



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **121208**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 09927**
(22) Дата подання заявки: **10.04.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.04.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/978,335**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **11.04.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.02.2017, Бюл.№ 3**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.04.2020, Бюл.№ 8**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2015/025416, 10.04.2015**

(72) Винахідник(и):
**Робертс Брайан (US),
Ван Сюеянь (US),
Чой Юнь-Жун (US),
Карпф Девід (US),
Мартін Роберт (US),
МакВертер Чарлз А. (US)**
(73) Власник(и):
**СІМАБЕЙ ТЕРАПЬЮТІКС, ІНК.,
7999 Gateway Blvd., Suite 130, Newark, CA
94560, United States of America (US)**
(74) Представник:
Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**SAHEBKAR AMIRHOSSEIN ET AL, "New peroxisome proliferator-activated receptor agonists: potential treatments for atherogenic dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY PUBLICATIONS LTD, LONDON, UK, vol. 15, no. 4, ISSN 1465-6566, (20140301), pages 493 - 503, (20140116), XP009182172 [I] 1-12 * paragraph [0007]; table 1 *
BAYS HAROLD E ET AL, "MBX-8025, A Novel Peroxisome Proliferator Receptor-delta Agonist: Lipid and Other Metabolic Effects in Dyslipidemic Overweight Patients Treated with and without Atorvastatin", JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM, THE ENDOCRINE SOCIETY, US, (20120613), vol. 96, no. 9, ISSN 0021-972X, pages 2889 - 2897, XP002677652 [I] 1-12 * table 2 *
WO 2007/033231 A2, 22.03.2007**

(54) ЛІКУВАННЯ НАЖХП ТА НАСГ

(57) Реферат:

Лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) шляхом терапії з застосуванням MBX-8025 або солі MBX-8025.

UA 121208 C2

Галузь винаходу

Даний винахід стосується лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

Рівень техніки

5 НАЖХП та НАСГ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є порушенням, яке уражує у США одного з 3-5 дорослих і одного з 10 дітей і є пов'язаним зі станами, при яких відбувається накопичення надлишку жиру в печінці людей, які не вживають або вживають мало алкоголю. Найбільш поширеною формою НАЖХП є неважкий стан, який називається стеатозом печінки (жировим гепатозом), при якому жир накопичується у клітинах печінки: хоча це й не є нормою, проте само по собі, можливо, не пошкоджує печінку. НАЖХП найчастіше виявляється у суб'єктів із сукупністю чинників ризику, яка називається метаболічним синдромом і характеризується підвищеним рівнем глюкози у плазмі натщесерце (FPG), з наявністю або відсутністю непереносимості післяобіднього рівня глюкози, надлишковою вагою або ожирінням, високим рівнем ліпідів у крові, таких, як холестерин та тригліцериди (TGs) і низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої густини (HDL-C) та високим кров'яним тиском; але не всі пацієнти мають усі прояви метаболічного синдрому. Ожиріння вважається найбільш поширеною причиною НАЖХП; за оцінками деяких спеціалістів, приблизно дві третини дорослих людей з ожирінням та половина дітей з ожирінням можуть мати жировий гепатоз. Більшість суб'єктів з НАЖХП не мають симптомів і медичний огляд відхилень від норми не виявляє (хоча печінка може бути дещо збільшеною); діти можуть демонструвати такі симптоми, як біль у животі та втому, і у них може виявлятися плямиста темна пігментація шкіри (акантокератодермія). Діагноз НАЖХП зазвичай підозрюють насамперед у людей з надмірною вагою або ожирінням, у який виявляються помірне підвищення печінкової крові під час звичайних аналізів, хоча НАЖХП може бути наявною й при нормальних показниках печінкової крові або може бути випадково виявленою при діагностичній візуалізації, наприклад, при ультразвуковому дослідженні черевної порожнини або комп'ютерній томографії. Вона підтверджується візуалізуючими дослідженнями, як правило, шляхом ультразвукового дослідження або магнітно-резонансної візуалізації (наприклад, МРТ) печінки при виключенні інших причин.

У деяких людей з НАЖХП може розвинути більш серйозний стан, який називається неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ): приблизно 2 – 5 % дорослих американців і до 20 % людей з ожирінням можуть страждати від НАСГ. При НАСГ накопичення жиру в печінці є пов'язаним із запаленням та різними ступенями рубцювання. НАСГ є потенційно серйозним станом, який несе значний ризик прогресування до термінальної стадії захворювання печінки, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Деякі пацієнти, у яких розвивається цироз, піддаються ризику печінкової недостатності і з часом можуть потребувати трансплантації печінки.

