(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292983 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.20

(22) Дата подачи заявки
2021.04.26

(51) Int. Cl. *A61K 38/26* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) СЕМАГЛУТИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

(31) **20171536.4; 20173341.7**
(32) **2020.04.27; 2020.05.06**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2021/060827**
(87) **WO 2021/219543 2021.11.04**

(71) Заявитель:
НОВО НОРДИСК A/C (DK)

(72) Изобретатель:
Линдер Мартин, Палле Мадс Сундбю, Дамгорд Ларс Хольм, Хансен Мортен, Торстенсон Карл Ричард (DK)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение направлено на применение семаглутида, представляющего собой агонист рецептора GLP-1, в медикаментозной терапии для лечения неалкогольного стеатогепатита.

202292983 A1

202292983 A1

СЕМАГЛУТИД ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Настоящее изобретение относится к медикаментозной терапии, включающей введение семаглутида, представляющего собой агонист рецептора GLP-1, при неалкогольной жировой болезни печени, в том числе неалкогольном стеатогепатите.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Состояние, определенное как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), включает избыточное накопление жира в печени, также называемое стеатозом печени. Неалкогольный стеатогепатит (NASH) представляет собой заболевание, подпадающее под NAFLD, которое характеризуется накоплением жира в печени вследствие причин, отличных от излишнего употребления алкоголя, и дополнительно характеризуется воспалением и в некоторых случаях также фиброзом печени (Diehl et al. N Engl J Med 2017; 377: 2063-72). NASH может в дальнейшем приводить к циррозу и повышает риск смерти от причин, связанных с печенью (Estes et al. Hepatology 2018; 67: 123-133). Неизвестно, почему NAFDL прогрессирует до NASH у некоторых пациентов. По некоторым оценкам прогнозируется, что в ближайшем будущем NASH превзойдет вирусный гепатит С в качестве ведущей этиологии терминальной стадии заболевания печени, которое требует трансплантации печени (Oseini et al. Liver Int. 2017; 37(Suppl 1): 97-103).

Лираглутид, представляющий собой агонист рецептора GLP-1, испытывался у субъектов с NASH (Armstrong et al. Lancet 2016; 387: 679–690). Однако, несмотря на многочисленные попытки разработать лекарственную терапию для лечения пациентов, страдающих NASH, в настоящее время не существует такой одобренной терапии. Примеры предыдущих попыток разработки такого средства терапии предусматривают клинические испытания, включающие различные соединения: BI1467335 (ингибитор AOC3), эмриказан (ингибитор каспаз), селонсертиб (ингибитор ASK1), цилофексор (фарнезоидный Х-рецептор) и фирсокостат (ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы). Таким образом, требуются одобренные виды средств медикаментозной терапии для NASH.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), включающему введение субъекту семаглутида.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показан эффект в отношении улучшения баллонирования гепатоцитов в конце испытания после введения семаглутида (семаг.) или плацебо у субъектов с NASH или стадией 1—3 фиброза печени на исходном уровне, как описано в клиническом испытании А в данном документе.

На фиг. 2 показаны наблюдения разрешения NASH и отсутствие ухудшения в отношении фиброза печени в конце испытания после введения семаглутида (семаг.) или плацебо у субъектов с NASH или стадией 1—3 фиброза печени на исходном уровне, как описано в клиническом испытании А в данном документе.

ОПИСАНИЕ

Неожиданно авторами настоящего изобретения было обнаружено, что введение семаглутида существенно уменьшало выраженность симптомов NASH у пациентов с диагностированным NASH в клиническом испытании, в котором семаглутид вводили в количествах, составляющих 0,7, 1,4 или 2,8 мг в неделю, и по сравнению с плацебо у пациентов с диагностированным NASH, а также степень фиброза печени на стадиях 1-3 в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру.

Авторами настоящего изобретения также было обнаружено, что введение семаглутида существенно уменьшало выраженность стеатоза печени у пациентов с диагностированным NAFLD в клиническом испытании, в котором семаглутид вводили в количестве, составляющем 2,8 мг в неделю, и по сравнению с плацебо у субъектов с диагностированным NAFLD, а также степень стеатоза печени и жесткости печени, и этот эффект усиливался на протяжении продолжительного периода лечения в течение по меньшей мере приблизительно 48 недель.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения NASH, включающему введение субъекту семаглутида. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения NASH, включающему введение субъекту семаглутида, где указанный субъект дополнительно имеет стадию 1—3 фиброза печени в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения NASH, включающему введение субъекту семаглутида, где указанный субъект дополнительно имеет стадию 2 или 3 фиброза печени в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру. В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для продолжительного лечения NASH. В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для продолжительного лечения NASH. В некоторых вариантах осуществления семаглутид представляет собой единственный агонист рецептора GLP-1, введение которого предусмотрено в способах по

настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления семаглутид представляет собой единственный активный ингредиент, введение которого предусмотрено в способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят путем подкожного введения, как, например, в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,7 до приблизительно 5 мг в неделю, как, например, один раз в день или один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят путем подкожного введения, как, например, в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 3,5 мг в неделю, как, например, один раз в день или один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят путем перорального введения, как например, в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 45 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению обеспечивает отсутствие ухудшения в отношении фиброза печени у указанного субъекта. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «лечение» относится к уменьшению, задержке или устранению проявления симптомов упомянутого заболевания. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «лечение» относится к уменьшению или устранению проявления симптомов упомянутого заболевания. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «лечение» относится к уменьшению проявления симптомов упомянутого заболевания. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «лечение» относится к задержке проявления симптомов упомянутого заболевания. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «лечение» относится к устранению проявления симптомов упомянутого заболевания.

Специалист в данной области техники сможет определить, имеет ли субъект NASH, с применением обычных способов и обычно с использованием определения на основе биопсии печени. Например, для постановки диагноза NASH может требоваться (i) гистологическое исследование биопсии печени, демонстрирующее наличие стеатоза, лобулярного воспаления и баллонирования гепатоцитов, а также (ii) отсутствие значительного употребления алкоголя. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «отсутствие значительного употребления алкоголя» относится к употреблению не более 20 г этанола в день для женщин и не более 30 г этанола в день для мужчин. Если NASH прогрессирует, субъект с диагностированным NASH может дополнительно иметь фиброз печени. Для простоты фиброз печени может называться фиброзом в данном документе, и стеатоз печени может называться стеатозом в данном документе.

Диагноз NASH может дополнительно включать гистологическое доказательство NASH с баллом активности NAFLD (NAS), составляющим более 4. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «**балл активности NAFLD**» относится к невзвешенной сумме индивидуальных баллов по стеатозу (балл 0—3), лобулярному воспалению (балл 0—3) и баллонированию гепатоцитов (балл 0—2), определенных посредством гистологического исследования биопсии печени в соответствии с NASH-CRN; таким образом, NAS находится в диапазоне от 0 до 8. В некоторых вариантах осуществления NASH-CRN является таковой, как опубликовано в Kleiner et al. Hepatology. 2005; 41(6):1313-21 (например, таблица 1) и Brunt et al. World J Gastroenterol. 2010; 16(42):5286-96. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «**стеатоз**» относится к гистологическому исследованию биопсии печени, демонстрирующему оценку от слабой до средней силы поражения паренхимы стеатозом, и является одной из стадий, которая характеризуется баллом, выбранным из группы, состоящей из «0» (менее 5%), «1» (от 5% до 33%), «2» (от более 33% до 66%) и «3» (более 66%) в соответствии с NASH-CRN. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «**лобулярное воспаление**» относится к общей оценке всех очагов воспаления при гистологическом исследовании биопсии печени и является одной из стадий, которая характеризуется баллом, выбранным из группы, состоящей из «0» (очаги отсутствуют), «1» (менее 2 очагов на поле при 200-кратном увеличении), «2» (2-4 очага на поле при 200-кратном увеличении) и «3» (более 4 очагов на поле при 200-кратном увеличении) в соответствии с NASH-CRN. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «**баллонирование гепатоцитов**» относится к гистологическому исследованию биопсии печени, демонстрирующему одну из стадий, которая характеризуется баллом, выбранным из группы, состоящей из «0» (отсутствие), «1» (несколько баллонных клеток) и «2» (много клеток/выраженное баллонирование) в соответствии с NASH-CRN.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению обеспечивает улучшение течения NASH. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «**улучшение течения NASH**» относится к снижению балла активности NAFLD (NAS), т. е. снижению по меньшей мере одного из индивидуальных баллов по стеатозу (балл 0—3), лобулярному воспалению (балл 0—3) или баллонированию гепатоцитов (балл 0—2), определенных посредством гистологического исследования биопсии печени в соответствии с NASH-CRN; например, снижение от балла 6 по NAS до балла 5 по NAS.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению обеспечивает разрешение NASH. В некоторых вариантах осуществления

применяемый в данном документе термин «**разрешение NASH**» относится к субъекту, который более не соответствует критериям диагноза NASH. В некоторых вариантах осуществления термин «разрешение NASH» относится к гистологическому исследованию биопсии печени, демонстрирующему (i) не более чем слабые остаточные воспалительные клетки (т. е. балл воспаления равен 0 или 1 в соответствии с NASH-CRN), (ii) отсутствие баллонирования гепатоцитов (т. е. балл баллонирования гепатоцитов равен 0 в соответствии с NASH-CRN) и (iii) любое значение для стеатоза (т. е. балл стеатоза равен 0—3 в соответствии с NASH-CRN). В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению обеспечивает улучшение течения лобулярного воспаления и/или баллонирования гепатоцитов. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «улучшение течения лобулярного воспаления» относится к снижению на по меньшей мере одну стадию лобулярного воспаления (балл 0—3), определенного в данном документе; например, снижение от балла 3 до балла 1. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «улучшение баллонирования гепатоцитов» относится к снижению на по меньшей мере одну стадию баллонирования гепатоцитов (балл 0—2), определенного в данном документе; например, снижение от балла 2 до балла 0.

