

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036704**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/33* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(21) Номер заявки
201692050

(22) Дата подачи заявки
2015.04.10

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

(31) 61/978,335

(32) 2014.04.11

(33) US

(43) 2017.01.30

(86) PCT/US2015/025416

(87) WO 2015/157697 2015.10.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САЙМАБЭЙ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Робертс Брайан, Ванг Сюэянь, Чой
Юнь-Цзюн, Карпф Дэвид, Мартин
Роберт, Макуэртер Чарльз А. (US)**

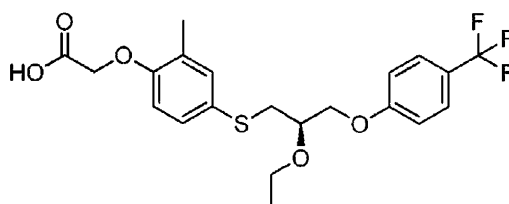
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) 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, 1 March 2014 (2014-03-01), pages 493-503, XP009182172, ISSN: 1465-6566 [retrieved on 2014-01-16] 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, vol. 96, no. 9, 13 June 2012 (2012-06-13), pages 2889-2897, XP002677652, ISSN: 0021-972X, table 2

WO-A2-2007033231

(57) Способ лечения НАЖБП или НАСГ с помощью (R)-2-(4-((2-этокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропил)тио)-2-метилфенокси)уксусной кислоты (MBX 8025) или ее соли.



B1

036704

036704

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Уровень техники

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой заболевание, затрагивающее 1 из 3-5 взрослых и 1 из 10 детей в США и относящееся к состояниям, при которых наблюдается накопление избыточного количества жира в печени людей, мало употребляющих или не употребляющих алкоголь. Наиболее частой формой НАЖБП является несерьезное состояние, называемое стеатозом печени (жировым гепатозом), при котором накопление жира в клетках печени, хотя и не является нормальным, но само по себе, вероятно, не вызывает поражения печени. НАЖБП чаще всего встречается у индивидов, обладающих комплексом факторов риска, называемым метаболическим синдромом, характеризующимся повышенным уровнем глюкозы натощак с переносимостью или с непереносимостью постпрандиальной глюкозы, избыточным весом или ожирением, высоким уровнем липидов в крови, таких как холестерин и триглицериды, низким уровнем липопротеинов низкой плотности с холестерином и высоким артериальным давлением; но не у всех пациентов наблюдаются все проявления метаболического синдрома. Ожирение считается наиболее распространенной причиной НАЖБП, и по оценкам некоторых экспертов примерно у двух третей взрослых с ожирением и у половины детей с ожирением может наблюдаться жировой гепатоз. Большинство индивидов с НАЖБП не имеют симптомов и при проведении физикального осмотра считаются нормальными (хотя печень может быть немного увеличена); у детей могут проявляться такие симптомы как боль в животе и слабость, а также могут иметь папиллярно-пигментную дистрофию кожи (акантокератодермию).

Диагноз НАЖБП обычно сначала предполагают у людей с избыточным весом или с ожирением, у которых при проведении стандартных лабораторных анализов крови, при которых наблюдается умеренное повышение печеночных показателей, хотя при НАЖБП печеночные показатели могут быть в норме, или случайно ставят при проведении визуализирующих исследований, таких как ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов брюшной полости. Диагноз подтверждают с помощью визуализирующих исследований, чаще всего с помощью ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ), и исключения других причин.

У некоторых людей с НАЖБП может развиваться серьезное состояние, называемое неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ): около 2-5% взрослых американцев и до 20% страдающих ожирением людей могут иметь НАСГ. При НАСГ накопление жира в печени ассоциировано с воспалением и с рубцеванием разной степени тяжести. НАСГ представляет собой потенциально серьезное состояние со значительным риском прогрессии до последней стадии болезни печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Некоторые пациенты, у которых развился цирроз, имеют риск развития печеночной недостаточности и со временем могут нуждаться в пересадке печени.