НАЖХП відрізняють від НАСГ за показником активності НАЖХП (NAS), сумою гістопатологічних показників біопсії печінки на стеатоз (від 0 до 3), лобулярне запалення (від 0 до 2) та гепатоцелюлярне балонування (від 0 до 2). NAS <3 відповідає НАЖХП, 3 - 4 відповідає межовому НАСГ, і ≥5 відповідає НАСГ. Біопсію також досліджують на фіброз (від 0 до 4).

НАСГ є основною причиною термінальної стадії захворювання печінки; водночас НАЖХП та, ще більшою мірою НАСГ, є тісно пов'язаними зі станами метаболічного синдрому, включаючи резистентність до інсуліну (предіабет) та цукровий діабет 2-го типу (T2DM) і абдомінальне ожиріння. T2DM є найбільш виразним прогностичним чинником несприятливого прогнозу при НАЖХП, тоді як підвищені ферменти печінки вважаються ненадійними. НАСГ значно частіше розвивається за наявності довготривалого T2DM, і більшість пацієнтів з криптогенним цирозом мають ожиріння та/або діабет. Дослідження продемонстрували, що 60 % пацієнтів з T2DM та НАЖХП мають доведений біопсією НАСГ, і запущений фіброз печінки є присутнім у 75 % суб'єктів з діабетом та гіпертензією порівняно з 7 % без будь-якого з цих станів. У публікації Haukeland, "Abnormal glucose tolerance is a predictor of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease", Scand J. Gastroenterol., 40, 1469-1477 (2005), повідомляється, що порушення переносимості глюкози (IGT) та T2DM є єдиними незалежними чинниками ризику для важких НАЖХП та НАСГ, що підвищує співвідношення шансів майже у 4 рази. У публікації Mofrad, "Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT levels", Hepatology, 37, 1286-1292 (2003), повідомляється, що дослідження продемонструвало відсутність прогностичного значення щодо підвищеного рівня трансаміназ печінки для діагностування НАСГ у пацієнтів з НАЖХП, і було виявлено, що T2DM є єдиним чинником, незалежно пов'язаним з підвищеним ризиком вираженого фіброзу. Таким чином, НАСГ є недооціненим ускладненням T2DM, яке часто є пов'язаним з фіброзом і у приблизно 10 % пацієнтів призводить до цирозу; водночас ризик гепатоцелюлярної карциноми

також є підвищеним у пацієнтів з T2DM та НАСГ. Пацієнти з НАЖХП та НАСГ зазвичай демонструють змішану дисліпідемію та інші описані вище метаболічні розлади, включаючи фенотип атерогенного ліпопротеїну низької густини (LDL), який складається переважно з частинок малої густини. І метаболічний синдром, і НАЖХП / НАСГ характеризуються

підвищеним серцево-судинним запаленням, яке вимірюють через підвищення високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) та інших запальних цитокінів.

У світі спостерігається значне поширення ожиріння, метаболічного синдрому, предіабету та діабету, причому до 2030 року прогнозується поширення діабету в усьому світі має подвоїтися, сягнувши 366 мільйонів. Серед населення США діабет за оцінками охоплював 25,4 мільйона (11,5 %) у 2011 р. і охоплюватиме 37,7 мільйона (14,5 %) до 2031 р., причому серед дорослих іспано-американців поширення діабету складатиме 20,2 %. Оскільки приблизно 70 % осіб з T2DM мають жировий гепатоз, і перебіг хвороби при діабеті є агресивнішим, з некрозапаленням та фіброзом (тобто, НАСГ), епідеміологія діабету вказує на значне посилення НАСГ та хронічної хвороби печінки. Застосування для неінвазивної оцінки стеатозу печінки виявило, що поширення НАЖХП, яка визначається як показник ожиріння печінки $>5\%$, у США охоплює 34 % або приблизно 80 мільйонів людей, тобто дві третини суб'єктів з ожирінням. Однак, вважається, що таке поширення при T2DM є значно більшим. У групі з 107 невідібраних пацієнтів з T2DM поширення НАЖХП, згідно з магнітно-резонансною візуалізацією, становило 76 %, і цей показник є подібним до результатів нещодавніх досліджень, проведених в Італії та Бразилії. Нещодавні дослідження показали, що поширення НАЖХП швидко зростає у дітей та підлітків з ожирінням, зокрема, латиноамериканського походження.

