

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392009 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.10.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/433* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.01.11

(54) 4-ХЛОР-N-[2-[(4-ХЛОРФЕНИЛ)МЕТИЛ]-3-ОКСО-1,2,4-ТИАДИАЗОЛ-5-ИЛ]БЕНЗАМИД  
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

(31) 2100352.0

(72) Изобретатель:  
Эдлунд Томас, Вестман Якоб (SE)

(32) 2021.01.12

(33) GB

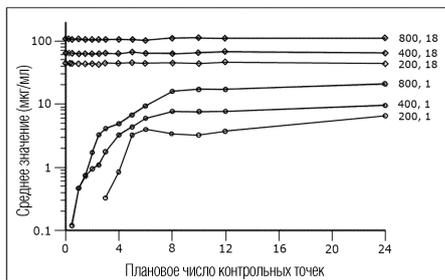
(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/GB2022/050054

(87) WO 2022/153042 2022.07.21

(71) Заявитель:  
БЕТАДЖЕНОН АБ (SE)

(57) Изобретение относится к новому способу активирования 5'-аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы (АМРК) для лечения некоторых заболеваний и расстройств с использованием соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида дозоэффективным образом. Заболевания, которые можно лечить таким образом, включают диабет 2 типа.



202392009

A1

A1

202392009

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-578702EA/030

### **4-ХЛОР-N-[2-[(4-ХЛОРФЕНИЛ)МЕТИЛ]-3-ОКСО-1,2,4-ТИАДИАЗОЛ-5-ИЛ]БЕНЗАМИД ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ**

#### **Область изобретения**

Настоящее изобретение относится к применению натриевой соли конкретного фармацевтического активного ингредиента в медицине дозоэффективным образом путем активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) и, таким образом, лечения конкретных заболеваний.

#### **Предпосылки создания изобретения**

АМР-активируемая протеинкиназа (АМРК) представляет собой фермент протеинкиназы, который состоит из трех белковых субъединиц и активируется гормонами, цитокинами, физическими упражнениями и стрессами, которые снижают энергетическое состояние клеток (например, депривация глюкозы). Активация АМРК увеличивает процессы, которые генерируют аденозин-5'-трифосфат (АТФ) (например, окисление жирных кислот) и, например, окисление жирных кислот АТФ, но не являются остро необходимыми для выживания. И наоборот, когда в клетки поступает устойчивый избыток глюкозы, активность АМРК снижается, а синтез жирных кислот, глицеролипидов и белков усиливается. Таким образом, АМРК представляет собой фермент протеинкиназы, который играет важную роль в гомеостазе клеточной энергии. Таким образом, АМРК представляет собой фермент протеинкиназы, который играет важную роль в гомеостазе клеточной энергии. Следовательно, активация АМРК связана с эффектами снижения уровня глюкозы и запускает несколько других биологических эффектов, включая ингибирование синтеза холестерина, липогенеза, синтеза триглицеридов и снижение гиперинсулинемии.

Учитывая вышеизложенное, АМРК является предпочтительной мишенью для лечения метаболического синдрома и особенно диабета 2 типа. АМРК также участвует в ряде путей, важных для многих различных заболеваний (например, АМРК также участвует в ряде путей, которые важны при расстройствах ЦНС, воспалении (и возникающем в результате фиброзе), остеопорозе, сердечной недостаточности и сексуальной дисфункции).

АМРК также участвует в ряде путей, которые важны при раке. Несколько опухолевых супрессоров являются частью пути АМРК. АМРК действует как негативный регулятор путей TOR (mTOR) и EF2 млекопитающих, которые являются ключевыми регуляторами роста и пролиферации клеток. Таким образом, дерегулирование может быть связано с такими заболеваниями, как рак (а также диабет). Таким образом, активаторы АМРК могут быть полезны в качестве противораковых препаратов.

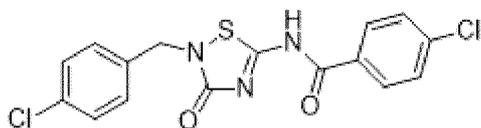
Эффекты нарушения регуляции АМРК при таких заболеваниях, как ожирение, воспаление, диабет и рак, обсуждаются, например, Jeon S-M, *Experimental & Molecular Medicine* (2016) 48, e245.