НАЖБП можно дифференцировать от НАСГ с помощью шкалы активности НАЖБП, суммы гистопатологических оценок биопсии печени на предмет стеатоза (от 0 до 3 баллов), лобулярного воспаления (от 0 до 2 баллов) и гепатоцеллюлярной баллонной дистрофии (от 0 до 2 баллов). Значение по шкале активности НАЖБП <3 соответствует НАЖБП, значение 3-4 соответствует пограничному определению НАСГ, а ≥5 соответствует НАСГ. Также проводят оценку биоптата на предмет фиброза (от 0 до 4 баллов).

НАСГ является основной причиной последней стадии болезни печени, в то время как НАЖБП и даже более тяжелая форма НАСГ тесно связаны с состояниями при метаболическом синдроме, включая резистентность к инсулину (предиабет), сахарный диабет 2 типа и абдоминальное ожирение. Сахарный диабет 2 типа является наиболее известным показателем плохого прогноза НАЖБП, в то время как повышенный уровень ферментов печени считается ненадежным показателем. НАСГ чаще развивается при длительном сахарном диабете 2 типа, и у большинства пациентов с криптогенным циррозом печени есть ожирение и/или диабет. Исследования показали, что подтвержденный биопсией НАСГ имели 60% пациентов с сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП, а распространенный фиброз печени имели 75% пациентов с диабетом и гипертензией по сравнению лишь с 7% пациентов без данных состояний. В 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) сообщали о том, что нарушенная толерантность к глюкозе и сахарный диабет 2 типа были единственными независимыми факторами риска развития тяжелой формы НАЖБП и НАСГ, повышая относительный риск почти в 4 раза. В Mofrad "Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT levels", Hepatology, 37, 1286 1292 (2003) сообщали об исследовании, продемонстрировавшем отсутствие прогностического значения повышенного уровня трансаминаз печени при диагностике НАСГ у пациентов с НАЖБП и показавшего, что сахарный диабет 2 типа является единственным фактором, независимо ассоциированным с повышенным риском развития распространенного фиброза. Таким образом, НАСГ является упускаемым из вида осложнением сахарного диабета 2 типа, часто ассоциированным с фиброзом и приблизительно у 10% пациентов приводящим к циррозу, в то время как у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и НАСГ также повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Пациенты с НАЖБП и

НАСГ обычно имеют смешанную дислипидемию и другие метаболические нарушения, описанные выше, включая атерогенный фенотип с пониженным уровнем липопротеинов низкой плотности, состоящих в основном из мелких плотных частиц. Как метаболический синдром, так и НАЖБП/НАСГ характеризуются повышенным сердечно-сосудистым воспалением, по данным высокочувствительного измерения повышения С-реактивного белка и других воспалительных цитокинов.

Частота развития ожирения, метаболического синдрома, предиабета и диабета является высокой во всем мире, при этом, как предсказывают, к 2030 г распространение диабета во всем мире удвоится и достигнет 366 миллионов. Страдающее диабетом население США насчитывает 25,4 млн человек (распространенность составляет 11,5%) в 2011 г. и 37,7 млн (14,5%) к 2031 г., при этом диабет встречается у 20,2% испаноговорящих взрослых. Поскольку приблизительно 70% людей с сахарным диабетом 2 типа страдают жировым гепатозом и заболевание протекает более агрессивно при некротическом воспалении и фиброзе (т.е. НАСГ) при диабете, эпидемиология диабета предполагает значительное увеличение частоты НАСГ и хронической болезни печени. Применяя МРТ для неинвазивной оценки стеатоза печени, оценивали частоту НАЖБП, определенную как содержание жира в печени >5%, которая составляла 34% в США или приблизительно 80 млн человек, и вплоть до двух из трех субъектов с ожирением. Однако считается, что эта частота при сахарном диабете 2 типа значительно выше. В серии из 107 случайно выбранных пациентов с сахарным диабетом 2 типа частота НАЖБП, по данным МРТ, составляла 76%, что похоже на недавние исследования, проведенные в Италии и в Бразилии. Недавние исследования показали, что частота НАЖБП резко возрастает у детей и подростков с ожирением, особенно у имеющих латиноамериканское происхождение.