Лікування НАЖХП та НАСГ

На даний час не існує ліків, затверджених як засоби профілактики або лікування НАЖХП або НАСГ. Випробували багато засобів фармакологічного впливу при НАЖХП / НАСГ, але загальна користь була обмеженою. Антиоксиданти можуть стримувати перекисне окиснення ліпідів, а цитопротектори стабілізують фосфоліпідні мембрани, але до засобів, випробування яких були невдалими або зі скромними сприятливими результатами, наразі належать, крім інших, урсодезоксихолева кислота, вітаміни Е (α -токоферол) та С та пентоксифілін. Засоби схуднення, такі, як орлістат, не забезпечували значної переваги порівняно з простим застосуванням дієти та фізичних вправ для досягнення зниження ваги ("лише зниження ваги"). Більшість досліджень зниження ваги при НАЖХП / НАСГ були короточасними попередніми дослідженнями з обмеженим успіхом, і повідомлялося лише про незначне поліпшення при некрозапаленні або фіброзі. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване 6-місячне дослідження (Belfort, "A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis", N. Engl. J. Med., 355, 2297-2307 (2006)) лише зниження ваги, яке здійснювали на піоглітазоні, тіазолідиндіоновому агоністі активованого проліфератором пероксисом рецептора- γ (PPAR γ) та сенсibilізаторі інсуліну, не продемонструвало ніякого поліпшення лише для зниження ваги, але лікування піоглітазоном поліпшувало глікемічний контроль, чутливість до інсуліну, показники системного запалення (включаючи hsCRP, фактор- α некрозу пухлин та трансформуючий фактор росту- β) та гістологію печінки у пацієнтів з НАСГ та IGT або T2DM. Лікування піоглітазоном також поліпшувало жирову, печінкову та м'язову інсулінорезистентність і було пов'язане з приблизно 50 % зниженням некрозапалення ($p < 0,002$) та 37 % зниженням фіброзу ($p=0,08$). Про полегшення гепатоцелюлярного пошкодження та фіброзу нещодавно повідомлялося за результатами іншого контрольованого випробування з піоглітазоном, яке тривало 12 місяців. Натомість, якщо перше рандомізоване клінічне дослідження з росиглітазоном, іншим тіазолідиндіоном, затвердженим для лікування діабету, при НАСГ продемонструвало зниження інсулінорезистентності, рівня аланін-амінотрансферази плазми (ALT) та стеатозу, лікування росиглітазоном не мало значного впливу на некроз, запалення або фіброз. Попередній звіт про дворічне відкрите подальше спостереження після цього дослідження також був невтішним, без будь-якої значної користі від лікування росиглітазоном. Таким чином, фармакологічним засобом з найбільш надійною ефективністю при НАСГ є піоглітазон. На жаль, піоглітазон також є пов'язаним зі значно збільшеним ризиком набирання ваги, набряків, застійної серцевої недостатності та остеопоротичних переломів як у жінок, так і у чоловіків.

GW510516, ефективний агоніст активованого проліфератором пероксисом рецептора- δ (PPAR δ), послаблював викликане дієтою ожиріння та резистентність до інсуліну у нормальних мишей, ефект, який супроводжується збільшенням швидкості обміну речовин та β -окисненням жирних кислот. Він також помітно полегшував діабет, про що свідчило суттєве зниження рівня глюкози та інсуліну у ob/ob мишей зі спадковим ожирінням. У двох дослідженнях 1-ї фази на здорових суб'єктах було виявлено, що GW510516 знижує рівень TG, холестерину ліпопротеїнів

високої густини (LDL-C), аполіпропротеїну В (apoB) та інсуліну і поліпшує чутливість до HDL-C та інсуліну, причому в одному з досліджень також було виявлено 20 % зниження печінкового жиру; при цьому наступне дослідження підтвердило ці ефекти у суб'єктів з дисліпідемією, які мали абдомінальне ожиріння (зниження печінкового жиру на 20 %, 30 % зниження показників TG натщесерце, 26 % зниження apoB, 23 % зниження LDL-C, 40 % зниження неестерифікованих жирних кислот натщесерце та 11 % зниження інсуліну натщесерце). Однак розробку GW510516 було припинено після того, як у дослідженнях на тваринах було помічено його зв'язок зі швидким розвитком раку в кількох органах.

