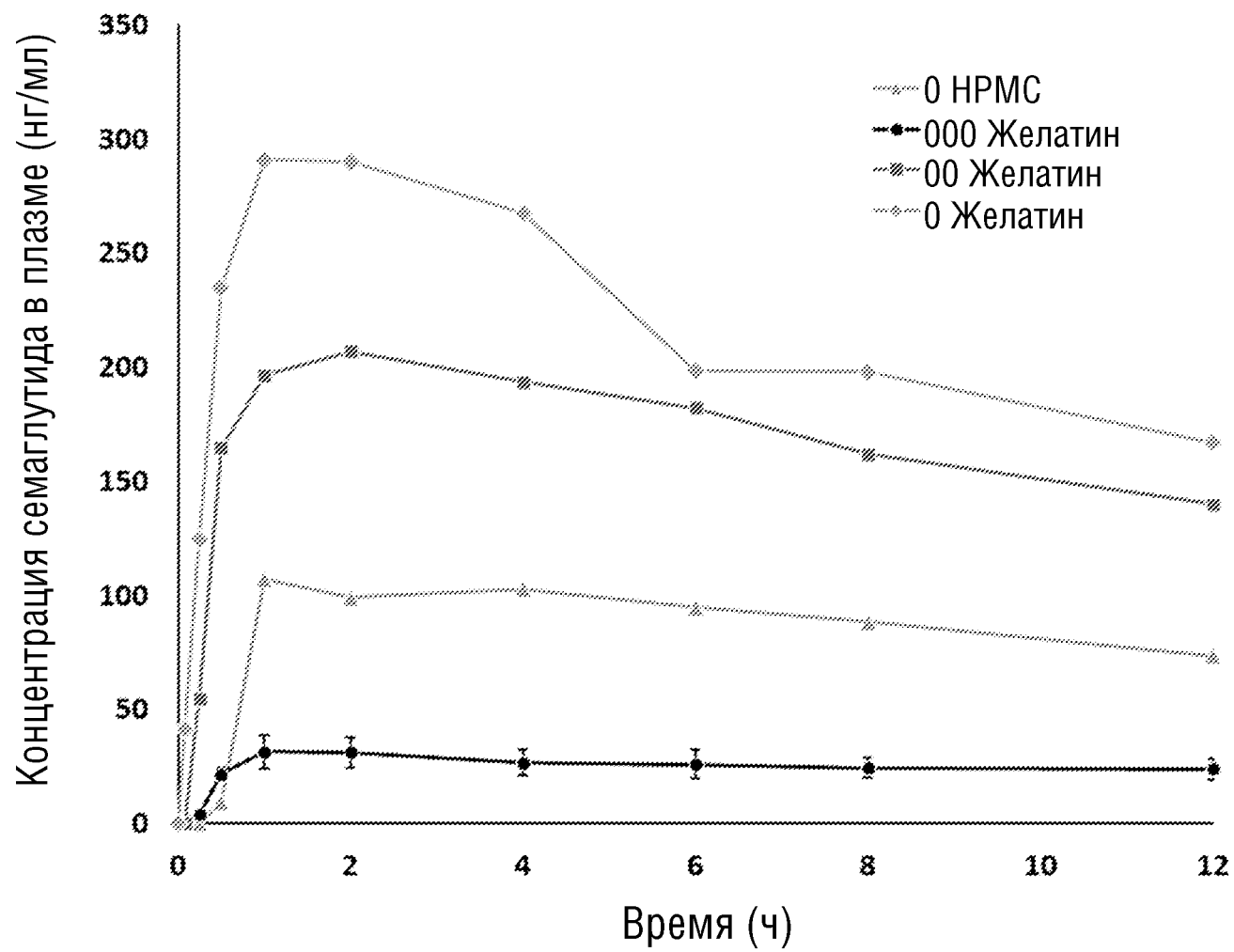
ФИГ.15