Было показано, что препараты-активаторы АМРК (например, метформин и 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид (то есть соединение

формулы I ниже)) эффективны при лечении боли. Das и его коллеги сообщают, что после пункции поясничного диска посттравматическое лечение мышей препаратами, активирующими AMPK, снижает механическую гиперчувствительность (Das V, et al. *Reg Anesth Pain Med* 2019;0:1-5. doi:10.1136/rapm-2019-100839). Точно так же Das и его коллеги сообщают еще, что раннее лечение препаратами-активаторами AMPK снижает механическую гиперчувствительность в модели послеоперационной боли у мышей (Das V, et al. *Reg Anesth Pain Med* 2019;0:1-6. doi:10.1136/rapm-2019-100651). Эти препараты также нормализуют путь AMPK в ганглии задних корешков. Таким образом, активаторы AMPK можно использовать для лечения боли, особенно послеоперационной боли.

Также было показано, что стеатоз печени может регулироваться AMPK (Zhao et al. *J. Biol. Chem.* 2020 295: 12279-12289). Активация AMPK ингибирует липогенез *de novo*, одновременно стимулируя окисление жирных кислот ( $\beta$ -окисление) в печени. Активация AMPK также снижает высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и предотвращает стеатоз печени. Сообщалось, что фармакологическая активация AMPK в печени способствует благотворному влиянию на многие аспекты неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Например, было обнаружено, что активация AMPK улучшает неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) как на мышинных, так и на обезьяньих животных моделях. Соответственно, активаторы AMPK могут быть полезны при лечении НАЖБП и НАСГ.

Примером активатора AMPK является 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид (то есть соединение формулы I), который был впервые описан в WO 2011/004162.



В качестве агониста AMPK (то есть активатора AMPK), соединение формулы I может быть использовано при лечении нарушений или состояний, которые улучшаются при активации AMPK. Такие соединения могут быть полезны при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (таких как сердечная недостаточность), диабетического заболевания почек, диабета 2 типа, резистентности к инсулину, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, боли, опиоидной зависимости, ожирения, рака, воспалений (включая хронические воспалительные заболевания), аутоиммунных заболеваний, остеопороза и кишечных заболеваний.

Остается потребность в улучшении биодоступности *in vivo* активных ингредиентов, таких как 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид, чтобы повысить их эффективность в медицине. Авторы изобретения обнаружили способ лечения, который неожиданно повышает биодоступность соединения формулы I *in vivo*.

Перечисление или обсуждение явно ранее опубликованного документа в данном описании не обязательно должно восприниматься как признание того, что документ является частью уровня техники или является общеизвестным.

### Подробное описание изобретения

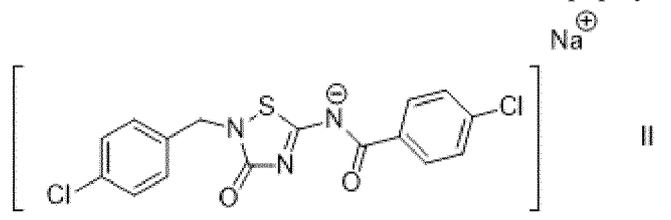
В соответствии с первым аспектом изобретения предложен способ активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), включающий введение от около 200 до около 1000 мг/день натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в фармацевтической дозированной форме субъекту-человеку.

Способы согласно первому аспекту изобретения в дальнейшем именуются «способами по изобретению».

Согласно альтернативному первому аспекту изобретения для использования при активации АМРК предлагается от около 200 до около 1000 мг/день натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в фармацевтической дозированной форме.

В соответствии с еще одним альтернативным первым аспектом изобретения при изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания или расстройства путем активации АМРК, предлагается применение от около 200 до около 1000 мг/день натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в фармацевтической дозированной форме.