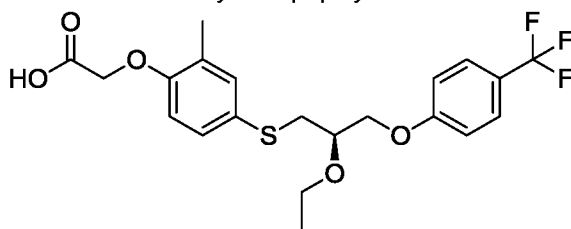
Подвійний агоніст активованого проліфератором пероксисом рецептора- α / активованого проліфератором пероксисом рецептора- δ (PPAR α/δ) GFT505 мав першочергову α ($EC_{50}=6$ нМ) і вторинну δ ($EC_{50}=47$ нМ) агоністичну активність. Ліпідно-модифікована ефективність GFT505 була підтверджена у здорових суб'єктів, а також у пацієнтів з T2DM, комбінацією абдомінального ожиріння та змішаної дисліпідемії, комбінацією абдомінального ожиріння та предіабету, атерогенною дисліпідемією та резистентністю до інсуліну. До цих ефектів належать зниження TG, не-HDL-C та загального холестерину, LDL-C та apoB; і підвищення HDL-C. Доклінічні дослідження НАЖХП / НАСГ на моделях гризунів продемонстрували, що лікування з застосуванням GFT505 знижує стеатоз печінки, запалення та фіброз і знижує маркери дисфункції печінки; водночас повідомлялося, що при клінічних дослідженнях GFT505 знижує низку маркерів дисфункції печінки, включаючи ALT, лужну фосфатазу (ALP) та γ -глутамілтрансферазу (GGT). В однорічному дослідженні фази 2b на основі біопсії печінки при НАСГ початково набирали пацієнтів для лікування з введенням 80 мг/день GFT505 або плацебо, з проміжним аналізом безпечності через 6 місяців, який не виявив проблем з безпечністю, що могли б поставити під сумнів поточне дослідження; і у другій фазі набору відбирали пацієнтів для лікування з застосуванням 120 мг/день GFT505 або плацебо.

Обетихолеву кислоту (OCA, 6 α -етилхенодезоксихолеву кислоту), напівсинтетичний аналог жовчної кислоти, який є високоефективним агоністом фарнезоїдного X-рецептора, досліджували у дослідженні 2-ї фази при НАСГ, дослідженні FLINT, спонсорованому Національним інститутом США з проблем діабету і захворювань травної системи та нирок. Це дослідження було припинено на початку січня 2014 р., після того, як приблизно половина з 283 суб'єктів завершила дослідження, коли плановий проміжний аналіз продемонстрував відповідність первинній кінцевій точці. В результаті лікування (OCA 25 мг/день протягом 72 тижнів) спостерігалось дуже статистично значуще поліпшення ($p=0,0024$ на основі готовності до лікування порівняно з плацебо) у первинній гістологічній кінцевій точці, що визначалось як зниження NAS принаймні на два пункти без погіршення фіброзу.

Незважаючи на початкові переваги, про які повідомлялося у зв'язку з GFT505 та OCA, досі зберігається незадоволена клінічна потреба в ефективному й добре переносимому медикаменті, який би запобігав НАЖХП та НАСГ або уповільнював їх прогресування.

MBX-8025

MBX-8025 є сполукою формули



MBX-8025 має хімічну назву (R)-2-(4-((2-етокси-3-(4-(трифторометил)фенокси)пропіл)тіо)-2-метилфенокси)оцтова кислота [Назва ІЮПАК, згенерована CHEMDRAW ULTRA 12.0]. MBX-8025 та його синтез, рецептування та застосування розкрито, наприклад, у Патенті США № 7301050 (сполука 15 у Таблиці 1, Приклад М, пункт 49), Патенті США № 7635718 (сполука 15 у Таблиці 1, Приклад М) та Патенті США № 8106095 (сполука 15 у Таблиці 1, Приклад М, пункт 14). Лізиніві (l-лізиніві) солі MBX-8025 та пов'язані з ними сполуки розкриваються у Патенті США № 7709682 (l-лізинова сіль MBX-8025 в усіх Прикладах, заявлено кристалічні форми).