Лечение НАЖБП и НАСГ

В настоящее время нет лекарственных средств, одобренных для предотвращения или лечения НАЖБП или НАСГ. Было предпринято несколько попыток применения фармакологических воздействий на НАЖБП/НАСГ, но положительный эффект был в целом ограниченным. Хотя антиоксидантные агенты могут остановить перекисное окисление липидов, а цитопротекторные агенты стабилизируют фосфолипидные мембраны, применение агентов, включающих среди прочих урсодезоксихолевую кислоту, витамины Е (α -токоферол) и С и пентоксифиллин, было безуспешным или малоэффективным. Агенты для снижения веса, такие как орлистат, не обладали значительной эффективностью по сравнению с использованием лишь диеты и физических упражнений для снижения веса (только снижение веса). Большинство исследований по снижению веса при НАЖБП/НАСГ являются пилотными исследованиями с короткой продолжительностью и ограниченной успешностью и сообщают лишь о небольшом улучшении некротического воспаления или фиброза. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое 6-месячное исследование (Belfort, "A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis", N. Engl. J. Med., 355, 2297-2307 (2006)) пиоглитазона, тиазолидиндионного агониста активируемого пролифератором пероксисом рецептора γ (PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor γ) и сенситизатора инсулина, в отношении только снижения веса не продемонстрировали никакого улучшения, но обработка пиоглитазоном улучшила контроль за уровнем глюкозы в крови, чувствительность к инсулину, показатели системного воспаления (включая определенный высокочувствительным способом С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α и трансформирующий фактор роста β) и гистологию печени у пациентов с НАСГ и нарушенной толерантностью к глюкозе или сахарным диабетом 2 типа. Лечение пиоглитазоном также уменьшило адипозную, печеночную и мышечную инсулинорезистентность и было связано с приблизительно 50% уменьшением некротического воспаления ($p < 0,002$) и с 37% уменьшением фиброза ($p = 0,08$). Уменьшение гепатоцеллюлярного повреждения и фиброза недавно было показано в рамках другого контролируемого исследования пиоглитазона продолжительностью 12 месяцев. В то же время в отличие от первого рандомизированного клинического исследования росиглитазона, другого тиазолидиндиона, одобренного для лечения диабета, при НАСГ, которое продемонстрировало снижение инсулинорезистентности, уровня аланиламинотрансферазы (АЛТ) в плазме крови и стеатоза, лечение росиглитазоном не оказывало существенного влияния на некроз, воспаление или фиброз.

Предварительный отчет 2-годичного открытого последующего наблюдения в рамках данного исследования также не соответствовал ожиданиям: лечение росиглитазоном не имело выраженного эффекта. Таким образом, фармакологическим агентом с наиболее выраженной эффективностью при НАСГ является пиоглитазон. К сожалению, пиоглитазон также связан с повышенным риском набора веса, развития отека, застойной сердечной недостаточности и остеопоротического перелома как у женщин, так и у мужчин.

GW510516, сильный агонист активируемого пролифератором пероксисом рецептора δ (PPAR δ , peroxisome proliferator-activated receptor δ), уменьшал вызванное диетой ожирение и инсулинорезистентность у нормальных мышей, эффект сопровождался повышенной интенсивностью метаболизма и повышенным β -окислением жирных кислот. Он также существенно улучшал состояние при диабете, о чем свидетельствует значительное снижение как уровня глюкозы, так и уровня инсулина у мышей ob/ob с генетически обусловленным ожирением. В рамках двух исследований I фазы, проведенных на здоровых субъектах, было показано, что GW510516 снижает уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов

низкой плотности, аполипопротеина В и инсулина и повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и чувствительность к инсулину, а в одном из исследований было также показано 20% снижение содержания жира в печени, в то время как более позднее исследование подтвердило существование этих эффектов у субъектов с дислипидемией с абдоминальным ожирением (снижение содержания жира в печени на 20%, 30% снижение уровня триглицеридов натощак, 26% снижение уровня аполипопротеина В, 23% снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, 40% снижение уровня незастерифицированных жирных кислот натощак и 11% снижение уровня инсулина натощак). Однако разработка GW510516 была остановлена после обнаружения связи с резким развитием рака некоторых органов в исследованиях, проводимых на животных.