В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «**фиброз**» относится к стадии фиброза при NASH, описанной посредством **классификации фиброза по Клейнеру**. В некоторых вариантах осуществления термины «классификация фиброза по Клейнеру» или «стадия фиброза» применяются взаимозаменяемо в данном документе и относятся к классификации, определенной в Kleiner et al. Hepatology, 2005;41(6):1313-21, которая состоит из стадий, выбранных из группы, состоящей из «0» (отсутствие фиброза), «1» (портальный/перисинусоидальный фиброз), «2» (перисинусоидальный и портальный/перипортальный фиброз), «3» (септальный или мостовидный фиброз) и «4» (цирроз). В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению обеспечивает отсутствие ухудшения в отношении фиброза печени. В некоторых вариантах осуществления термины «**отсутствие ухудшения в отношении фиброза печени**» или «отсутствие ухудшения в отношении стадии фиброза печени», применяемые взаимозаменяемо в данном документе, относятся к отсутствию повышения по меньшей мере одной стадии согласно классификации фиброза по Клейнеру.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению уменьшает генерализованный фиброз печени (ELF). В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «**генерализованный фиброз печени**» (также называемый ELF) относится к баллу, полученному как прямо

пропорциональная комбинация с учетом уровней гиалуроновой кислоты (HA), аминоконцевого пропептида коллагена III типа (P3NP) и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP1) в образце крови в соответствии с формулой (I):

$$ELF = -7{,}412 + 0{,}681 \times \ln(c_{HA}) + 0{,}775 \times \ln(c_{P3NP}) + 0{,}494 \times \ln(c_{TIMP1}) \quad (I),$$

где c_{HA} представляет собой концентрацию HA в сыворотке крови в нг/мл, c_{P3NP} представляет собой концентрацию P3NP в сыворотке крови в нг/мл и c_{TIMP1} представляет собой концентрацию TIMP1 в сыворотке крови в нг/мл.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), включающему введение субъекту семаглутида.

Субъектом, которому подлежит введение семаглутида в соответствии с настоящим изобретением, может быть человек, такой как взрослый человек (также называемый взрослым).

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет стадию 1—3 фиброза печени (т. е. стадию фиброза печени, выбранную из группы, состоящей из стадии 1, 2 и 3 фиброза печени), при этом фиброз печени можно определить в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет стадию 2 или 3 фиброза печени. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет стадию 1 фиброза печени. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет стадию 2 фиброза печени. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет стадию 3 фиброза печени. Стадии фиброза печени, упоминаемые в данном документе, можно определить в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет одно или более дополнительных показаний, как например, выбранных из группы, состоящей из диабета 2 типа, избыточного веса (BMI больше либо равен 27) и ожирения (BMI больше либо равен 30). В некоторых вариантах осуществления субъект дополнительно страдает избыточным весом, ожирением, гипергликемией, диабетом 2 типа, нарушением толерантности к глюкозе и/или диабетом 1 типа. Применяемый в данном документе термин «BMI» относится к показателю жировой массы тела с учетом роста и массы тела субъекта и рассчитывается как BMI = (масса тела в килограммах)/(рост в метрах)^2. В некоторых вариантах осуществления субъект дополнительно имеет диабет 2 типа. В некоторых вариантах осуществления субъект дополнительно имеет избыточный вес. В некоторых вариантах осуществления субъект дополнительно имеет ожирение. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет BMI, составляющий по меньшей мере 25 кг/м^2, такой как по меньшей мере 27 кг/м^2, по меньшей мере 30 кг/м^2 или 30—50 кг/м^2.

В некоторых вариантах осуществления концентрации ферментов печени аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST), приведенные в данном документе, приводятся как концентрации в сыворотке крови в международных единицах на литр (Ед/л).

Семаглутид

Способ по настоящему изобретению предусматривает агонист рецептора GLP-1, представляющий собой семаглутид. Семаглутид представляет собой N-эпсилон-26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-карбокси-4-(17-карбоксигептадеканоиламино)бутириламино]этокси}этокси)ацетиламино]этокси}этокси)ацетил][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37) и может быть получен, как описано в примере 4 WO 2006/097537. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «агонист рецептора GLP-1» относится к любому соединению, в том числе пептидам и непептидным соединениям, которое связываются с рецептором GLP-1 человека с эффективностью (EC50), составляющей менее 100 нМ, как определено посредством способов, известных из уровня техники, см., например, WO 98/08871. В некоторых вариантах осуществления способы для идентификации агонистов рецептора GLP-1 описаны в WO 93/19175.

Режим введения

В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят один раз в день или менее часто, как, например, один раз в день или один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления агонист рецептора GLP-1 вводят в любое время дня. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению продолжают в течение по меньшей мере приблизительно 48 недель, как, например, по меньшей мере приблизительно 1 год.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предназначен для продолжительного лечения NASH. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «продолжительное лечение» относится к продолжению введения семаглутида в соответствии со способом по настоящему изобретению в течение длительного периода времени, такого как по меньшей мере 1 год или дольше. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «продолжительное лечение» относится к продолжению введения семаглутида в соответствии со способом по настоящему изобретению в течение по меньшей мере 5 лет, как, например, по меньшей мере 10 лет или по меньшей мере 20 лет. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «продолжительное лечение» относится к продолжению введения семаглутида в соответствии со способом по настоящему изобретению в течение оставшейся жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ по

настоящему изобретению продолжают в течение по меньшей мере приблизительно 48 недель. В некоторых вариантах осуществления продолжительное лечение включает введение семаглутида в количестве и с частотой, например, как указано в данном документе, достаточными для лечения NASH.

В некоторых вариантах осуществления семаглутид представляет собой единственный агонист рецептора GLP-1, введение которого предусмотрено в способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления семаглутид представляет собой единственный активный ингредиент, введение которого предусмотрено в способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления семаглутид представляет собой единственный активный ингредиент, введение которого предусмотрено в способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение субъекту одного или более дополнительных активных ингредиентов, которые не являются агонистами рецептора GLP-1.

Парентеральное введение

В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят путем парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение представляет собой подкожное введение, например, подкожную инъекцию. Семаглутид можно вводить с применением шприц-ручки, такой как одноразовая шприц-ручка объемом 3 мл.

В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем 0,5—5 мг семаглутида в неделю, как например, 1,0—4,5 мг или 2,0—3,0 мг семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,7—5 мг семаглутида в неделю, как например, приблизительно 0,7—3,5 мг семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,0—4,0 мг семаглутида в неделю, как например, приблизительно 2,0—3,5 мг или приблизительно 2,0—3,0 мг или семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 1,2—3,5 мг семаглутида в неделю, как например, приблизительно 1,8—3,2 мг или приблизительно 2,4—3,0 мг или семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 1,4 мг, как например, приблизительно 1,5 мг или приблизительно 1,6 мг семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 1,7 мг, как например, приблизительно 1,8 мг или приблизительно 1,9 мг семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем

приблизительно 2,0 мг, как например, приблизительно 2,1 мг или приблизительно 2,2 мг семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,3 мг, как например, приблизительно 2,4 мг или приблизительно 2,5 мг семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,6 мг, как например, приблизительно 2,7 мг или приблизительно 2,8 мг семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,9 мг, как например, приблизительно 3,0 мг или приблизительно 3,1 мг семаглутида в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 3,2 мг, как например, приблизительно 3,3 мг или приблизительно 3,4 мг семаглутида в неделю.