MBX-8025 є активним при пероральному введенні ефективним (2 нМ) агоністом PPAR δ . Він є специфічним (>600-разовим і >2500-разовим порівняно з PPAR α та PPAR γ рецепторами). Активація PPAR δ стимулює окиснення та використання жирних кислот, поліпшує метаболізм ліпідів та ліпопротеїнів плазми, використання глюкози та мітохондріальне дихання і зберігає гомеостаз стовбурових клітин. Згідно з Патентом США № 7301050, агоністи PPAR δ , такі, як MBX-8025, пропонуються для лікування PPAR δ -опосередкованих станів, включаючи "діабет, серцево-судинні хвороби, Метаболічний X-синдром, гіперхолестеринемію, гіпо-HDL-

холестеринемію, гіпер-LDL-холестеринемію, дисліпідемію, атеросклероз та ожиріння", причому дисліпідемія включає гіпертригліцеридемію та змішану гіперліпідемію.

Про дослідження 2-ї фази І-лізинової дигідратної солі MBX-8025 при змішаній дисліпідемії (6 груп, 30 суб'єктів/групу: раз на день плацебо, аторвастатин (ATV) 20 мг, або І-лізинової дигідратної солі MBX-8025 при 50 або 100 мг (розрахованої як вільна кислота) у капсулах, окремо або у комбінації з 20 мг ATV протягом 8 тижнів) повідомляється у публікаціях Bays et al., "MBX-8025, A Novel Peroxisome Proliferator Receptor- δ Agonist: Lipid and Other Metabolic Effects in Dyslipidemic Overweight Patients Treated with and without Atorvastatin", J. Clin. Endocrin. Metab., 96(9), 2889-2897 (2011) та Choi et al., "Effects of the PPAR- δ agonist MBX-8025 on atherogenic dyslipidemia", Atherosclerosis, 220, 470-476 (2012). Порівняно з плацебо MBX-8025, окремо та у комбінації з аторвастатином, значною мірою ($P < 0,05$) знижує ароВ100 на 20-38 %, LDL на 18-43 %, тригліцериди на 26-30 %, не-HDL-C на 18-41 %, вільні жирні кислоти на 16-28 % та високочутливий С-реактивний білок на 43-72 %; він підвищував HDL-C на 1-12 %, а також зменшував кількість пацієнтів з метаболічним синдромом та перевагою малих частинок LDL. Якщо MBX-8025 при 100 мг/день знижував LDL-C на 22 % в усій підданій лікуванню популяції, відсоток зниження LDL-C збільшувався до 35 % у терцилі з найвищим початковим рівнем LDL-C (187-205 мг/дл), і аналіз тенденцій, який здійснювали на даних окремих пацієнтів, підтвердив позитивну кореляцію між відсотковим зниженням LDL-C та початковим рівнем LDL-C. MBX-8025 знижував LDL-S/VS на 40-48 % порівняно з 25 % зниженням при застосуванні аторвастатину; і MBX-8025 збільшував LDL-L на 34-44 % порівняно з 30 % зниженням при застосуванні аторвастатину. MBX-8025 значною мірою знижував лужну фосфатазу на 32-43 % порівняно зі зниженням лише на 4 % у контрольній групі та 6 % в ATV-групі; і значною мірою знижував γ -глутамілтранспептидазу на 24-28 % порівняно зі зниженням лише на 3 % у контрольній групі та збільшенням на 2 % в ATV-групі. Таким чином, MBX-8025 виправляє всі три ліпідні відхилення при змішаній дисліпідемії: знижує TG та LDL і підвищує HDL, вибірково вичерпує частинки LDL малої густини (92 %), зменшує серцево-судинні запалення і поліпшує інші метаболічні параметри: збільшує чутливість до інсуліну (знижує HOMA-IR, рівень глюкози у плазмі натщесерце та інсулін), знижує γ -глутамілтранспептидазу та лужну фосфатазу, значною мірою (більш, ніж удвічі) зменшує відсоток суб'єктів, які відповідають критеріям метаболічного синдрому, і виявляє тенденцію до зменшення окружності талії та збільшення безжирової маси тіла. Від моделі І до моделі А; і від моделі В до моделі І або А, де модель В розміру частинок LDL є переважним розміром частинок LDL, меншим за 25,75 нм, модель І є переважним розміром частинок LDL від 25,75 нм до 26,34 нм, і модель А є переважним розміром частинок LDL, більшим за 26,34 нм, причому розмір частинок LDL вимірюють з застосуванням градієнтного гель-електрофорезу.