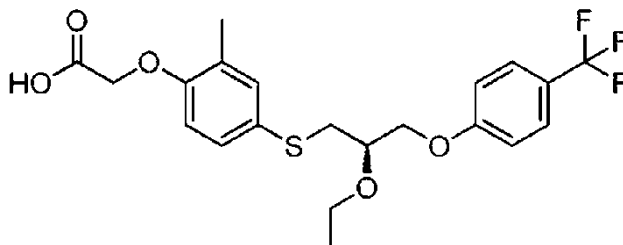
Двойной агонист активируемого пролифератором пероксисом рецептора α / активируемого пролифератором пероксисом рецептора δ (PPAR α/δ , peroxisome proliferator-activated receptor α /peroxisome proliferator-activated receptor δ) GFT505 обладает преимущественно агонистической активностью в отношении α ($EC_{50}=6$ нМ; EC_{50} , effective concentration 50, полумаксимальная эффективная концентрация) и вторичной агонистической активностью в отношении δ ($EC_{50}=47$ нМ). Модифицирующая липиды эффективность GFT505 была подтверждена как на здоровых субъектах, так и на пациентах с сахарным диабетом 2 типа, комбинацией абдоминального ожирения и смешанной дислипидемией, комбинацией абдоминального ожирения и предиабета, атерогенной дислипидемией и инсулинорезистентностью. Эти эффекты включают снижение уровня триглицеридов, холестерина, не входящего в состав комплекса холестерина с липопротеинами высокой плотности, и общего уровня холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В, и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности. Доклинические исследования на моделях НАЖБП/НАСГ у грызунов показали, что лечение GFT505 уменьшало стеатоз печени, воспаление и фиброз и снижало уровень маркеров нарушения функции печени, в то время как в клинических исследованиях было показано, что GFT505 снижал уровень ряда маркеров нарушения функции печени, включая АЛТ, щелочную фосфатазу и γ -глутамилтрансферазу. В исследовании НАСГ на основании биопсии фазы 2b продолжительностью 1 год исходно включали пациентов для проведения лечения 80 мг/день GFT505 или плацебо с проведением промежуточного анализа безопасности через 6 месяцев, который показал отсутствие угроз безопасности, которые могли бы поставить под угрозу проведение исследования, а во время второй фазы включения отбирали пациентов для проведения лечения 120 мг/день GFT505 или плацебо.

Обетихоловую кислоту (OCA, obeticholic acid, 6 α этилхенодезоксихолевая кислота), полусинтетический аналог желчной кислоты, являющийся сильным агонистом фарнезоидного X-рецептора, изучали в рамках исследования FLINT (Farnesoid X Receptor Ligand Obeticholic Acid in NASH Treatment, "Лиганд фарнезоидного X-рецептора обетихоловая кислота в лечении НАСГ") фазы 2, спонсируемого US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Национальным институтом диабета, болезней пищеварительной системы и почек США). Это исследование было остановлено в январе 2014 г. после того, как около половины из 283 участников завершили участие в исследовании, когда промежуточный анализ показал, что первичная конечная точка была достигнута. Лечение (OCA 25 мг/день в течение 72 недель) вызвало статистически значимое улучшение ($p=0,0024$ на основании анализа в соответствии с исходно назначенным лечением по сравнению с плацебо) в первичной гистологической конечной точке, определенное как снижение значения по шкале активности НАЖБП по меньшей мере на два балла без ухудшения фиброза.

Несмотря на первоначальные положительные эффекты, зарегистрированные для GFT505 и OCA, все еще остается неудовлетворенной клиническая потребность в эффективном и хорошо переносимом лекарственном средстве, которое могло бы предотвратить или замедлить прогрессию НАЖБП и НАСГ.

MBX 8025

MBX 8025 представляет собой соединение с формулой



Химическое название MBX 8025: (R) 2 (4((2 этокси-3(4(трифторметил)фенокси)пропил)тио)-2 метилфенокси)уксусная кислота (название по системе ИЮПАК (Международного союза теоретической и прикладной химии), получено с помощью CHEMDRAW ULTRA 12.0). MBX 8025, его синтез, состав и применение раскрыты, например, в патенте США № 7301050 (соединение 15 в табл. 1, Пример М, п.49 формулы изобретения), в патенте США № 7635718 (соединение 15 в табл. 1, Пример М) и в патенте США № 8106095 (соединение 15 в табл. 1, Пример М, п.14 формулы изобретения). Лизиновые соли (L лизин) MBX 8025 и родственные соединения раскрыты в патенте США № 7709682 (MBX 8025 L лизино-

вая соль в Примерах, кристаллические формы в формуле изобретения).