Следует понимать, что «натриевая соль» представляет собой химическое соединение, состоящее из набора катионов натрия и связанных с ним анионов. Соответственно, термин «натриевая соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида» относится к соединению, содержащему катионы натрия и анионы 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида. Например, натриевая соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида может относиться к соединению формулы II,

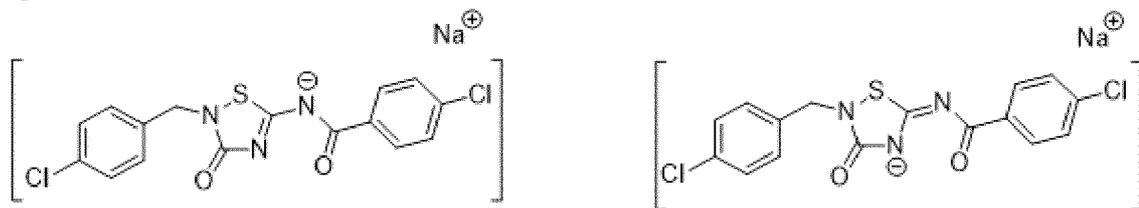


где  $\text{Na}^+$  представляет собой катион натрия.

Специалисту в данной области будет понятно, что при растворении в подходящем растворителе (например, воде) натриевая соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида может диссоциировать на анионный и катионный компоненты.

В настоящем описании структуры могут быть представлены или не представлены химическими названиями. Там, где возникает вопрос о номенклатуре, преобладает структура. Там, где возможно существование соединения в виде таутомера (например, в альтернативной резонансной форме), изображенная структура представляет собой одну из возможных таутомерных форм, при этом фактическая наблюдаемая таутомерная форма может варьироваться в зависимости от факторов окружающей среды, таких как

растворитель, температура или pH. Все таутомерные (и резонансные) формы и их смеси включены в объем изобретения. Например, в объем изобретения входят следующие таутомеры:



Во избежание сомнений, натриевые соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида являются твердыми в условиях окружающей среды, и ссылки, приведенные в настоящем документе на указанные соли, включают все их аморфные, кристаллические и частично кристаллические формы.

Натриевые соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области. Например, 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид может быть подвергнут взаимодействию с гидроксидом натрия или альтернативным соединением на основе натрия. Методы переключения соли также могут использоваться для преобразования одной соли в другую соль.

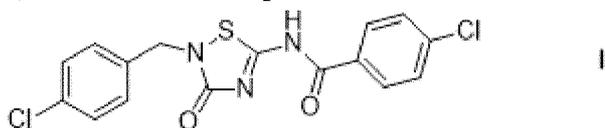
В том случае, когда соль получают из 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, сам 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид можно получить способами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как способы, описанные в международной патентной заявке WO 2011/004162. Содержание WO 2011/004162 включено в качестве ссылки.

Натриевая соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида упоминается в настоящем документе как «соль по изобретению».

Было обнаружено, что способ по изобретению неожиданно эффективен для улучшения (например, увеличения) биодоступности 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида *in vivo* по сравнению со способом, включающим введение сравнимого количества 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в виде свободного основания. Улучшение биодоступности можно продемонстрировать путем измерения  $C_{max}$  или площади под кривой (AUC) после введения фармацевтической дозированной формы субъекту-человеку. Также было обнаружено, что сопоставимый уровень системного воздействия 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, например, сопоставимая концентрация его в плазме крови у субъекта-человека может быть достигнута путем введения значительно меньшего количества 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в виде натриевой соли этого соединения. Вывод о том, что введение формы натриевой соли может позволить снизить дозу, необходимую для достижения определенного уровня системного воздействия, является полезным, поскольку использование дозоэффективным образом снижает вероятность возникновения

нежелательных побочных эффектов. Соль по изобретению и фармацевтическая дозированная форма, содержащая указанную соль, применимы в описанных в настоящем документе способах лечения для субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В контексте настоящего изобретения термин «свободное основание» относится к форме 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, которая не является солевой формой. Свободное основание 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид может быть изображено как соединение формулы I,



Термины « $C_{max}$ » и «AUC» хорошо понятны специалистам в данной области и относятся в данном контексте к пиковой концентрации 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида после введения (например, субъекту-человеку) и интегралу кривой концентрация/время для этого вещества после введения соли по изобретению в фармацевтической дозированной форме, соответственно.