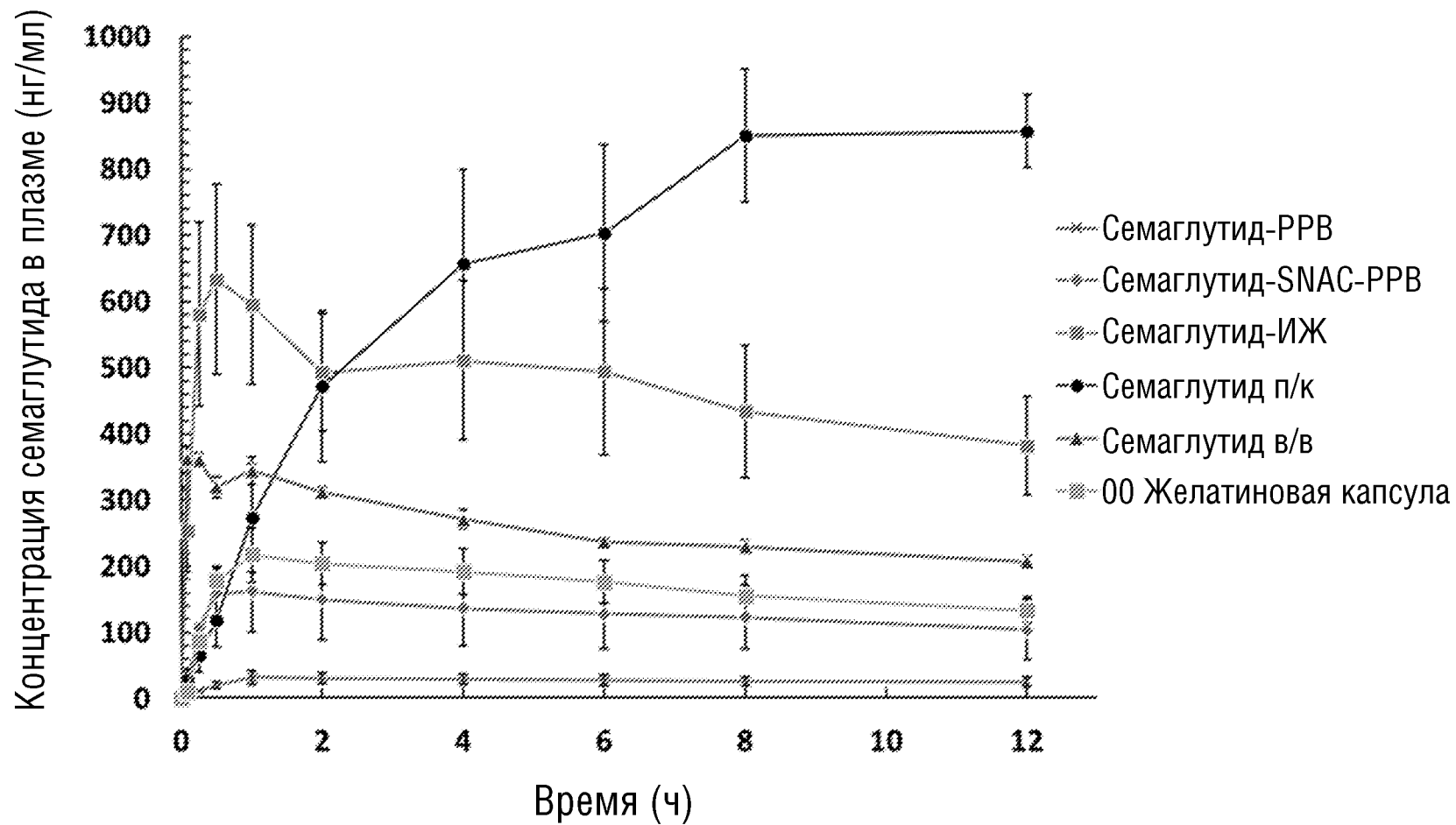
ФИГ.16



ФИГ.17