MBX 8025 является активным при пероральном введении сильным (2 нМ) агонистом PPAR δ . MBX 8025 является специфичным (в >600 раз и в >2500 раз более специфичным в отношении PPAR δ по сравнению с рецепторами PPAR α и PPAR γ). Активация PPAR δ стимулирует окисление и усвоение жирных кислот, улучшает метаболизм липидов и липопротеинов в плазме, усвоение глюкозы и митохондриальное дыхание и поддерживает гомеостаз стволовых клеток. В соответствии с патентом США № 7301050 предполагают применять агонисты PPAR δ , такие как MBX 8025, для лечения опосредованных PPAR δ состояний, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический X-синдром, гиперхолестеринемию, гипо-ЛВП-холестеринемию, гипер-ЛНП-холестеринемию, дислипидемию с гипертриглицеридемией и смешанной гиперлипидемией включительно, атеросклероз и ожирение.

Об исследовании фазы 2 MBX 8025 L-лизиновой двуводной соли при смешанной дислипидемии (6 групп, 20 субъектов/группа: плацебо один раз в сутки, аторвастатин (ATV, atorvastatin) 20 мг или капсулы MBX 8025 L-лизиновой двуводной соли по 50 или 100 мг (расчет по свободной кислоте) в индивидуальном виде или в комбинации с ATV 20 мг в течение 8 недель) сообщили Bays et al. "MBX 8025, A Novel Peroxisome Proliferator Receptor 5 Agonist: Lipid and Other Metabolic Effects in Dyslipidemic Overweight Patients Treated with and without Atorvastatin", J. Clin. Endocrin. Metab., 96(9), 2889-2897 (2011) и Choi et al. "Effects of the PPAR δ agonist MBX 8025 on atherogenic dyslipidemia", Atherosclerosis, 220, 470-476 (2012). По сравнению с плацебо MBX 8025 в индивидуальном виде или в комбинации с аторвастатином достоверно (P<0,05) снижал уровень apoB100 на 20-38%, ЛНП на 18-43%, триглицеридов на 26-30%, холестерина, не входящего в состав комплекса холестерина с липопротеинами высокой плотности, на 18-41%, жирных кислот на 16-28% и определенного высокочувствительным способом С-реактивного белка на 43-72%; повышал уровень холестерина ЛВП на 1-12%, а также уменьшал количество пациентов с метаболическим синдромом и с преобладанием мелких частиц ЛНП. В то время как MBX 8025 в дозировке 100 мг/день снижал уровень холестерина ЛНП на 22% в популяции получавших лечение, процент снижения уровня холестерина ЛНП возрастал до 35% в тертили с наибольшим исходным уровнем холестерина ЛНП (187-205 мг/дл), и анализ тренда, проведенный по данным индивидуальных пациентов, подтвердил существование положительной корреляции между процентом снижения уровня холестерина ЛНП и исходным уровнем холестерина ЛНП. MBX 8025 снижал уровень мелких/очень мелких частиц ЛНП на 40-48% по сравнению с 25% снижением при применении аторвастатина; и MBX 8025 повышал уровень крупных частиц ЛНП на 34-44% по сравнению с 30% снижением при применении аторвастатина. MBX 8025 достоверно снижал уровень щелочной фосфатазы на 32-43% по сравнению с лишь 4% снижением в контрольной группе и 6% снижением в группе ATV; и достоверно снижал уровень γ глутамилтранспептидазы на 24-28% по сравнению с лишь 3% снижением в контрольной группе и с 2% повышением в группе ATV. Таким образом, MBX 8025 корректирует все три липидных нарушения при смешанной дислипидемии, снижает уровень триглицеридов и ЛНП и повышает уровень ЛВП, селективно удаляет мелкие плотные частицы ЛНП (92%), уменьшает сердечно-сосудистое воспаление и улучшает другие метаболические параметры: повышает чувствительность к инсулину (снижает показатель гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину, уровень глюкозы в плазме крови натощак и уровень инсулина), снижает уровень γ глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, достоверно (>2-кратно) снижает процент субъектов, удовлетворяющих критериям метаболического синдрома и определяет тенденцию к уменьшению обхвата талии и увеличению безжировой массы тела. Как объясняется в публикации патентной заявки США 2010-0152295, MBX-8025 меняет распределение размера частиц ЛНП с распределения I на распределение A; и с распределения B на распределение I или A, где распределение размера частиц ЛНП B является основным размером частиц ЛНП, составляющим менее 25,75 нм, распределение I является основным размером частиц ЛНП, составляющим от 25,75 до 26,34 нм, а распределение A является основным размером частиц ЛНП, составляющим более 26,34 нм, где размер частиц ЛНП измеряют с помощью электрофореза в градиентном геле.