Таким образом, способом по изобретению можно повысить биодоступность соединения формулы I у людей по сравнению со способом, включающим введение указанного соединения в форме свободного основания. Под этим подразумевается, что введение фармацевтической дозированной формы, содержащей соль по изобретению, приводит к большей системно доступной фракции 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида *in vivo* по сравнению с введением фармацевтической дозированной формой, содержащей форму свободного основания указанного соединения. Увеличение количества соединения формулы I, которое системно доступно после введения фармацевтической дозированной формы, содержащей соль по изобретению, по сравнению с введением фармацевтической дозированной формы, содержащей форму свободного основания указанного соединения может составлять по меньшей мере около 10%, (по меньшей мере) около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 100% (то есть 2-кратное), около 150%, около 200% (то есть 3-кратное), около 250%, около 300% (то есть 4-кратное), около 350%, или около 400% (то есть 5-кратное).

Улучшение биодоступности при данной дозе соли или достижение сопоставимого системного воздействия за счет введения уменьшенной дозы соли (по сравнению с дозой несольевой формы, необходимой для достижения такого воздействия), может быть продемонстрировано с использованием подходящих способов, известных в данной области техники. Например, изменения уровней биодоступности и системного воздействия можно наблюдать путем сравнения (например, данные  $C_{max}$ ) для субъекта, которому вводили фармацевтическую дозированную форму, содержащую соль по изобретению, с соответствующими данными для субъекта, которому вводили фармацевтическую дозированную форму, содержащую 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид в виде свободного основания.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что способ по изобретению включает введение общей дозы от около 200 до около 1000 мг в день (мг/день) натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в виде одной или нескольких фармацевтических дозированных форм, описанных в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления изобретения общая доза натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, вводимая субъекту-человеку, может быть в пределах от около 200 до около 800 мг/день, от около 200 до около 600 мг/день или, предпочтительно, от около 200 до около 400 мг/день.

Преимущественно, соль по изобретению (включая фармацевтические дозированные формы, содержащие указанную соль) может быть введена субъекту-человеку в виде разовой суточной дозы (например, перорально). Альтернативно, общая суточная доза соли по изобретению может быть введена в виде разделенных доз два, три или четыре раза в день (например, два раза в день касательно доз, описанных в настоящем документе, таких как доза 100 мг, 250 мг или 500 мг два раза в день). Кроме того, способ по изобретению может включать введение с частотой менее одного раза в день, например, один раз в два дня, один раз в неделю или два раза в неделю. В таких вариантах осуществления изобретения средняя суточная доза, получаемая субъектом, по-прежнему будет составлять от около 200 до около 1000 мг. В конкретном варианте осуществления изобретения соль по изобретению вводят не более одного раза в день. Более конкретно, соль по изобретению вводят один раз в день.

Как показано в примере 3, способ по изобретению является особенно эффективным, когда соль по изобретению вводят один раз в день на протяжении по меньшей мере одной недели (например, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 дней). В конкретных вариантах осуществления изобретения продолжительность составляет не менее двух недель. В дополнительных вариантах осуществления изобретения продолжительность введения составляет по меньшей мере три недели. В других вариантах осуществления изобретения соль по изобретению вводят один раз в день в течение времени, которое, по крайней мере, достаточно для достижения устойчивой концентрации 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида. Предусмотрены более длительные периоды лечения, в том числе лечение, которое может продолжаться в течение многих месяцев или лет, в зависимости от того, что назначающий врач сочтет целесообразным в данных обстоятельствах. Предполагается, что такое продолжительное лечение также является способом по изобретению.

Термин «около», как используется в настоящем документе, применительно к измеримому значению, такому как количество соединения, доза, время, температура и тому подобное, относится к вариациям на 20%, 10%, 5%, 1%, 0,5% или даже 0,1% от указанной суммы. Предполагается, что в каждом случае такие термины могут быть заменены обозначением « $\pm 10\%$ » или тому подобное (или путем указания конкретной суммы отклонения, рассчитанной на основе соответствующего значения). Также предполагается, что в каждом случае такие термины могут быть удалены.