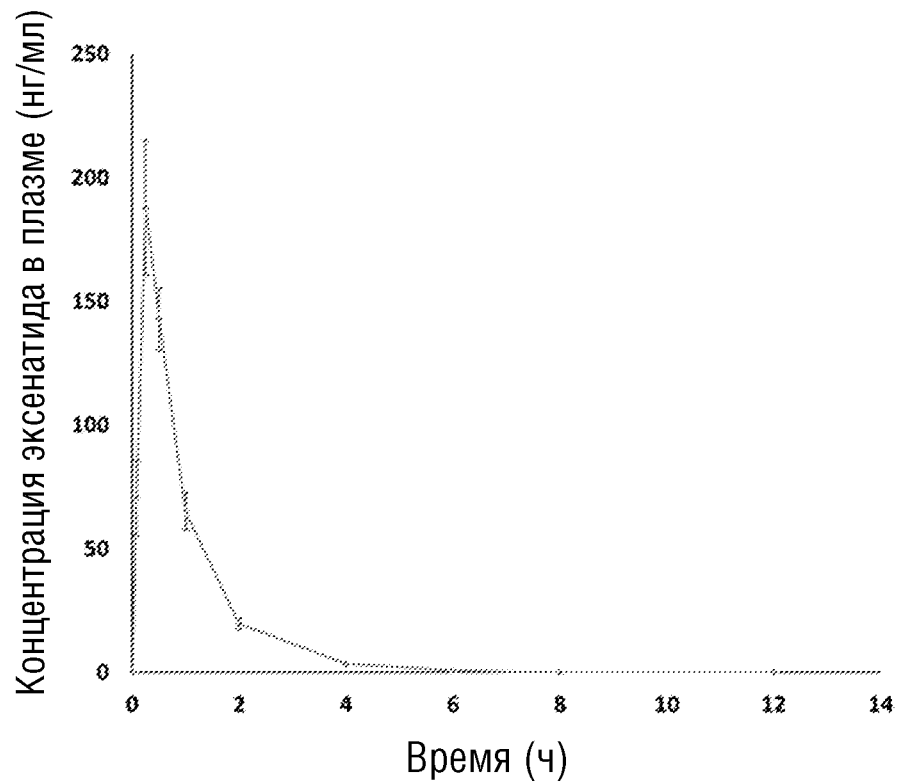
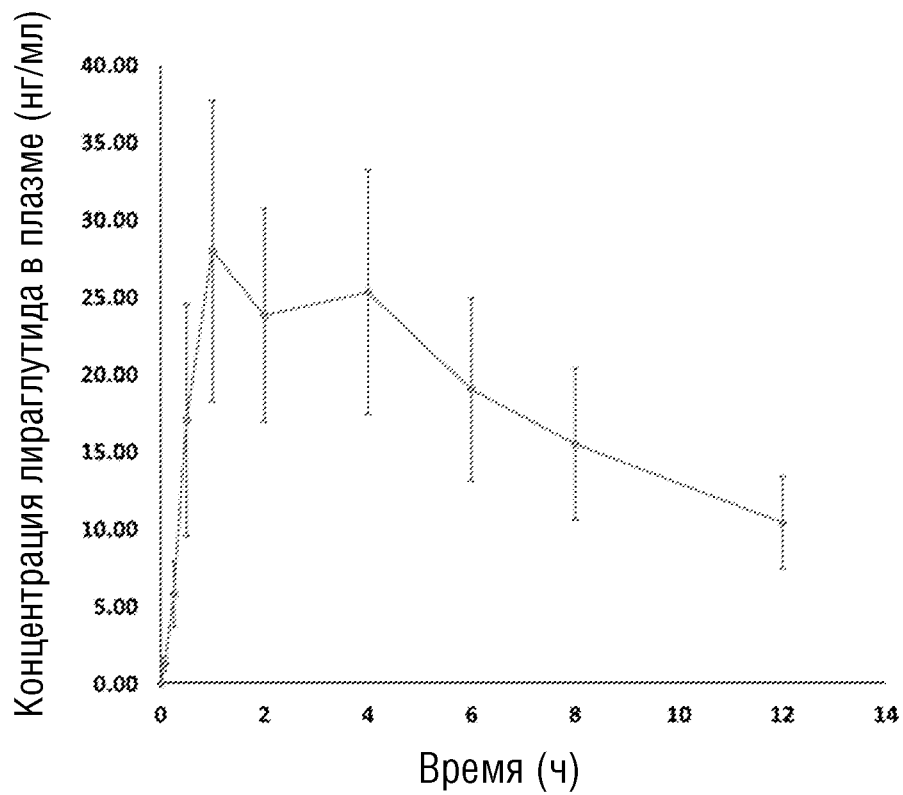