Короткий опис винаходу

Даний винахід стосується лікування НАЖХП та НАСГ, яке включає терапію з застосуванням MBX-8025 або солі MBX-8025.

Оскільки MBX-8025 ефективно посилює β -окиснення жирної кислоти і знижує ароВ, LDL-C, TG, неестерифікованих жирних кислот та hsCRP сироватки у клінічних та неклінічних дослідженнях, водночас підвищуючи HDL-C у людини, його застосування має бути ефективним для лікування НАЖХП та НАСГ. Крім того, на відміну від фенофібрату, MBX-8025 значною мірою зменшує печінковий жир (як визначається за допомогою магнітно-резонансної візуалізації), знижує трансамінази, багато запальних цитокінів, маркер гепатоцелюлярного апоптозу CK18, поліпшує фенотип LDL і демонструє поліпшення багатьох глікемічних параметрів, включаючи глікований гемоглобін (HbA1c), FPG, інсулін натщесерце та HOMA-IR. Оскільки наявність вмісту >6 % печінкового жиру, згідно з магнітно-резонансною візуалізацією, у суб'єктів з ожирінням, які мають резистентність до інсуліну, має високе прогностичне значення стосовно НАЖХП та НАСГ, зменшення печінкового жиру шляхом лікування з застосуванням MBX-8025 має бути значущим для лікування НАЖХП та НАСГ.

У різних аспектах предметами даного винаходу є:

спосіб лікування НАЖХП або НАСГ шляхом введення MBX-8025 або солі MBX-8025;

MBX-8025 або сіль MBX-8025 для застосування у лікуванні НАЖХП або НАСГ;

застосування MBX-8025 або солі MBX-8025 для лікування НАЖХП або НАСГ або у виробництві медикаменту для лікування НАЖХП або НАСГ;

фармацевтичні композиції для лікування НАЖХП або НАСГ, які включають MBX-8025 або сіль MBX-8025; та

комплекти для лікування НАЖХП або НАСГ, які включають композиції, які включають MBX-8025 або сіль MBX-8025.

Оптимальні варіанти втілення цього винаходу характеризуються технічними вимогами та

особливостями пунктів з 1 по 12 формули винаходу цієї поданої заявки.

Детальний опис винаходу

Визначення

"НАЖХП" та "НАСГ" та їхнє лікування описуються в абзацах з [0002] по [0012].

5 "Терапевтично ефективна кількість" MBX-8025 або солі MBX-8025 означає, що кількість, яка при введенні людині для лікування НАЖХП або НАСГ, є достатньою для здійснення лікування від НАЖХП або НАСГ. "Лікування" НАЖХП або НАСГ у людини включає один або кілька з таких заходів:

10 (1) запобігання або зниження ризику розвитку НАЖХП або НАСГ, тобто, припинення розвитку клінічних симптомів НАЖХП або НАСГ у суб'єкта, який може бути схильним до НАЖХП або НАСГ, але який ще не відчуває і не демонструє симптомів НАЖХП або НАСГ (тобто, профілактику);

(2) інгібування НАЖХП або НАСГ, тобто, затримку або зниження розвитку НАЖХП або НАСГ або їх клінічних симптомів; та

15 (3) послаблення НАЖХП або НАСГ, тобто, викликання ремісії, реверсії або полегшення НАЖХП або НАСГ або зменшення кількості, частоти, тривалості або тяжкості її клінічних симптомів.

Терапевтично ефективна кількість для конкретного суб'єкта може бути різною, залежно від здоров'я та фізичного стану суб'єкта, який піддається лікуванню, ступеня НАЖХП або НАСГ, оцінки медичної ситуації та інших релевантних чинників. Передбачається, що терапевтично ефективна кількість охоплюється відносно широким діапазоном, який може визначатися шляхом звичних випробувань.

"MBX-8025" описується в абзацах з [0014] по [0017].

25 Солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі) MBX-8025 охоплюються цим винаходом і застосовуються у композиціях та способах, описаних у цій заявці. Ці солі в оптимальному варіанті утворюють з фармацевтично прийнятними кислотами. Див., наприклад, посібник "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts", Stahl and Wermuth, eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, Швейцарія, у якому представлено широке обговорення фармацевтичних солей, їх вибір, приготування та застосування. Якщо контекст не вимагає іншого, посилання на MBX-8025 є посиланням як на сполуку, так і на її солі.