Во избежание сомнений доза, вводимая субъекту-человеку в контексте настоящего изобретения, должна быть достаточной для активации АМРК и, таким образом, вызывать терапевтический ответ у субъекта в течение разумного периода времени. Специалисту в данной области будет понятно, что на выбор точной дозы и состава, а также наиболее подходящего режима доставки также будут влиять, среди прочего, фармакологические свойства дозированной формы, характер и тяжесть состояния, подвергаемого лечению, и физическое состояние и острота ума реципиента, а также активность конкретного соединения, возраст, состояние, масса тела, пол и реакция субъекта, подлежащего лечению, и стадия/тяжесть заболевания.

В любом случае практикующий врач или другой квалифицированный специалист сможет в обычном порядке определить фактическую дозировку, которая будет наиболее подходящей для отдельного субъекта.

Способ по изобретению может быть особенно успешен потому, что он позволяет клиницисту достичь желаемой пиковой концентрации 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида у субъекта при введении этому субъекту более низкой дозы активного ингредиента. В исследовании, описанном в примере 2, при повторном введении натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида было показано, что  $C_{max}$  составляет около 50 мкг/мл. В предыдущем исследовании, включавшем введение 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в виде суспензии, аналогичная  $C_{max}$  была достигнута только тогда, когда субъекты получали значительно большую (примерно в пять раз большую) дозу повторного приема.

Кроме того, как показало исследование, описанное в примере 3, можно достичь пиковой концентрации в плазме крови 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида по меньшей мере около 85 мкг/мл после повторного приема 212 мг соли по изобретению в виде таблетки и по меньшей мере около 50 мкг/мл после повторного приема 200 мг соли по изобретению в виде капсул.

Таким образом, способ по изобретению позволяет достичь максимальной концентрации в плазме крови 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида по меньшей мере 40 мкг/мл (например, после многократного приема 200 мг соли по изобретению ежедневно в течение по меньшей мере двух недель). В дополнительных вариантах осуществления изобретения способ по изобретению позволяет достичь пиковой концентрации в плазме крови по меньшей мере 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 или 130 мкг/мл.

Пиковая концентрация в плазме крови может быть достигнута после введения достаточного количества доз для достижения устойчивой концентрации в плазме крови или для достижения профиля концентрации в плазме крови, приближающегося к устойчивому профилю. В этом контексте устойчивая концентрация достигается, когда изменении концентрации аналита (в данном случае 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид) в плазме крови остается в клинически приемлемых пределах в

течение периода между последовательными дозами соли по изобретению. Устойчивая концентрация также может считаться достигнутой, когда изменение  $C_{\max}$  также остается в клинически приемлемых пределах после последовательных введений. Следовательно, в одном варианте пиковая концентрация в плазме крови 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида достигается после достижения концентрации в устойчивом состоянии.

Время, необходимое для достижения устойчивого состояния, зависит от субъекта. Устойчивое состояние лекарственного средства обычно достигается через 4-5 периодов полураспада ( $t_{1/2}$ ) после введения. Квалифицированный специалист (то есть клиницист) сможет оценить, когда достигнуто устойчивое состояние, со ссылкой на клинические оценки крови субъекта, то есть с использованием способов, указанных в примере 2 и примере 3. Как правило, устойчивая концентрация 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида достигается после повторного введения дозы в течение примерно две недели, хотя может потребоваться и больше времени. Например, максимальная концентрация в плазме крови может быть достигнута через 15, 16, 17 или 18 дней.

Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное специалисту в области, к которой относится данное изобретение.

Во избежание сомнений специалисту в данной области техники будет понятно, что в настоящем документе ссылки на конкретные аспекты изобретения (такие как первый аспект изобретения) будут включать ссылки на все варианты осуществления и их конкретные признаки, и эти варианты осуществления и конкретные признаки изобретения могут быть взяты в комбинации для образования дополнительных вариантов осуществления и признаков изобретения.

#### Фармацевтические дозированные формы

Как указано в настоящем документе, соли по изобретению могут быть использованы в качестве терапевтических средств для активации АМПК и, таким образом, для лечения различных заболеваний и состояний. Соль по изобретению вводят субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, в виде фармацевтического состава, который также упоминается в настоящем документе как фармацевтическая дозированная форма.