В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят путем подкожного введения в количестве, составляющем 0,1—1 мг семаглутида один раз в день, как например, 0,2—0,9 мг или 0,3—0,8 мг или семаглутида один раз в день. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,4—0,9 мг семаглутида один раз в день, как например, приблизительно 0,5—0,8 мг или приблизительно 0,6—0,7 мг или семаглутида один раз в день. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,2 мг, как например, приблизительно 0,3 мг или приблизительно 0,4 мг семаглутида один раз в день. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,5 мг, как например, приблизительно 0,6 мг или приблизительно 0,7 мг семаглутида один раз в день. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,8 мг, как например, приблизительно 0,9 мг или приблизительно 1,0 мг семаглутида один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем 0,5—5 мг семаглутида один раз в неделю, как например, 1,0—4,5 мг или 2,0—3,0 мг или семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 0,7—5 мг семаглутида один раз в неделю, как например, приблизительно 0,7—3,5 мг семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,0—4,0 мг семаглутида один раз в неделю, как например, приблизительно 2,0—3,5 мг или приблизительно 2,0—3,0 мг семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 1,2—3,5 мг семаглутида один раз в неделю, как например, приблизительно 1,8—3,2 мг или приблизительно 2,4—3,0 мг

семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 1,4 мг, как например, приблизительно 1,5 мг или приблизительно 1,6 мг семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 1,7 мг, как например, приблизительно 1,8 мг или приблизительно 1,9 мг семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,0 мг, как например, приблизительно 2,1 мг или приблизительно 2,2 мг семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,3 мг, как например, приблизительно 2,4 мг или приблизительно 2,5 мг семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,6 мг, как например, приблизительно 2,7 мг или приблизительно 2,8 мг семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,9 мг, как например, приблизительно 3,0 мг или приблизительно 3,1 мг семаглутида один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 3,2 мг, как например, приблизительно 3,3 мг или приблизительно 3,4 мг семаглутида один раз в неделю.

Пероральное введение

Семаглутид можно вводить перорально, например, в форме твердой лекарственной формы для перорального применения, выбранной из группы, состоящей из таблетки, таблетки, покрытой оболочкой, саше и капсулы (такой как твердая или мягкая желатиновая капсула). В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят один раз в день путем перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем 5—45 мг, как например, 10—40 мг или 15—35 мг, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем 7—44 мг, как например, 12—43 мг или 18—42 мг, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем 20—41 мг, как например, 22—40 мг или 24—39 мг, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 26—38 мг, как например, приблизительно 28—37 мг или приблизительно 30—36 мг, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 30 мг, как например, приблизительно 31 мг или приблизительно 32 мг, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 33 мг, как например, приблизительно 34 мг или

приблизительно 35 мг, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 36 мг, как например, приблизительно 37 мг или приблизительно 38 мг, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 39 мг, как например, приблизительно 40 мг или приблизительно 41 мг, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 3, приблизительно 7 или приблизительно 14 мг, путем перорального введения. В некоторых вариантах осуществления лечебная дозировка для перорального введения находится в диапазоне 3—50 мг семаглутида в день, как например, 10—40 мг или 15—40 мг семаглутида в день.

Повышение дозы

Введение семаглутида можно инициировать посредством повышения дозы, т. е. начиная с количества менее, чем лечебная дозировка и постепенно повышая до лечебной дозировки с течением времени. Повышение дозы может помочь избежать одного или более нежелательных побочных эффектов. Применяемый в данном документе термин «лечебная дозировка» относится к дозировке (т. е. количеству и частоте введения) семаглутида. В некоторых вариантах осуществления лечебная дозировка приводит к терапевтическому эффекту по упоминаемому медицинскому показанию. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает начальную стадию повышения дозы, где субъекту вводят (i) дозировку семаглутида, находящуюся в диапазоне от приблизительно одной десятой до половины леченой дозировки, и затем (ii) каждые 2—6 недель, как например, приблизительно каждые 4 недели, дозировку повышают в 1,5—2,5 раза, как например, приблизительно 2 раза, до лечебной дозировки. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает начальную стадию повышения дозы для парентерального введения, где субъекту вводят (i) дозировку семаглутида, находящуюся в диапазоне 0,2—0,5 мг семаглутида в неделю, как например, приблизительно 0,35 мг семаглутида в неделю, и затем (ii) каждые 2—6 недель, как например, приблизительно каждые 4 недели, дозировку повышают в 1,5—2,5 раза, как например, приблизительно 2 раза, до лечебной дозировки. В некоторых вариантах осуществления, и если не указано иное, количества и/или частота введения для семаглутида, упоминаемые в данном документе, относятся к лечебной дозировке. В некоторых вариантах осуществления лечебная дозировка для подкожного введения находится в диапазоне 0,5—5 мг семаглутида в неделю, как например, 1,0—4,5 мг или 2,0—4,0 мг семаглутида в неделю. В некоторых вариантах

осуществления лечебная дозировка находится в диапазоне 1,2—3,5 мг семаглутида в неделю, как например, 1,8—3,2 мг или 2,4—3,0 мг семаглутида в неделю.

Композиция

В способе по настоящему изобретению семаглутид можно вводить в форме фармацевтической композиции, также называемой композицией в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть представлена в жидкой или твердой форме.

Парентеральное введение

Фармацевтическая композиция может содержать семаглутид в концентрации от 0,1 мг/мл до 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,01—50 мг/мл, или 0,01—20 мг/мл, или 0,01—10 мг/мл семаглутида. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,1—20 мг/мл семаглутида.

Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, например, выбранных из группы, состоящей из буферной системы, консерванта, средства для обеспечения изотоничности, хелатообразующего средства, стабилизатора и поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из буфера, средства для обеспечения изотоничности и консерванта. Составление фармацевтически активных ингредиентов с различными вспомогательными веществами известно из уровня техники, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (например, 19-е издание (1995) и любое из более поздних изданий). Термин «вспомогательное вещество» относится к любому компоненту, отличному от активного(активных) терапевтического(терапевтических) ингредиента(ингредиентов), например, семаглутида. Вспомогательное вещество может представлять собой инертное вещество, неактивное вещество и/или неактивное с лечебной точки зрения вещество.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется значением pH, находящемся в диапазоне приблизительно 7,0—10,0, как например, от приблизительно 7,0 до приблизительно 9,5 или от приблизительно 7,2 до приблизительно 9,5. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется значением pH, находящемся в диапазоне 7,0—8,5, как например, от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,8 или от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется значением pH, равным 7,4. В некоторых вариантах

осуществления фармацевтическая композиция содержит фосфатный буфер, такой как буфер на основе фосфата натрия, например гидрофосфата натрия. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит средство для обеспечения изотоничности, такое как пропиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит консервант, такой как фенол.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме раствора или суспензии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой водную композицию, такую как водный раствор или водная суспензия. Термин «водная композиция» определяют как композицию, содержащую по меньшей мере 50% масс./масс. воды. Аналогичным образом, термин «водный раствор» определяют как раствор, содержащий по меньшей мере 50% масс./масс. воды, а термин «водная суспензия» определяют как суспензию, содержащую по меньшей мере 50% масс./масс. воды. Водная композиция может содержать по меньшей мере 50% масс./масс. воды, или по меньшей мере 60%, 70%, 80%, или даже по меньшей мере 90% масс./масс. воды.

В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей фосфатный буфер и пропиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 2—15 мМ фосфатного буфера и приблизительно 2—25 мг/мл пропиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 0,1—20 мг/мл семаглутида, приблизительно 2—15 мМ фосфатного буфера, приблизительно 2—25 мг/мл пропиленгликоля и характеризующейся значением pH, находящемся в диапазоне приблизительно 7,0—9,0. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 0,1—20 мг/мл семаглутида, приблизительно 2—15 мМ фосфатного буфера, приблизительно 2—25 мг/мл пропиленгликоля, приблизительно 1—18 мг/мл фенола и характеризующейся значением pH, находящемся в диапазоне приблизительно 7,0—9,0. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,0 мг/мл семаглутида, приблизительно 1,42 мг/мл гидрофосфата натрия дигидрата, приблизительно 14,0 мг/мл пропиленгликоля, приблизительно 5,5 мг/мл фенола и характеризующейся значением pH, равным приблизительно 7,4. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 0,5—4 мг/мл семаглутида, приблизительно 1,42 мг/мл гидрофосфата натрия дигидрата, приблизительно 14,0 мг/мл пропиленгликоля, приблизительно 5,5 мг/мл фенола и характеризующейся значением pH, равным

приблизительно 7,4. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 0,5—1,5 мг/мл семаглутида, приблизительно 1,42 мг/мл гидрофосфата натрия дигидрата, приблизительно 14,0 мг/мл пропиленгликоля, приблизительно 5,5 мг/мл фенола и характеризующейся значением pH, равным приблизительно 7,4. В некоторых вариантах осуществления семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей приблизительно 1,0—3,5 мг/мл семаглутида, приблизительно 1,42 мг/мл гидрофосфата натрия дигидрата, приблизительно 14,0 мг/мл пропиленгликоля, приблизительно 5,5 мг/мл фенола и характеризующейся значением pH, равным приблизительно 7,4.