Оскільки MBX-8025 містить карбоксильну групу, вона може утворювати солі, коли присутній кислотний протон реагує з неорганічними або органічними основами. Як правило, MBX-8025 обробляють надлишковою кількістю лужного реагента, такого, як гідроксид, карбонат або алкоксид, який містить відповідний катіон. Катіони, такі, як Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} та NH_4^+ , можуть бути прикладами катіонів, присутніх у фармацевтично прийнятних солях. Таким чином, до придатних неорганічних основ належать гідроксид кальцію, гідроксид калію, карбонат натрію та гідроксид натрію. Солі також одержують, застосовуючи органічні основи, наприклад, солі первинних, вторинних та третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни та циклічні аміни, включаючи ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-диметиламіноетанол, триметамін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, N-алкілглюкаміни, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин і т. ін. Як зазначено в абзаці [0017], MBX-8025 нині рецептують у формі його l-лізинової дигідратної солі; і MBX-8025 також досліджували у клінічних випробуваннях як його кальцієву сіль.

45 "Включає" або "містить" та їхні граматичні варіанти є словами, які означають включення, а не обмеження, і вказують на присутність зазначених компонентів, груп, етапів і т. ін., але не на виключення присутності або додавання інших компонентів, груп, етапів і т. ін. Таким чином, "включає" не означає "складається з", "по суті складається з" або "складається лише з"; і, наприклад, композиція, що "включає" сполуку, повинна містити цю сполуку, але також може містити інші активні інгредієнти та/або допоміжні речовини.

Рецептування та введення

50 MBX-8025 може вводитися будь-яким шляхом, придатним для суб'єкта, який піддається лікуванню, та характеру стану суб'єкта. До способів введення належать введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенну, внутрішньочеревинну, внутрішньом'язову та підшкірну ін'єкцію, шляхом трансмукозального або кризьшкірного доставлення, шляхом місцевого нанесення, застосування назального спрею, супозиторіїв та інших подібних засобів, або перорально. Композиції необов'язково можуть бути ліпосомальними композиціями, емульсіями, композиціями, призначеними для введення медикаменту кризь слизові оболонки, або кризьшкірними композиціями. Придатні композиції для кожного з цих способів введення представлено, наприклад, у публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th

ed., Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., США. Оскільки MBX-8025 є перорально доступним, типові композиції призначаються для перорального введення, і типовими дозованими формами мають бути таблетки або капсули для перорального введення. Як згадується в абзаці [0017], MBX-8025 для клінічних випробувань було рецептовано у капсулах.

Залежно від передбаченого режиму введення, фармацевтичні композиції можуть бути у формі твердих, напівтвердих або рідких дозованих форм, в оптимальному варіанті - у формі дозованої одиниці, придатної для окремого введення точної дози. Крім ефективної кількості MBX-8025, композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, включаючи ад'юванти, які сприяють обробці активних сполук у композиції, придатні для фармацевтичного застосування. "Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" означає допоміжну речовину або суміш допоміжних речовин, які не впливають на ефективність біологічної дії активної(их) сполук(и) і не є токсичними або з інших міркувань небажаними для суб'єкта, якому їх вводять.

Для твердих композицій традиційними допоміжними речовинами є, наприклад, фармацевтичні сорти маніту, лактози, крохмалю, стеарату магнію, сахарину натрію, тальку, целюлози, глюкози, сахарози, карбонату магнію і т. ін. Рідкі фармацевтично прийнятні композиції приготують, наприклад, шляхом розчинення, диспергування та ін. активної сполуки, як описано авторами, та необов'язкових фармацевтичних ад'ювантів у воді або водній допоміжній речовині, такій, як вода, сольовий розчин, водна декстроза і т. ін., для утворення розчину або суспензії. У разі необхідності призначена для введення фармацевтична композиція також може містити незначну кількість нетоксичних додаткових допоміжних речовин, таких, як зволожувачі або емульгатори, рН-буферні засоби і т. ін., наприклад, ацетат натрію, сорбітанмонолаурат, триетаноламін ацетат натрію, триетаноламін олеат і т. ін.