В одном варианте осуществления изобретения соль по изобретению является единственным активным фармацевтическим ингредиентом, присутствующим в дозированной форме. В другом варианте осуществления изобретения соль по изобретению (или фармацевтически приемлемая соль или сольват) присутствует в лекарственной форме вместе с одним или несколькими другими активными фармацевтическими ингредиентами или может вводиться как часть комбинированной терапии с одним или несколькими другими активными фармацевтическими ингредиентами.

В конкретных вариантах осуществления изобретения способ включает введение фармацевтической дозированной формы соли по изобретению, включая все варианты ее

осуществления и их особенности, где указанная соль представлена в виде частиц, имеющих распределение частиц по размерам, определяемое  $D_{90}$ , менее чем около 10 мкм (например, при измерении с помощью лазерной дифракции). Размеры частиц обычно уменьшают путем измельчения более крупных частиц данного вещества.

Термин «измельчение» (который может использоваться взаимозаменяемо с другими терминами в данной области техники, такими как «уменьшение размера», «дробление», «помол» и «растирание в порошок»), используемый в настоящем документе, относится к процессу воздействия на твердый образец (например, гранулы) механической энергией для уменьшения размера частиц твердого образца. Например, крупные частицы могут быть разбиты на более мелкие, так что средний размер частиц будет уменьшен до требуемых параметров.

Измельчение считается «нисходящим» подходом к производству мелких частиц. Например, твердое лекарственное вещество можно разрезать острыми лезвиями (например, куттерной мельницей), ударять молотками, подвергать гомогенизации под высоким давлением или дробить или сжимать путем приложения давления (например, вальцовой мельницей или пестиком и ступкой). Поскольку обычно сообщается ограниченное количество энергии, частицы, полученные такими способами, остаются относительно крупными. Технологические достижения в области оборудования по измельчению позволили производить сверхмелкие частицы лекарств размером до микронных (то есть диапазон единиц измерения в мкм) или даже субмикронных (например, диапазон единиц измерения в нм) размеров.

Некоторые процессы измельчения можно охарактеризовать как процессы сухого измельчения. Такие процессы предпочтительны для обработки солей по изобретению.

«Сухое измельчение» относится к процессу, при котором лекарственное средство измельчается в сухом состоянии, то есть в отсутствие жидкой среды (например, при практическом отсутствии воды). В сухом состоянии лекарство можно измельчать отдельно или в присутствии одного или нескольких других компонентов, таких как фармацевтически приемлемые эксципиенты. Другие абразивные материалы, такие как соли, могут присутствовать в процессе измельчения, чтобы способствовать уменьшению размера частиц. Механическая энергия, передаваемая сухим помолем, способствует взаимодействию между частицами лекарства (и, возможно, другими присутствующими веществами) посредством сил Ван-дер-Ваальса или водородных связей.

Обзор процессов измельчения фармацевтических продуктов можно найти, например, в работе Loh et al., *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10 (2015), 255-274. Эксципиенты, подходящие для включения в частицы лекарственного средства, известны в данной области, например как описано Peltonen et al., *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, ed. Thakur and Thakur, Wiley, volume 4, chapter 3, 67-87, и Nekkanti et al, *Drug Nanoparticles - An Overview, The Delivery of Nanoparticles*, IntechOpen. Содержание этих документов включено посредством ссылки.

Стабилизаторы, такие как полимеры и поверхностно-активные вещества, часто используются в процессах измельчения, чтобы увеличить отталкивание между частицами и подавить агрегацию. Во время микронизации может происходить агрегация тонкоизмельченных частиц, что в конечном итоге может замедлить процесс растворения и повлиять на биодоступность. Было обнаружено, что увеличение системного воздействия 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида происходит после введения сухой молотой соли активного ингредиента даже без добавления стабилизаторов. Таким образом, в одном варианте осуществления фармацевтическая композиция не содержит никаких стабилизаторов.

Измельчение уменьшает средний размер частиц, содержащих натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида. Степень и эффективность измельчения можно определить путем измерения распределения размера частиц указанных частиц до и после процесса измельчения любым подходящим способом. Термин «распределение частиц по размерам» относится к относительному количеству частиц, присутствующих в зависимости от размера в твердом образце, таком как порошок, гранулированный материал или частицы, диспергированные в жидкости.