Пероральное введение

В способе по настоящему изобретению семаглутид можно вводить в форме твердой композиции путем перорального введения. Твердая композиция может быть подходящей для введения пероральным путем, например, как далее описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Применяемый в данном документе термин «вспомогательное вещество» в широком смысле относится к любому компоненту, отличному от активного(активных) терапевтического(терапевтических) ингредиента(ингредиентов) или активного(активных) фармацевтического(фармацевтических) ингредиента(ингредиентов) (API). Вспомогательное вещество может представлять собой фармацевтически инертное вещество, неактивное вещество и/или вещество, неактивное с терапевтической или медицинской точки зрения. Для перорального введения вспомогательное вещество может служить для различных целей, например, в качестве носителя, среды-носителя, наполнителя, связующего, смазывающего вещества, вещества, способствующего скольжению, разрыхлителя, средства контроля потока, ингибиторов кристаллизации, солюбилизатора, стабилизатора, красящего средства, ароматизатора, поверхностно-активного вещества, эмульгатора или их комбинаций и/или для улучшения введения, и/или всасывания терапевтически активного(активных) вещества(веществ) или активного(активных) фармацевтического(фармацевтических) ингредиента(ингредиентов). Количество каждого применяемого вспомогательного вещества может варьироваться в диапазонах, традиционных для уровня техники. Методики и вспомогательные вещества, которые можно применять для составления лекарственных форм для перорального применения, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8-ое издание, Sheskey et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great

Britain (2017); и Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 22-ое издание, Remington and Allen, Eds., Pharmaceutical Press (2013). В некоторых вариантах осуществления вспомогательные вещества для перорального введения могут быть выбраны из связующих, таких как поливинилпирролидон (повидон) и т. д.; наполнителей, таких как порошок целлюлозы, микрокристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, как например, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, двухосновный фосфат кальция, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал и т. д.; смазывающих веществ и/или веществ, способствующих скольжению, таких как стеариновая кислота, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, глицеринтрибегенат и т. д.; средств контроля потока, таких как коллоидный диоксид кремния, тальк и т. д.; ингибиторов кристаллизации, таких как повидон и т. д.; солюбилизаторов, таких как плюроник, повидон и т. д.; красящих средств, в том числе красителей и пигментов, таких как оксид железа красный или желтый, диоксид титана, тальк и т. д.; средств контроля pH, таких как лимонная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, цитрат натрия, двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат натрия и т. д.; поверхностно-активных веществ и эмульгаторов, таких как плюроник, полиэтиленгликоли, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиэтоксилированное и гидрогенизированное касторовое масло и т. д.; и смесей двух или более таких вспомогательных веществ и/или адъювантов.

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит связующее, такое как повидон; разновидности крахмала; разновидности целлюлозы и их производные, такие как микрокристаллическая целлюлоза, например, Avicel PH от FMC (Филадельфия, Пенсильвания), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксилэтилцеллюлоза и гидроксилпропилметилцеллюлоза METHOCEL от Dow Chemical Corp. (Мидленд, Мичиган); сахарозу; декстрозу; кукурузную патоку; полисахариды; и желатин. Связующее может быть выбрано из группы, состоящей из сухих связующих и/или связующих для влажной грануляции. Подходящие сухие связующие представляют собой, например, порошок целлюлозы и микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel PH 102 и Avicel PH 200. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит Avicel, такую как Avicel PH 102. Подходящие связующие для влажной грануляции или сухой грануляции представляют собой кукурузный крахмал, поливинилпирролидон (повидон), сополимер винилпирролидона и винилацетата (коповидон) и производные целлюлозы, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксилпропилметилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит повидон.

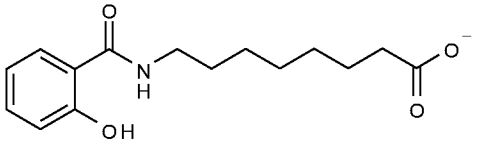
В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит наполнитель, который может быть выбран из лактозы, маннита, эритритола, сахарозы, сорбита, фосфата кальция, такого как гидрофосфат кальция, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, кондитерского сахара, прессованного сахара, декстратов, декстрина и декстрозы. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит микрокристаллическую целлюлозу, такую как Avicel PH 102 или Avicel PH 200.

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению, такие как тальк, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, глицерилбегенат, глицерилдебегенат, бегеноилполиоксил-8-глицериды, полимеры полиэтиленоксида, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, гидрогенизированные растительные масла, диоксид кремния и/или полиэтиленгликоль и т. д. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит стеарат магния или глицерилдибегенат (такой как продукт Compritol® 888 ATO).

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит разрыхлитель, такой как крахмалгликолят натрия, полакрилин калия, крахмалгликолят натрия, кросповидон, кроскармеллоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или высушенный кукурузный крахмал. Твердая композиция может содержать одно или более поверхностно-активных веществ, например, поверхностно-активное вещество, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество или два различных поверхностно-активных вещества. Термин «поверхностно-активное вещество» относится к любым молекулам или ионам, которые содержат водорастворимую (гидрофильную) часть и жирорастворимую (липофильную) часть. Например, поверхностно-активное вещество может быть выбрано из группы, состоящей из анионных поверхностно-активных веществ, катионных поверхностно-активных веществ, неионогенных поверхностно-активных веществ и/или цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ.

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция дополнительно содержит средство доставки или усилитель абсорбции, который в контексте настоящего изобретения представляет собой вспомогательное вещество, способное обеспечивать усиление перорального воздействия семаглутида. Средство доставки может представлять собой соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты (также называемой в данном документе солью NAC), которая содержит анион N-(8-(2-

гидроксибензоил)амино)каприлата. Структурная формула N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлата показана в виде формулы (II).



(II)

В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты содержит один одновалентный катион, два одновалентных катиона или один двухвалентный катион. В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли и/или кальциевой соли N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты выбрана из группы, состоящей из натриевой соли, калиевой соли и/или аммониевой соли. В некоторых вариантах осуществления соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты представляет собой натриевую соль или калиевую соль. N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлатные соли можно получать с помощью способа, описанного, например, в WO 96/030036, WO 00/046182, WO 01/092206 или WO 2008/028859. Соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты может быть кристаллической и/или аморфной. В некоторых вариантах осуществления средство доставки предусматривает ангидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, сольват или гидрат соли N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты в количестве одной трети, а также их комбинации. В некоторых вариантах осуществления средство доставки представляет собой соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты, описанную в WO 2007/121318. В некоторых вариантах осуществления средство доставки представляет собой N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприлат натрия (называемый в данном документе «SNAC»), также известный как 8-(салицилоиламино)октаноат натрия.

В некоторых вариантах осуществления композиция для применения в настоящем изобретении представлена в форме твердой композиции, такой как таблетка, для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит семаглутид в количестве, находящемся в диапазоне 0,1—50 мг, как например, 0,5—40 мг или 1—30 мг. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит семаглутид в количестве, находящемся в диапазоне 2—20 мг, как например, 3—18 мг или 5—15 мг. В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит семаглутид в количестве, составляющем приблизительно 3 мг, как например, приблизительно 7 мг или приблизительно 14 мг.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 30% (масс./масс.) твердой композиции (например, таблетки) составляет соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 50% (масс./масс.) твердой композиции (например, таблетки) составляет соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты. В некоторых вариантах осуществления количество соли N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты на единицу дозы композиции находится в диапазоне 0,20—,5 ммоль, 0,25—1,0 ммоль, 0,30—0,75 ммоль или как например, 0,45—0,65 ммоль. В некоторых вариантах осуществления количество SNAC в композиции находится в диапазоне 75—600 мг. В некоторых вариантах осуществления количество SNAC в композиции находится в диапазоне 75—400 мг, как например, от 80—350 мг, как например, от приблизительно 100 до приблизительно 300 мг на единицу дозы.

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция содержит смазывающее вещество, такое как стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза твердой композиции содержит 0,1—50 мг семаглутида, 25—600 мг соли N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты (NAC) (такой как натриевая соль NAC (SNAC)) и 0—25 мг смазывающего вещества.

В некоторых вариантах осуществления твердая композиция может быть в форме единицы дозы, такой как таблетка. В некоторых вариантах осуществления масса стандартной дозы находится в диапазоне от 50 мг до 1000 мг, как например, в диапазоне 50—750 мг или как например, приблизительно 100—500 мг. В некоторых вариантах осуществления масса единицы дозы находится в диапазоне от 75 мг до 350 мг, как например, в диапазоне 50—300 мг или 100—400 мг. Таблетка может содержать 30% (масс./масс.) соли N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты, такой как натриевая соль N-(8-(2-гидроксибензоил)амино)каприловой кислоты (SNAC). В некоторых вариантах осуществления композицию можно гранулировать перед прессованием в таблетки. Композиция может содержать гранулярную часть и/или внегранулярную часть, при этом гранулярная часть была подвернута грануляции, а внегранулярная часть была добавлена после грануляции. Семаглутид может быть включен в гранулярную часть или внегранулярную часть. В некоторых вариантах осуществления внегранулярная часть содержит семаглутид. В одном варианте осуществления внегранулярная часть может дополнительно содержать смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. В одном варианте осуществления гранулярная часть может содержать смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению. В одном варианте осуществления гранулярная часть и внегранулярная часть содержат смазывающее вещество и/или вещество, способствующее скольжению.

Если не указано иное, диапазоны в данном документе включают их конечные точки. В некоторых вариантах осуществления термин в единственном числе означает «один или более». В некоторых вариантах осуществления, и если не указано иное в данном документе, термины, представленные в форме единственного числа, также включают случаи множественного числа. В данном документе термин «приблизительно» означает плюс/минус 10% от указанного значения и включает значение. В некоторых вариантах осуществления применяемый в данном документе термин «содержать» включает термин «состоять из». В некоторых вариантах осуществления значения pH, упоминаемые в данном документе, измеряются при 25°C.