ФИГ.18

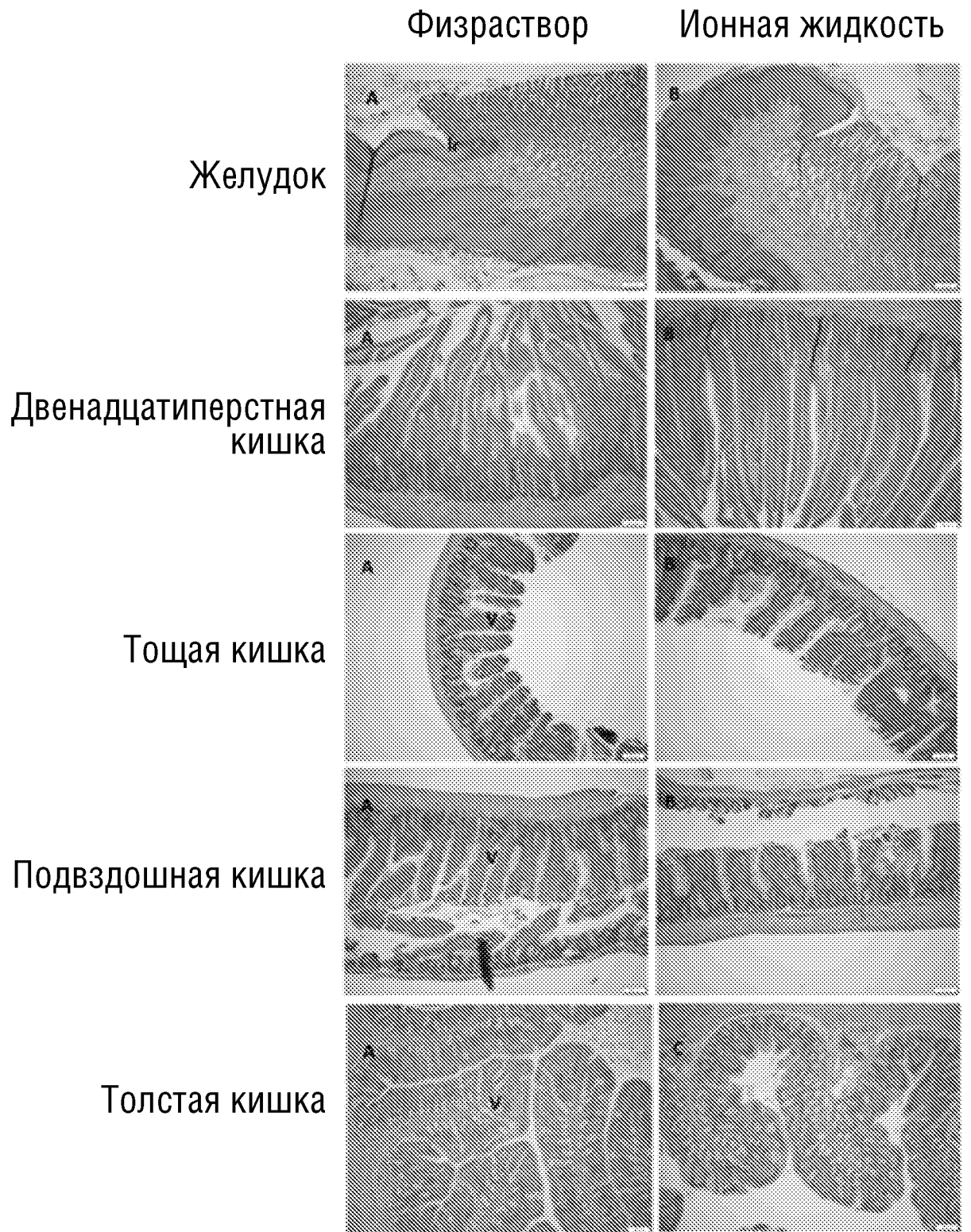


16/21

ФИГ.19

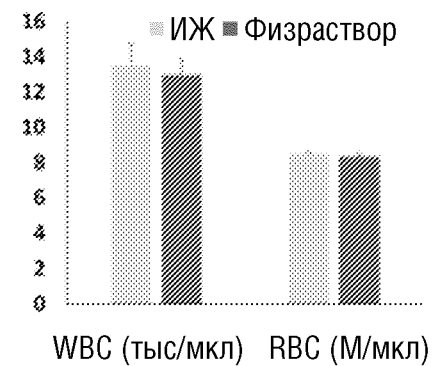
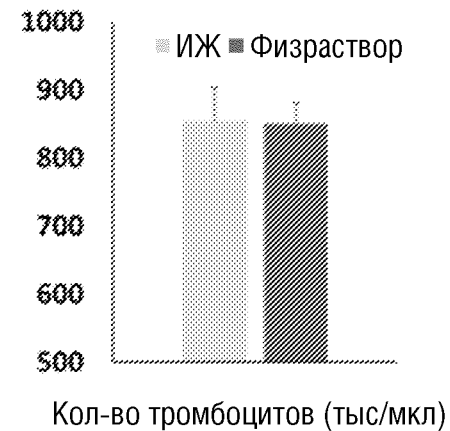
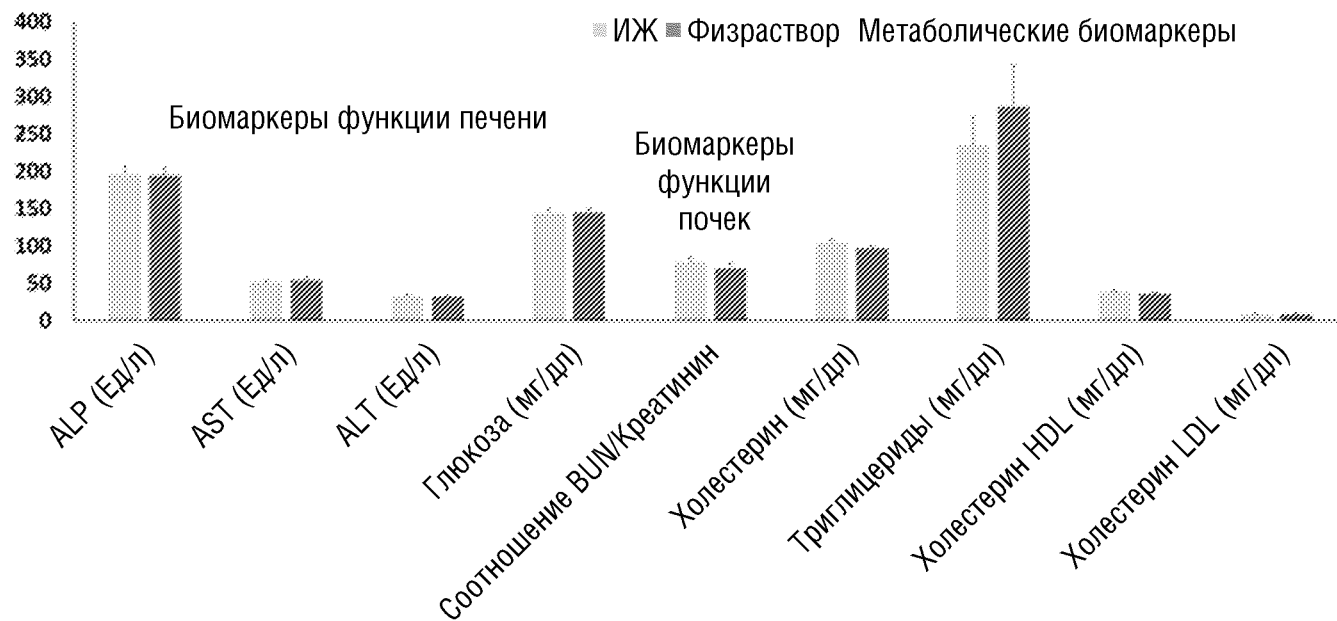


ФИГ.20



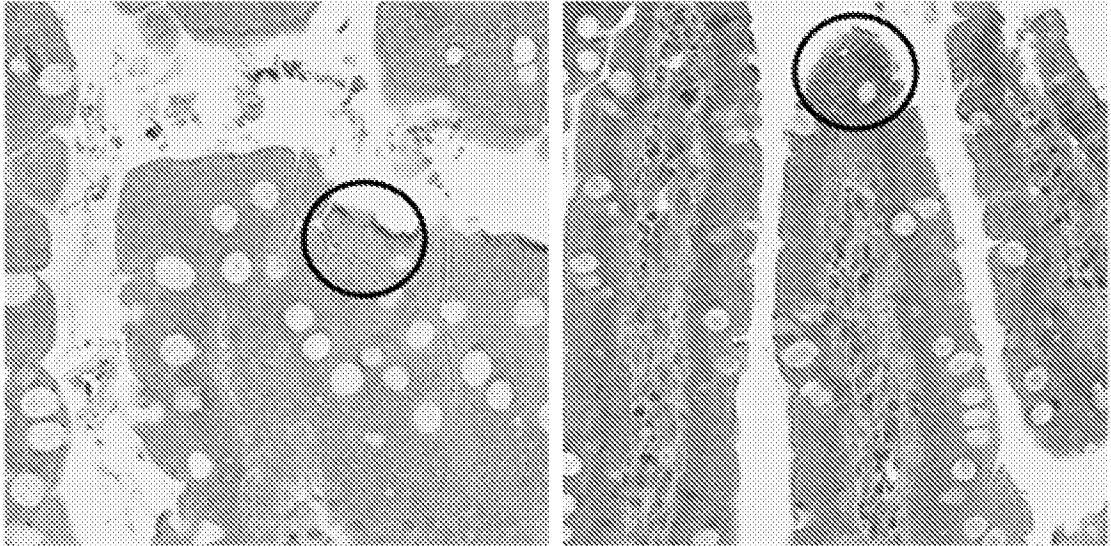
Ir: ограничивающий гребень V: ворсинки

ФИГ.21



ФИГ.22

Окрашивание окклюдина в тощей кишке



Физраствор

Ионная жидкость

Окрашивание клаудина-1 в тощей кишке



Физраствор

Ионная жидкость

ФИГ.23