Для перорального введення композиція зазвичай передбачається у формі таблетки або капсули, або може бути у формі водного або неводного розчину, суспензії або сиропу. Таблетки та капсули є оптимальними формами для перорального введення. Таблетки та капсули для перорального застосування зазвичай включають одну або кілька традиційних допоміжних речовин, таких, як лактоза та кукурудзяний крохмаль. Також зазвичай додають лубриканти, такі, як стеарат магнію. Якщо застосовують рідкі суспензії, активний агент комбінують з емульгаторами та суспендуючими допоміжними речовинами. У разі потреби також додають ароматизатори, барвники та/або підсолоджувачі. Іншими необов'язковими допоміжними речовинами для включення до композиції для перорального введення можуть бути консерванти, суспендуючі агенти, загусники і т. ін.

Як правило, фармацевтичну композицію MBX-8025 або комплект, який включає композиції MBX-8025, розфасовують у таку з ярликом або інструкцією, або і тим, і іншим, із зазначенням способу застосування фармацевтичної композиції або комплекту в лікуванні НАЖХП та/або НАСГ.

Прийнятна кількість MBX-8025 (розрахована як вільна кислота) для перорального дозування становить 20-200 мг/день, в оптимальному варіанті – 50-100 мг/день, для дорослого суб'єкта з НАЖХП або НАСГ. Тобто, придатна кількість MBX-8025 для перорального дозування має бути подібною до кількості, яку застосовують у клінічних випробуваннях; втім, терапевтично ефективна кількість може бути й вищою у важких випадках НАЖХП або НАСГ. Відповідне зниження дози у напрямку нижньої межі діапазону здійснюють для дітей, залежно від таких додаткових чинників, як вік та маса тіла.

Спеціаліст у галузі лікування НАЖХП або НАСГ зможе визначити терапевтично ефективну кількість MBX-8025 або солі MBX-8025 для конкретної стадії хвороби для досягнення терапевтично ефективної кількості без зайвих експериментів і покладаючись на власні знання та зміст цієї заявки.

Приклад

Суб'єктів з НАЖХП або НАСГ лікують дозами 50 або 100 мг/день MBX-8025 протягом 6 місяців. Суб'єктам дозволяється застосовувати їхні звичні інші медикаменти (наприклад, антидіабетичні засоби, такі, як метформін або сульфонаміди), але не глітазони, агоністи PPAR, ОСА або інші подібні медикаменти. Суб'єктів перевіряють перед дослідженням і з інтервалами під час дослідження, наприклад, кожні 4 тижні протягом дослідження та через 4 тижні після останньої дози MBX-8025, для оцінки безпечності та фармакодинаміки. Магнітно-резонансну візуалізацію печінки суб'єктів здійснюють кожні 4 тижні під час дослідження і через 4 тижні після завершення введення доз MBX-8025 для визначення печінкового жиру; і біопсію печінки беруть перед дослідженням (для встановлення діагнозу) та через 4 тижні після завершення введення доз MBX-8025. При кожному відвідуванні після 12-годинного голодування беруть зразки крові та

- сечі; здійснюють стандартний біохімічний аналіз крові, повний аналіз крові та стандартний аналіз сечі. Кров аналізують на загальний холестерин, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, TGs, apoB та трансамінази печінки. Суб'єкти також ведуть щоденники стану здоров'я, які перевіряються при кожному відвідуванні. Суб'єкти демонструють залежне від дози полегшення хвороби, яке виявляється, наприклад, за допомогою магнітно-резонансної візуалізації та біопсії печінки.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування сполуки, вибраної з (R)-2-(4-((2-етокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропіл)тіо)-2-метилфенокси)оцтової кислоти або її солі, у лікуванні захворювання, яке являє собою неалкогольну жирову хворобу печінки або неалкогольний стеатогепатит, шляхом введення суб'єкту, який цього потребує.
2. Застосування за п. 1, де вказана сполука являє собою L-лізинову дигідратну сіль (R)-2-(4-((2-етокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропіл)тіо)-2-метилфенокси)оцтової кислоти.
3. Застосування за п. 1 або 2, де сполуку вводять перорально.
4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де денна доза сполуки становить 20-200 мг, коли дозу сполуки розраховують на (R)-2-(4-((2-етокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропіл)тіо)-2-метилфенокси)оцтову кислоту.
5. Застосування за п. 4, де денна доза сполуки становить 50-100 мг, коли дозу сполуки розраховують як (R)-2-(4-((2-етокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропіл)тіо)-2-метилфенокси)оцтову кислоту.
6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де сполуку вводять один раз на день.
7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, де захворювання являє собою неалкогольну жирову хворобу печінки.
8. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, де захворювання являє собою неалкогольний стеатогепатит.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601