Неограничивающие варианты осуществления настоящего изобретения

Настоящее изобретение дополнительно описано следующими неограничивающими вариантами осуществления.

1. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), включающий введение субъекту семаглутида.

2. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный способ обеспечивает отсутствие ухудшения в отношении фиброза печени у указанного субъекта.

3. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный способ уменьшает генерализованный фиброз печени (ELF).

4. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где ELF определяется формулой (I) в данном документе.

5. Способ лечения неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), включающий введение субъекту семаглутида.

6. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект представляет собой человека.

7. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект представляет собой взрослого.

8. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект дополнительно имеет стадию 1—3 фиброза печени.

9. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект дополнительно имеет стадию 2 или 3 фиброза печени.

10. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный фиброз печени определяют в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру.

11. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект дополнительно имеет стадию 1—3 фиброза печени стадии в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру.

12. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный субъект дополнительно имеет стадию 2 или 3 фиброза печени в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру.

13. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный способ предназначен для продолжительного лечения NASH.

14. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный способ продолжается в течение по меньшей мере приблизительно 1 года.

15. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный способ продолжается в течение по меньшей мере приблизительно 48 недель.

16. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид представляет собой единственный активный ингредиент, вводимый указанному субъекту.

17. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид представляет собой единственный агонист рецептора GLP-1, вводимый указанному субъекту.

18. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанному субъекту вводят один или более дополнительных активных ингредиентов, которые не являются агонистами рецептора GLP-1.

19. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят путем парентерального введения.

20. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят путем подкожного введения.

21. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,7 до приблизительно 5 мг в неделю.

22. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,7 до приблизительно 3,5 мг в неделю.

23. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 4,0 мг в неделю.

24. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 3,5 мг в неделю.

25. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 3,0 мг в неделю.

26. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,4 мг в неделю.

27. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,6 мг в неделю.

28. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,8 мг в неделю.

29. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 3,0 мг в неделю.

30. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят один раз в день или менее часто.

31. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят один раз в день.

32. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят один раз в неделю.

33. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

34. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид представляет собой единственный активный ингредиент в указанной фармацевтической композиции.

35. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная фармацевтическая композиция содержит один или более дополнительных активных ингредиентов, которые не являются агонистами рецептора GLP-1.

36. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная фармацевтическая композиция представлена в форме водного раствора.

37. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная фармацевтическая композиция содержит 0,5—5,0 мг/мл семаглутида.

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанная фармацевтическая композиция характеризуется значением pH, находящемся в

диапазоне от приблизительно 7,2 до приблизительно 7,6, как например, приблизительно 7,4.

39. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит фосфатный буфер и пропиленгликоль.

40. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит приблизительно 2—15 мМ фосфатного буфера и приблизительно 2—25 мг/мл пропиленгликоля.

41. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой водный раствор, содержащий приблизительно 1,0 мг/мл семаглутида, приблизительно 1,42 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата, приблизительно 14,0 мг/мл пропиленгликоля, приблизительно 5,50 мг/мл фенола при приблизительном значении pH, равном 7,4.

42. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят путем перорального введения.

43. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят один раз в день путем перорального введения.

44. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят в количестве, составляющем 5—45 мг семаглутида один раз в день путем перорального введения.

45. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят путем перорального введения в форме таблетки.

46. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят путем перорального введения в форме твердой композиции, такой как таблетка.

47. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный семаглутид вводят путем перорального введения в форме твердой композиции, содержащей SNAC, такую как по меньшей мере 30% (масс./масс.) SNAC.

ПРИМЕРЫ

Способы

Клиническое испытание А

Было проведено 72-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое международное испытание фазы 2 с параллельными шестью группами, в котором сравнивали введение семаглутида один раз в день (OD) в трех разных дозах (0,1 мг, 0,2 мг и 0,4 мг) с плацебо у субъектов с NASH. В общей сложности 319 субъектов получали исследуемый продукт, 302 субъекта завершили

испытание и 277 субъектам проводили биопсию печени на неделе 72 испытания. Субъекты получали один раз в день (a) семаглутид в количестве (i) 0,05 мг в течение 4 недель и 0,1 мг в течение оставшегося периода испытания, (ii) 0,05 мг в течение 4 недель, 0,1 мг в течение 4 недель и 0,2 мг в течение оставшегося периода испытания, (iii) 0,05 мг в течение 4 недель, 0,1 мг в течение 4 недель, 0,2 мг в течение 4 недель, 0,3 мг в течение 4 недель и 0,4 мг в течение оставшегося периода испытания или (b) плацебо в объемах введения, соответствующих (i), (ii) или (iii). Введение проводили путем подкожной инъекции с применением (a) водного раствора, содержащего 1,0 мг/мл семаглутида, 1,42 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата, 14,0 мг/мл пропиленгликоля, 5,50 мг/мл фенола при значении pH, равном 7,4, или (b) раствора плацебо, содержащего такие же ингредиенты, (a) за исключением отсутствия семаглутида. Критерии включения для субъектов в испытании включали (i) гистологическое доказательство NASH на основе оценки биопсии печени, полученной не более 21 недели до скрининга, (ii) гистологический NAS более 4 с баллом, составляющим 1 или более в каждом субкомпоненте балла, и (iii) стадия 1, 2 или 3 фиброза печени в соответствии с NASH-CRN. Скрининг проводили перед определением исходного уровня, чтобы сделать оценки применимыми для определения пригодности субъекта. Критерии исключения для субъектов в испытании включали (i) задокументированные случаи хронической болезни печени, отличные от NASH, и (ii) отсутствие значительного употребления алкоголя, определенного в испытании как не более 20 г этанола в день для женщин или не более 30 г этанола в день для мужчин. Исходные характеристики для всех рандомизированных субъектов в испытании были таковыми, как показано в таблице A. Применяемый в данном документе термин «исходный уровень» относится к началу испытания перед введение семаглутида или плацебо. Применяемый в данном документе термин «конец испытания» в отношении клинического испытания A относится к неделе испытания 72. Применяемый в данном документе термин «все рандомизированные субъекты» относится к субъектам, распределенным для получения семаглутида или плацебо в клиническом испытании. Стадию фиброза определяли в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру.

Таблица A. Исходные характеристики на основе всех рандомизированных субъектов

	Семаглутид OD			**Плацебо**	**Всего**
	0,1 мг	**0,2 мг**	**0,4 мг**		
Число субъектов	80	78	82	80	320

Возраст (лет) [среднее значение (SD)]	55,2 (10,9)	58,1 (9,9)	54,3 (10,2)	52,4 (10,8)	55,0 (10,6)
Пол [N (%)]					
Женский	51 (63,8)	52 (66,7)	47 (57,3)	44 (55,0)	194 (60,6)
Мужской	29 (36,3)	26 (33,3)	35 (42,7)	36 (45,0)	126 (39,4)
Регион [N (%)]					
Европа	44 (55,0)	42 (53,8)	41 (50,0)	36 (45,0)	163 (50,9)
Северная Америка	26 (32,5)	27 (34,6)	29 (35,4)	34 (42,5)	116 (36,3)
Япония	10 (12,5)	9 (11,5)	12 (14,6)	10 (12,5)	41 (12,8)
Диабет 2 типа [N (%)]	49 (61,3)	51 (65,4)	49 (59,8)	50 (62,5)	199 (62,2)
Масса тела (кг) [среднее значение (SD)]	98,4 (21,1)	97,1 (22,0)	96,6 (20,1)	101,3 (23,3)	98,4 (21,7)
BMI (кг/м^2) [N (%)]					
Менее 25	1 (1,3)	0 (0,0)	2 (2,4)	1 (1,3)	4 (1,3)
От больше либо равно 25 до менее 30	15 (18,8)	18 (23,1)	17 (20,7)	14 (17,5)	64 (20,0)
От больше либо равно 30 до менее 35	20 (25,0)	21 (26,9)	25 (30,5)	21 (26,3)	87 (27,2)
Больше либо равно 35	44 (55,0)	39 (50,0)	38 (46,3)	44 (55,0)	165 (51,6)
Стадия фиброза (0—4) [N (%)]					
0	0	0	0	0	0
1	23 (28,8)	19 (24,4)	26 (31,7)	22 (27,5)	90 (28,1)
2	18 (22,5)	18 (23,1)	14 (17,1)	22 (27,5)	72 (22,5)
3	39 (48,8)	41 (52,6)	42 (51,2)	36 (45,0)	158 (49,4)
4	0	0	0	0	0
Баллонирование гепатоцитов (0—2) [N (%)]					