Краткое содержание изобретения

Настоящее изобретение представляет лечение НАЖБП и НАСГ, включающее терапию MBX 8025 или солью MBX 8025.

Поскольку MBX 8025 эффективно увеличивает β -окисление жирных кислот и снижает уровень apoB, холестерина ЛНП, триглицеридов, незэтерифицированных жирных кислот и определенного высокочувствительным способом С-реактивного белка в сыворотке крови, по данным клинических и неклинических исследований, повышая при этом уровень холестерина ЛВП у человека, его применение будет эффективным в лечении НАЖБП и НАСГ. Также, в отличие от фенофибрата, MBX 8025 будет значительно снижать уровень жира в печени (по данным МРТ), снижать уровень трансаминаз, множества воспалительных цитокинов, гепатоцеллюлярного маркера апоптоза СК18, улучшать фенотип ЛНП и демонстрировать улучшение многих гликемических параметров, включая гликированный гемоглобин (HbA1c), уровень глюкозы натощак, уровень инсулина натощак и показатель гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину. Поскольку содержание жира в печени >6%, по данным МРТ, у субъектов с ожирением с резистентностью к инсулину является прогностическим показателем как НАЖБП, так и

НАСГ, снижение уровня жира в печени при обработке MBX 8025 будет важным при лечении НАЖБП и НАСГ.

В разных аспектах настоящее изобретение представляет способ лечения НАЖБП или НАСГ посредством введения MBX 8025 или соли MBX 8025; MBX 8025 или соль MBX 8025 для применения в лечении НАЖБП или НАСГ применение MBX 8025 или соли MBX 8025 для лечения НАЖБП или НАСГ или для получения лекарственного средства для лечения НАЖБП или НАСГ фармацевтические композиции для лечения НАЖБП или НАСГ, содержащие MBX 8025 или соль MBX 8025; и наборы для лечения НАЖБП или НАСГ, содержащие композиции, включающие MBX 8025 или соль MBX 8025.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения характеризуются описанием и свойствами по пп.1-12 формулы изобретения в данной заявке в поданном виде.

Подробное описание изобретения

Определения

"НАЖБП" и "НАСГ" и их лечение описаны в параграфах с [0002] по [0012].

"Терапевтически эффективное количество" MBX 8025 или соли MBX 8025 обозначает количество, которое при введении человеку для лечения НАЖБП или НАСГ достаточно для эффективного лечения НАЖБП или НАСГ. "Лечить" или "лечение" НАЖБП или НАСГ у человека включает одно или несколько из следующего:

(1) предотвращение или снижение риска развития НАЖБП или НАСГ, т.е. предупреждение развития клинических симптомов НАЖБП или НАСГ у субъекта, который может быть предрасположен к НАЖБП или НАСГ, но у которого еще не проявились или не обнаружались симптомы НАЖБП или НАСГ (т.е. профилактики);

(2) ингибирование НАЖБП или НАСГ, т.е. остановку или уменьшение развития НАЖБП или НАСГ или их клинических симптомов;

(3) облегчение НАЖБП или НАСГ, т.е. стимуляцию регрессии, обращения или уменьшения НАЖБП или НАСГ или снижение количества, частоты или степени тяжести их клинических симптомов.

Терапевтически эффективное количество для конкретного субъекта варьирует в зависимости от состояния здоровья и физического состояния субъекта, подлежащего лечению, от степени распространения НАЖБП или НАСГ, оценки медицинской ситуации и от других значимых факторов. Ожидается, что терапевтически эффективное количество попадет в относительно широкий интервал, который можно определить с помощью стандартного исследования.

"MBX-8025" описано в параграфах с [0014] по [0017].