0	0		0		0		0		0	
1	58	(72,5)	47	(60,3)	55	(67,1)	58	(72,5)	218	(68,1)
2	22	(27,5)	31	(39,7)	27	(32,9)	22	(27,5)	102	(31,9)
Лобулярное воспаление (0—3) [N (%)]										
0	0		0		0		0		0	
1	30	(37,5)	32	(41,0)	40	(48,8)	33	(41,3)	135	(42,2)
2	47	(58,8)	44	(56,4)	37	(45,1)	46	(57,5)	174	(54,4)
3	3	(3,8)	2	(2,6)	5	(6,1)	1	(1,3)	11	(3,4)
Стеатоз (0-3) [N (%)]										
0	0		0		0		0		0	
1	21	(26,3)	21	(26,9)	31	(37,8)	17	(21,3)	90	(28,1)
2	42	(52,5)	43	(55,1)	31	(37,8)	46	(57,5)	162	(50,6)
3	17	(21,3)	14	(17,9)	20	(24,4)	17	(21,3)	68	(21,3)
Общий балл активности NAFLD (0—8) [среднее значение (SD)]	4,9	(0,8)	4,9	(0,9)	4,8	(0,9)	4,9	(0,9)	4,9	(0,9)
Биомаркеры [среднее значение (SD)]										
ELF	9,8	(1,0)	9,8	(0,9)	9,9	(1,0)	9,6	(0,9)	9,8	(0,9)
Ферменты печени [геом. среднее значение (CV)]										
ALT (Ед/л)	55	(90,4)	53	(78,4)	54	(83,8)	55	(91,7)	54	(86,2)
AST (Ед/л)	44	(81,9)	43	(72,9)	44	(77,7)	42	(83,2)	43	(78,9)

OD: один раз в день, N: число субъектов, %: процент субъектов, SD: стандартное отклонение, геом.: геометрическое, CV: коэффициент вариации, ALT: аланинаминотрансфераза, AST: аспартатаминотрансфераза.

Клиническое испытание B

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое испытание фазы 1 с параллельными группами проводили для исследования эффекта 0,4 мг семаглутида при приеме один раз в день (OD) у 67 субъектов с NAFLD и повышенной жесткостью печени. Субъекты получали один раз в день либо (i) семаглутид в количестве 0,05 мг в течение 4 недель, 0,1 мг в течение 4 недель, 0,2 мг в течение 4 недель, 0,3 мг в течение 4 недель и затем 0,4 мг в течение оставшегося периода испытания, либо (ii) плацебо в объемах введения, соответствующих (i). Введение проводили путем подкожной инъекции с применением (a) водного раствора,

содержащего 1,0 мг/мл семаглутида, 1,42 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата, 14,0 мг/мл пропиленгликоля, 5,50 мг/мл фенола при значении pH, равном 7,4, или (b) раствора плацебо, содержащего такие же ингредиенты, (a) за исключением отсутствия семаглутида. Критерии включения для субъектов в испытании включали (i) стеатоз печени, составляющий по меньшей мере 10%, измеренный посредством магнитно-резонансной томографии протонной плотности жировой фракции (MRI-PDFF) при скрининге, (ii) жесткость печени от 2,50 до 4,63 кПа (оба включительно), измеренная посредством магнитно-резонансной эластографии при скрининге, (iii) BMI, составляющий от 25,0 до 40,0 кг/м^2 (оба включительно) при скрининге, (iv) жесткость печени, составляющая более 6,50 кПа, измеренная посредством Fibroscan® (изготовленная Echosens, Париж, Франция) при скрининге, и (v) для субъектов только с сахарным диабетом 2 типа, диагноз сахарного диабета 2 типа устанавливали за по меньшей мере 180 дней до скрининга, и с HbA1c, составляющим не более 9,5% при скрининге. Скрининг проводили перед определением исходного уровня, чтобы сделать оценки применимыми для определения пригодности субъекта. Критерии исключения для субъектов в испытании включали (i) задокументированные случаи хронической болезни печени, отличные от NAFLD, в том числе NASH, и (ii) отсутствие значительного употребления алкоголя, определенного в испытании как не более 20 г этанола в день для женщин или не более 30 г этанола в день для мужчин. Исходные характеристики для всех рандомизированных субъектов в испытании показаны в таблице B. MRI-PDFF представляет собой определение процентного содержания жира во всей печени, и способ описан, например, в Caussy et al. Hepatology. 2018 Aug; 68(2):763-772.

Таблица B. Исходные характеристики на основе всех рандомизированных субъектов

	Семаглутид 0,4 мг OD		**Плацебо**		**Всего**	
Число субъектов	34		33		67	
Возраст (лет) [среднее значение (SD)]	59,5	(10,1)	60,5	(8,5)	60,0	(9,3)
Пол [N (%)]						
- Женский	11	(32,4)	9	(27,3)	20	(29,9)
- Мужской	23	(67,6)	24	(72,7)	47	(70,1)
Диабет 2 типа [N (%)]	28	(82,4)	21	(63,6)	49	(73,1)
Масса тела (кг) [среднее значение (SD)]	105,1	(15,3)	102,3	(12,7)	103,7	(14,0)
Группа BMI (кг/м^2) [N (%)]						
От больше либо равно 25 до менее 30	2	(5,9)	2	(6,1)	4	(6,0)

От больше либо равно 30 до менее 35	15	(44,1)	21	(63,6)	36	(53,7)
Больше либо равно 35	17	(50,0)	10	(30,3)	27	(40,3)
Страты по жесткости печени [N (%)]						
- Низкая (менее 3,64 кПа)	28	(82,4)	29	(87,9)	57	(85,1)
- Высокая (больше либо равно 3,64 кПа)	6	(17,6)	4	(12,1)	10	(14,9)
Магнитно-резонансная томограмма [геом. среднее значение (CV)]						
- Жесткость печени согласно MRE (кПа)	3,08	(39,6)	2,95	(38,7)	3,02	(39,3)
- Стеатоз печени согласно MRI-PDFF (%)	18,1	(70,3)	17,3	(67,8)	17,7	(68,9)
Биомаркеры [среднее значение (SD)]						
- ELF	9,2	(0,6)	9,0	(0,7)	9,1	(0,6)
Ферменты печени [геом. среднее значение (CV)]						
- ALT (Ед/л)	40	(89,2)	35	(78,1)	37	(84,1)
- AST (Ед/л)	31	(71,5)	29	(62,8)	30	(67,6)

N: число субъектов, %: процент субъектов, SD: стандартное отклонение, CV: коэффициент вариации, MRE: магнитно-резонансная эластография, MRI-PDFF: магнитно-резонансная томография протонной плотности жировой фракции, ALT: аланинаминотрансфераза, AST: аспартатаминотрансфераза.

Результаты

Результаты клинического испытания А

Результаты клинического испытания А, описанного выше, показаны в таблицах 1—6 ниже.

Таблица 1. Улучшение баллонирования гепатоцитов в конце испытания по сравнению с исходным уровнем, выраженное в виде доли субъектов (%)

Испытуемая популяция	**Семаглутид OD**			**Плацебо**
	0,1 мг	**0,2 мг**	**0,4 мг**	
Стадия 1—3 фиброза на исходном уровне*	61,3	70,5	74,4	38,8
Стадия 2 или 3 фиброза на исходном уровне	61,4	66,1	82,1	39,7
Стадия 1 фиброза на исходном уровне	60,9	84,2	57,7	36,4
Стадия 2 фиброза на исходном уровне	66,7	72,2	78,6	40,9
Стадия 3 фиброза на исходном уровне	59,0	63,4	83,3	38,9

*: т. е. все рандомизированные субъекты

Таблица 2. Улучшение течения лобулярного воспаления в конце испытания по сравнению с исходным уровнем, выраженное в виде доли субъектов (%)

Испытуемая популяция	**Семаглутид OD**			**Плацебо**
	0,1 мг	**0,2 мг**	**0,4 мг**	
Стадия 1—3 фиброза на исходном уровне*	41,3	47,4	37,8	26,3
Стадия 2 или 3 фиброза на исходном уровне	43,9	49,2	48,2	34,5
Стадия 1 фиброза на исходном уровне	34,8	42,1	15,4	4,5
Стадия 2 фиброза на исходном уровне	33,3	38,9	50,0	18,2
Стадия 3 фиброза на исходном уровне	48,7	53,7	47,6	44,4

*: т. е. все рандомизированные субъекты

Таблица 3. Улучшение стеатоза в конце испытания по сравнению с исходным уровнем, выраженное в виде доли субъектов (%)

Испытуемая популяция	**Семаглутид OD**			**Плацебо**
	0,1 мг	**0,2 мг**	**0,4 мг**	
Стадия 1—3 фиброза на исходном уровне*	52,5	60,3	63,4	26,3
Стадия 2 или 3 фиброза на исходном уровне	50,9	59,3	67,9	25,9
Стадия 1 фиброза на исходном уровне	56,5	63,2	53,8	27,3
Стадия 2 фиброза на исходном уровне	61,1	66,7	71,4	31,8
Стадия 3 фиброза на исходном уровне	46,2	56,1	66,7	22,2

*: т. е. все рандомизированные субъекты

Результаты в таблицах 1—3 демонстрируют, что лечение с помощью семаглутида приводило к гистологическому разрешению неалкогольного стеатогепатита у пациентов с NASH, поскольку все компоненты и в частности лобулярное воспаление и баллонирование гепатоцитов улучшались. Данные результаты также показывают, что улучшение или разрешение NASH достигали значительно больше субъектов по сравнению с плацебо для всех протестированных дозировок семаглутида на основе всех рандомизированных субъектов. На фиг. 1 также

показаны результаты в отношении улучшения баллонирования гепатоцитов в конце испытания по сравнению с исходным уровнем на основе всех рандомизированных субъектов. Результаты в таблицах 1—3 также демонстрируют значительное улучшение течения NASH по сравнению с плацебо при дозировке семаглутида, составляющей 0,4 мг один раз в день, и в частности для субъектов со стадией 1—3 фиброза, стадией 2 или 3 фиброза, стадией 2 фиброза или стадией 3 фиброза.

Таблица 4А. Разрешение NASH в конце испытания, выраженное в виде доли субъектов (%)

Испытуемая популяция	**Семаглутид OD**			**Плацебо**
	0,1 мг	**0,2 мг**	**0,4 мг**	
Стадия 1—3 фиброза на исходном уровне*	47,5	46,2	61,0	21,3
Стадия 2 или 3 фиброза на исходном уровне	42,1	39,0	64,3	19,0
Стадия 1 фиброза на исходном уровне	60,9	68,4	53,8	27,3
Стадия 2 фиброза на исходном уровне	55,6	61,1	78,6	22,7
Стадия 3 фиброза на исходном уровне	35,9	29,3	59,5	16,7

*: т. е. все рандомизированные субъекты. Данные основаны на всех рандомизированных субъектах со всеми доступными оценками независимо от статуса лечения. Субъекты с отсутствующими данными рассматриваются как субъекты, не отвечающие на лечение.

Результаты в таблице 4А показывают, что лечение с помощью семаглутида приводило к гистологическому разрешению неалкогольного стеатогепатита у пациентов с NASH и стадией 1—3 фиброза или NASH и стадией 2—3 фиброза. Резолюции NASH достигали значительно больше субъектов по сравнению с плацебо для всех протестированных дозировок семаглутида на основе субъектов со стадией 1—3 фиброза печени на исходном уровне. Резолюции NASH достигали значительно больше субъектов по сравнению с плацебо для всех протестированных дозировок семаглутида на основе субъектов со стадиями 2 или 3 фиброза. Резолюции NASH достигали значительно больше субъектов по сравнению с плацебо для всех протестированных дозировок семаглутида на основе субъектов со стадией 1 фиброза, стадией 2 фиброза или стадией 3 фиброза. Результаты в таблице 4А также показывают значительное улучшение разрешения NASH и отсутствие ухудшения в отношении фиброза печени по сравнению с плацебо при дозировке семаглутида,

составляющей 0,4 мг один раз в день, и в частности для субъектов со стадией 1—3 фиброза, стадией 2 или 3 фиброза, стадией 2 фиброза или стадией 3 фиброза.

Таблица 4B. Разрешение NASH и отсутствие ухудшения в отношении фиброза печени в конце испытания, выраженное в виде доли субъектов [% (P-значение относительно плацебо)]

Испытуемая популяция	**Семаглутид OD**			**Плацебо**
	0,1 мг	**0,2 мг**	**0,4 мг**	
Стадия 1—3 фиброза на исходном уровне*	43,8 (0,0023)	38,5 (0,0138)	56,1 (менее 0,0001)	20,0
Стадия 2 или 3 фиброза на исходном уровне	40,4 (0,0100)	35,6 (0,0359)	58,9 (менее 0,0001)	17,2
Стадия 1 фиброза на исходном уровне	52,2	47,4	50,0	27,3
Стадия 2 фиброза на исходном уровне	55,6	55,6	64,3	18,2
Стадия 3 фиброза на исходном уровне	33,3	26,8	75,1	16,7

*: т. е. все рандомизированные субъекты. Данные основаны на всех рандомизированных субъектах со всеми доступными оценками независимо от статуса лечения. Двусторонние p-значения представлены из критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля. Субъекты с отсутствующими данными рассматриваются как субъекты, не отвечающие на лечение.

Результаты в таблице 4B показывают, что лечение с помощью семаглутида приводило к гистологическому разрешению неалкогольного стеатогепатита у пациентов с NASH и стадией 1—3 фиброза или NASH и стадией 2—3 фиброза. Резолюции NASH и отсутствия ухудшения в отношении фиброза печени достигали значительно больше субъектов по сравнению с плацебо для всех протестированных дозировок семаглутида на основе субъектов со стадией 1—3 фиброза печени на исходном уровне; данные результаты также показаны на фиг. 2. Разрешение NASH означает, что субъект больше не соответствует критериям диагноза NASH. Резолюции NASH и отсутствия ухудшения в отношении фиброза печени достигали значительно больше субъектов по сравнению с плацебо для всех протестированных дозировок семаглутида на основе субъектов со стадией 2 или 3 фиброза. Резолюции NASH и отсутствия ухудшения в отношении фиброза печени достигали значительно больше субъектов по сравнению с плацебо для всех протестированных дозировок семаглутида на основе субъектов со стадией 1 фиброза, стадией 2 фиброза или стадией 3 фиброза. Результаты в таблице 4B также показывают значительное улучшение разрешения NASH и отсутствие ухудшения в отношении фиброза печени по

сравнению с плацебо при дозировке семаглутида, составляющей 0,4 мг один раз в день.

Таблица 5. Ухудшение в отношении стадии фиброза печени, определенное посредством биопсии печени, в конце испытания по сравнению с исходным уровнем на основе всех рандомизированных субъектов

	Семаглутид OD			**Плацебо**
	0,1 мг	**0,2 мг**	**0,4 мг**	
Доля субъектов (%)	10,0	7,7	4,9	18,8

Данные основаны на всех рандомизированных субъектах со всеми доступными оценками независимо от статуса лечения. Субъекты с отсутствующими данными рассматриваются как характеризующиеся отсутствием изменения.

Результаты в таблице 5 показывают, что меньшая доля субъектов во всех протестированных дозировках семаглутида характеризовалась ухудшением в отношении стадии фиброза печени по сравнению с плацебо.

Таблица 6. Изменение генерализованного фиброза печени (ELF) в конце испытания по сравнению с исходным уровнем относительно плацебо на основе всех рандомизированных субъектов и результаты, представленные в виде [ETD [95% диапазон CI] p-значение]

Семаглутид OD		
0,1 мг	**0,2 мг**	**0,4 мг**
-0,35 [-0,57; -0,14] p равняется 0,0012	-0,40 [-0,62; -0,18] p равняется 0,0003	-0,57 [-0,79; -0,36] p меньше либо равно 0,0001

Данные основаны на всех рандомизированных субъектах со всеми доступными оценками независимо от статуса лечения. Расчетная разница между группами лечения (ETD) относительно плацебо и двусторонних p-значений получены из ANCOVA с отсутствующими данными, множественно замещенными из группы плацебо.

Результаты в таблице 6 показывают, что семаглутид снижал ELF значительно больше по сравнению с плацебо при всех протестированных дозировках семаглутида.

В целом, результаты в таблицах 1—6 показывают, что семаглутид не только значительно снижал тяжесть NASH по сравнению с плацебо, но также приводил к тому, что значительно большая группа пациентов больше не соответствовала критериям диагноза NASH.

Результаты клинического испытания B

Результаты клинического испытания B, описанного выше, в отношении стеатоза печени, определенного посредством магнитно-резонансной томографии протонной плотности жировой фракции (MRI-PDFF), показаны в таблицах 7—8 и основаны на всех рандомизированных субъектах.

Таблица 7. Изменение стеатоза печени согласно MRI-PDFF на неделе 24, 48 или 72 испытания по сравнению с исходным уровнем

Неделя испытания		**Семаглутид 0,4 мг OD**	**Плацебо**
24	Расчетное среднее соотношение *	0,64	0,91
	Семаглутид по сравнению с плацебо **	0,70 [0,59; 0,84] p равняется 0,0002	
48	Расчетное среднее соотношение *	0,42	0,89
	Семаглутид по сравнению с плацебо **	0,47 [0,36; 0,60] p меньше либо равно 0,0001	
72	Расчетное среднее соотношение *	0,42	0,83
	Семаглутид по сравнению с плацебо **	0,50 [0,39; 0,66] p меньше либо равно 0,0001	

*: Расчетное среднее соотношение к исходному уровню на основе анализа относительной конечной точки, рассчитанной как значение при основном визите (т. е. на неделе испытания 24, 48 или 72), поделенной на значение при исходном уровне. **: [ETR [95% диапазон CI] p-значение]. ETR: расчетное среднее соотношение. CI: доверительный интервал. Данные основаны на всех рандомизированных субъектах со всеми включенными доступными оценками, которые согласно дизайну оценивают во время лечения субъекта с помощью рандомизированного лекарственного средства. Оценки и двусторонние p-значения получены из модели со смешанными эффектами для повторных измерений.