Соли (например, фармацевтически приемлемые соли) MBX-8025 включены в настоящее изобретение и применимы в композициях, способах и применениях, описанных в настоящей заявке. Эти соли предпочтительно образовывать с фармацевтически приемлемыми кислотами. См., например, "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts", Stahl and Wermuth, eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Switzerland, содержащую исчерпывающее обсуждение фармацевтических солей, их выбора, получения и применения. Если иное не определено контекстом, ссылка на MBX-8025 является ссылкой как на соединение, так и на его соли.

Поскольку MBX 8025 содержит карбоксильную группу, оно может образовывать соли, когда присутствующий протон кислоты реагирует с неорганическими или органическими основаниями. Как правило, MBX 8025 обрабатывают избытком щелочного агента, такого как гидроксид, карбонат или алкоксид, содержащий подходящий катион. Катионы, такие как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и NH_4^+ , являются примерами катионов, присутствующих в фармацевтически приемлемых солях. Подходящие неорганические основания, таким образом, включают гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия и гидроксид натрия. Соли также можно получить, применяя органические основания, такие как соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины и циклические амины, включая изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, трометамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин и подобные. Как отмечено в параграфе [0017], MBX 8025 в настоящее время составляют в форме L-лизиновой двуводной соли; также MBX 8025 изучали в рамках клинических исследований в виде соли кальция.

"Включающий" или "содержащий" и их грамматические варианты являются словами включения, но не ограничения, и предназначены для указания присутствия заявленных компонентов, групп, стадий и подобного, но не для исключения присутствия или добавления других компонентов, групп, стадий и подобного. Таким образом, "включающий" не означает "состоящий из", "состоящий в основном из" или "состоящий только из", и, например, при формулировке "содержащий" соединение это соединение должно содержаться, но также могут содержаться и другие активные ингредиенты и/или эксципиенты.

Лекарственную форму и введение MBX 8025 можно вводить любым способом, подходящим субъекту, проходящему лечение, и соответствующим природе состояния субъекта. Способы введения включают введение посредством инъекции, включая внутривенную, внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекции, посредством трансмукозальной или трансдермальной доставки, посредством ме-

стного нанесения, назального спрея, суппозитория и подобного, или можно вводить перорально. Лекарственные формы могут при желании быть липосомными формами, эмульсиями, формами, созданными для введения лекарственного средства через слизистые оболочки, или трансдермальными формами. Подходящие формы для каждого из этих способов введения можно найти, например, в "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th ed., Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., U.S.A. Поскольку MBX 8025 доступен в пероральной форме, обычными лекарственными формами будут таблетки или капсулы для перорального введения. Как упомянуто в параграфе [0017], MBX 8025 выпускают в форме капсул для клинических исследований.

В зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтические композиции могут быть в форме твердой, полутвердой или жидкой лекарственной формы, предпочтительно в виде дозированной лекарственной формы, подходящей для однократного введения точной дозы. В дополнение к эффективному количеству MBX 8025 композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, включая адъюванты, которые способствуют обработке активных соединений при получении препаратов, которые можно применять в фармацевтических целях. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к эксципиенту или к смеси эксципиентов, которые не изменяют эффективность биологической активности активного соединения (соединений) и которые являются нетоксичными или неподходящими по другим причинам субъекту, которому их вводят.

Для твердых композиций стандартные эксципиенты включают, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозы, сахарозу, карбонат магния фармацевтической степени чистоты и подобное. Жидкие фармакологически вводимые композиции можно получать, например, посредством растворения, диспергирования и т.п. активного соединения, как описано в настоящей заявке, и необязательных фармацевтических адъювантов в воде или в одном эксципиенте, таком как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы и подобного, с образованием раствора или суспензии. При желании, предназначенная для введения фармацевтическая композиция может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных эксципиентов, таких как увлажняющие или эмульгирующие агенты, поддерживающие pH буферные агенты и подобные, например ацетат натрия, сорбитанмонолаурат, триэтанолaminaцетат натрия, триэтанолaminaлеат и т.п.