Результаты в таблице 7 показывают, что семаглутид значительно уменьшал выраженность стеатоза печени. Уже на неделе 24 испытания семаглутид уменьшил выраженность стеатоза печени на 30% по сравнению с плацебо, и на неделях 48 и 72 испытания семаглутид уменьшил выраженность стеатоза печени на приблизительно 50% по сравнению с плацебо.

Таблица 8. Доля субъектов [% (p-значение по сравнению с плацебо)] с 30% или более уменьшением выраженности стеатоза печени согласно MRI-PDFF на неделе испытания 24, 48 или 72 по сравнению с исходным уровнем

Неделя испытания	**Семаглутид 0,4 мг OD**	**Плацебо**
24	64,7 (p равняется 0,0006)	21,2
48	76,5 (p равняется 0,0001)	30,3
72	73,5 (p равняется 0,0006)	33,3

Данные основаны на всех рандомизированных субъектах со всеми включенными доступными оценками, которые согласно дизайну оценивают во время лечения субъекта с помощью рандомизированного лекарственного средства. Пропорции и двусторонние p-значения получены из модели логистической регрессии с отсутствующими данными, замещенными предсказанными значениями из модели со смешанными эффектами для повторных измерений с MRI-PDFF в качестве непрерывного ответа.

Результаты в таблице 8 показывают, что уменьшение на по меньшей мере 30% выраженности стеатоза печени достигалось с помощью семаглутида у приблизительно 65% субъектов на неделе 24 испытания и у приблизительно 74—77% субъектов на неделях испытания 48 и 72, данные результаты являются статистически значимыми по сравнению с плацебо.

Хотя определенные признаки настоящего изобретения были проиллюстрированы и описаны в данном документе, специалистам средней квалификации в данной области техники будут очевидны многие модификации, замены, изменения и эквиваленты. Таким образом, следует понимать, что прилагаемая формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, которые находятся в пределах истинной сути настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), включающий введение субъекту семаглутида.

2. Способ по п. 1, где указанный субъект дополнительно имеет стадию 1—3 фиброза печени в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру.

3. Способ по п. 1, где указанный субъект дополнительно имеет стадию 2 или 3 фиброза печени в соответствии с классификацией фиброза по Клейнеру.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный способ предназначен для продолжительного лечения NASH.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный семаглутид представляет собой единственный активный ингредиент или единственный агонист рецептора GLP-1, вводимый указанному субъекту.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный семаглутид вводят путем подкожного введения.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный семаглутид вводят в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,7 до приблизительно 5 мг в неделю.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный семаглутид вводят в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 2,0 до приблизительно 3,5 мг в неделю.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,4 мг в неделю.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный семаглутид вводят в количестве, составляющем приблизительно 2,8 мг в неделю.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный семаглутид вводят один раз в день или менее часто.

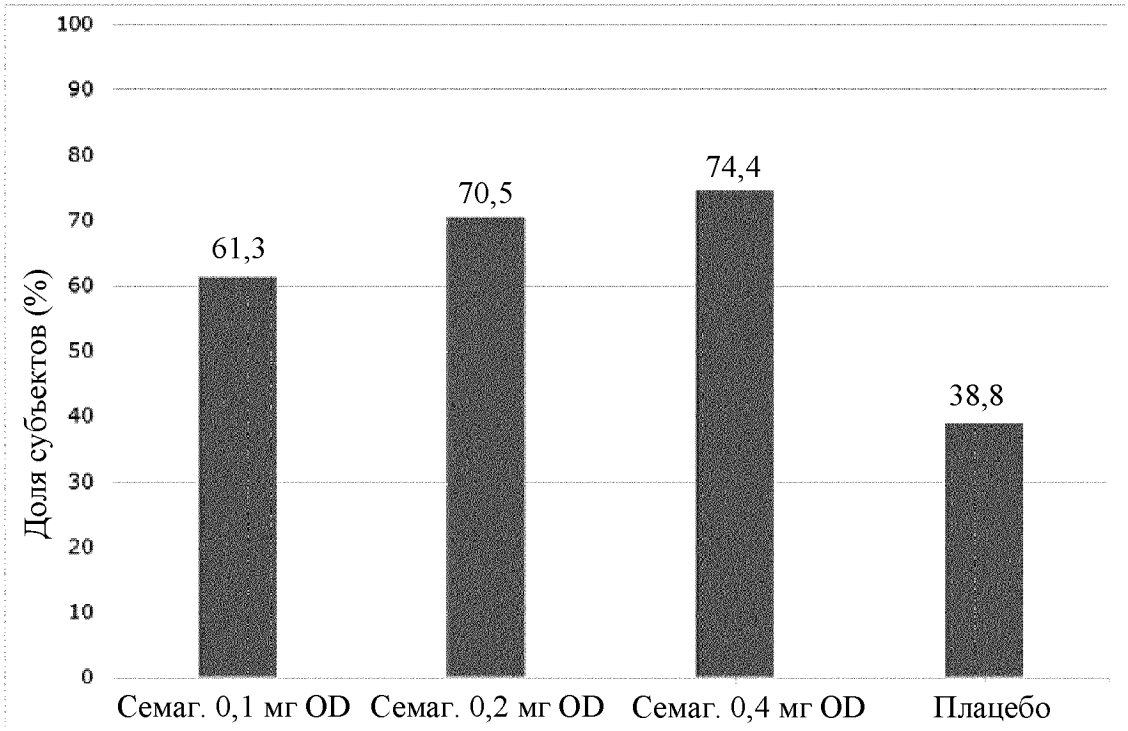
12. Способ по п. 11, где указанный семаглутид вводят один раз в неделю.

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный способ обеспечивает отсутствие ухудшения в отношении фиброза печени у указанного субъекта.

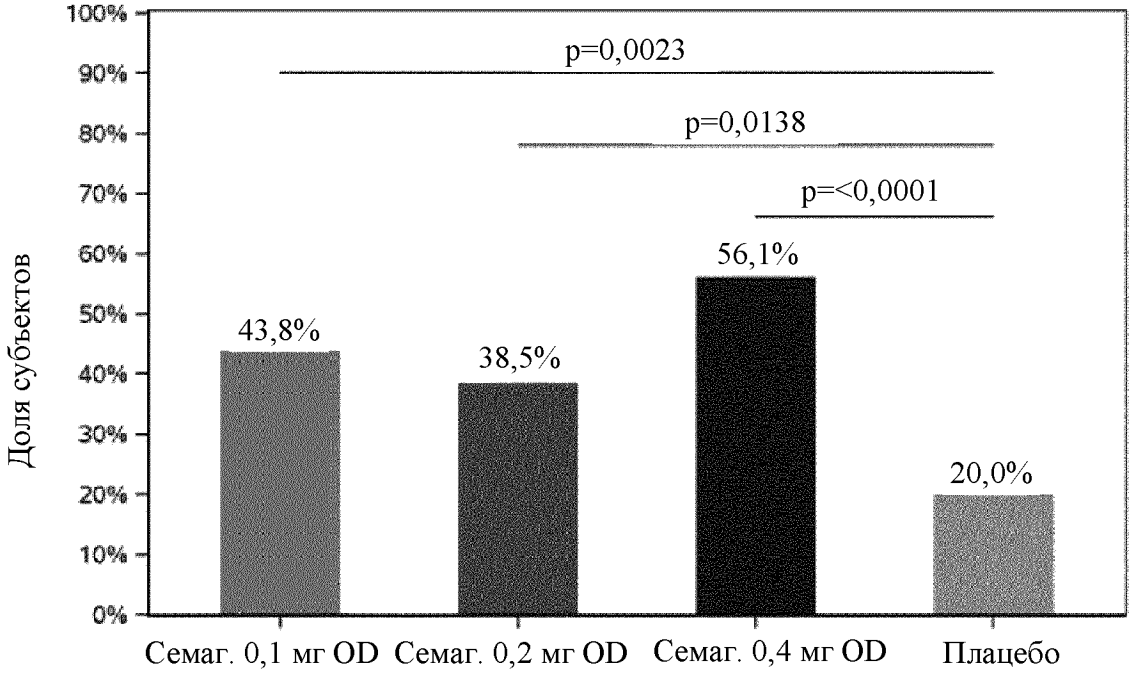
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный семаглутид вводят в форме фармацевтической композиции в форме водного раствора, содержащего одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

15. Способ по п. 14, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой водный раствор, содержащий приблизительно 1,0 мг/мл

семаглутида, приблизительно 1,42 мг/мл динатрия гидрофосфата дигидрата, приблизительно 14,0 мг/мл пропиленгликоля, приблизительно 5,50 мг/мл фенола при приблизительном значении pH, равном 7,4.


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Доля субъектов (%)
61,3
70,5
74,4
38,8
Семаг. 0,1 мг OD
Семаг. 0,2 мг OD
Семаг. 0,4 мг OD
Плацебо

Фиг. 1


100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Доля субъектов
p=0,0023
p=0,0138
p=<0,0001
43,8%
38,5%
56,1%
20,0%
Семаг. 0,1 мг OD
Семаг. 0,2 мг OD
Семаг. 0,4 мг OD
Плацебо

Фиг. 2