Для перорального введения композицию, как правило, составляют в форме таблетки или капсулы, или композиция может быть в форме водного или неводного раствора, суспензии или сиропа. Таблетки и капсулы являются предпочтительными формами для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения, как правило, включают один или несколько широко распространенных эксципиентов, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют лубриканты, такие как стеарат магния. При применении жидких суспензий активный агент можно комбинировать с эмульгирующими и суспендирующими эксципиентами. При желании также можно добавить ароматизаторы, красители и/или подсластители. Другие необязательные эксципиенты, которые можно включить в формулу для перорального введения, включают консерванты, суспендирующие агенты, загустители и подобное.

Как правило, фармацевтическая композиция MBX 8025 или набор, содержащий композиции MBX 8025, упакованы в контейнер с этикеткой или с инструкциями или с этикеткой и инструкциями, где указано, что фармацевтическая композиция или набор предназначен для лечения НАЖБП и/или НАСГ.

Подходящее количество MBX 8025 (рассчитанное по свободной кислоте) для перорального введения доз составляет 20-200 мг/день, предпочтительно, 50-100 мг/день для взрослых субъектов с НАЖБП или НАСГ. Таким образом, подходящее количество MBX 8025 для перорального введения будет схоже с количествами, применяемыми в клинических исследованиях; хотя возможно, что терапевтически эффективное количество может быть выше при тяжелых формах НАЖБП или НАСГ. Соответствующее уменьшение дозировки в сторону меньших значений внешнего интервала проводят для субъектов, являющихся детьми, в зависимости от таких дополнительных факторов, как возраст и масса тела.

Специалист по лечению НАЖБП или НАСГ сможет определить терапевтически эффективное количество MBX 8025 или соли MBX 8025 для конкретной стадии заболевания для достижения терапевтически эффективного количества без проведения лишних экспериментов на основании его собственных знаний и раскрытия настоящей заявки.

Пример.

Субъектов с НАЖБП или НАСГ лечат MBX 8025 в дозировке либо 50, либо 100 мг/день в течение 6 месяцев. Субъектам разрешается принимать другие обычные лекарственные средства (например, противодиабетические лекарственные средства, такие как метформин или сульфонамиды), но не глитазоны, агонисты PPAR, ОСА или схожие лекарственные средства. Оценку субъектов на предмет безопасности и фармакодинамические оценки проводят перед началом исследования и периодически в течение исследования, например каждые 4 недели во время исследования и через 4 недели после введения последней дозы терапии MBX 8025. МРТ печени субъектов проводят каждые 4 недели во время исследования и через 4 недели после завершения приема доз MBX 8025 для определения содержания жира в печени; биопсию печени берут перед началом исследования (для постановки диагноза) и через 4 недели после завершения приема доз MBX 8025. Во время каждого визита после 12-часового голодания берут кровь и мочу и проводят стандартный биохимический анализ крови, клинический анализ крови и стандартный

общий анализ мочи. В крови анализируют общее содержание холестерина, холестерина ЛВП, холестерина ЛНП, холестерина с липопротеином очень низкой плотности, триглицеридов, асАТ и трансаминаз печени. Субъекты также ведут дневники состояния здоровья, которые просматривают во время каждого визита. У субъектов наблюдается дозозависимое улучшение заболевания, что подтверждают данные, например, МРТ и биопсии печени.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения состояния, представляющего собой неалкогольную жировую болезнь печени или неалкогольный стеатогепатит, включающий пероральное введение соединения, которое представляет собой (R)-2-(4-((2-этокси-3-(4-(трифторметил) фенокси)пропил)тио)-2-метилфенокси)уксусную кислоту или ее соль.

2. Способ по п.1, где указанное соединение представляет собой L-лизиновую двуводную соль (R)-2-(4-((2-этокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропил)тио)-2-метилфенокси)уксусной кислоты.

3. Способ по п.1 или 2, где суточная доза соединения составляет 20-200 мг, когда доза соединения рассчитывается как (R)-2-(4-((2-этокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропил)тио)-2-метилфенокси)уксусная кислота.

4. Способ по п.3, где суточная доза соединения составляет 50-200 мг, когда доза соединения рассчитывается как (R)-2-(4-((2-этокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропил)тио)-2-метилфенокси)уксусная кислота.

5. Способ по любому из пп.1-4, где соединение вводят один раз в сутки.

6. Способ по любому из пп.1-5, где состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени.

7. Способ по любому из пп.1-5, где состояние представляет собой неалкогольный стеатогепатит.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