Распределение размера частиц твердого образца может быть измерено с использованием методик, хорошо известных в данной области техники. Например, распределение частиц твердого образца по размерам может быть измерено с помощью лазерной дифракции, динамического светорассеяния, анализа изображений (например, динамического анализа изображений), ситового анализа, анализа с отмытием воздуха, подсчета электросопротивления, седиментации, лазерного затемнения и акустической (например, затухания ультразвука) спектроскопии. Конкретными способами, которые можно упомянуть для измерения распределения размера частиц соли по изобретению, являются динамическое светорассеяние и лазерная дифракция.

Распределение частиц по размерам также может быть определено на основе результатов ситового анализа. Ситовой анализ представляет информацию о размере частиц в виде S-кривой совокупной массы, оставшейся на каждом сите, в зависимости от размера ячеек сита. Наиболее часто используемыми показателями при описании распределения частиц по размерам являются значения D (например, D10, D50 и D90, которые являются точками пересечения для 10%, 50% и 90% совокупной массы соответственно). Распределение частиц по размерам согласно настоящему изобретению предпочтительно определяется с использованием одного или нескольких таких значений. Значения D по существу представляют собой диаметр сферы, которая делит массу образца на определенный процент, когда частицы расположены в порядке возрастания массы. Например, значение D10 - это диаметр, при котором 10% массы образца составляют частицы с диаметром меньше этого значения. Значение D50 представляет собой диаметр частицы, которой 50% массы образца меньше, а 50% массы образца больше.

В одном варианте осуществления изобретения частицы, содержащие соль по изобретению, могут иметь распределение частиц по размерам, определяемое D90, менее

чем около 10 мкм (например, от около 5 мкм до около 10 мкм) (например, при измерении с помощью лазерной дифракции). Распределение частиц по размерам альтернативно может быть определено D90 менее чем около 8 мкм (например, от около 5 мкм до около 8 мкм). В дополнительном варианте осуществления частицы, состоящие из соли по изобретению, могут иметь распределение частиц по размерам, определяемое D50, менее чем около 6 мкм (например, от около 0,5 мкм до около 6 мкм). В еще одном варианте осуществления распределение по размеру частиц, состоящих из соли по изобретению, может дополнительно определяться D10 менее чем около 2 мкм (например, от около 0,2 мкм до около 2 мкм).

Упомянутые выше параметры распределения частиц по размерам могут быть применимы по отдельности или в комбинации. Например, в конкретных вариантах осуществления дозированная форма включает частицы, содержащие соль по изобретению, причем указанные частицы имеют распределение по размерам, определяемое D90 менее чем около 10 мкм и D50 менее чем около 6 мкм. Кроме того, указанные частицы могут иметь распределение частиц по размерам, определяемое D90 менее чем 9 мкм; D50 менее чем 6 мкм или менее чем 5 мкм; и D10 менее чем 2 мкм или менее чем 1,5 мкм.

Распределение размера частиц, содержащих соль по изобретению, может быть измерено с помощью лазерной дифракции с использованием, например, имеющегося в продаже анализатора размера частиц, такого как Malvern Instrument, Mastersizer 3000.

Настоящее изобретение также включает фармацевтическую дозированную форму, содержащую частицы, содержащие соль по изобретению, с любым из определенных в настоящем документе распределений размеров частиц, независимо от способа получения частиц.

Предпочтительно фармацевтическая дозированная форма содержит частицы соли по изобретению с любым из описанных в настоящем документе конкретных распределений частиц по размерам, при этом частицы получают способом, который включает измельчение указанной соли.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что фармацевтические дозированные формы, описанные в настоящем документе, могут действовать системно, и поэтому их можно вводить соответствующим образом с использованием подходящих способов, известных специалистам в данной области. Фармацевтическая дозированная форма, описанная в настоящем документе, обычно будет вводиться перорально, то есть в виде пероральной фармацевтической дозированной формы. Таким образом, во втором аспекте изобретения предлагается пероральная фармацевтическая дозированная форма, содержащая от около 200 до около 1000 мг натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

В конкретных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая дозированная форма, указанная в первом и втором аспектах изобретения, может содержать, например, от около 200 мг до около 800 мг, от около 200 мг до около 600 мг или от около 200 мг до около 400 мг) соли по изобретению. Предпочтительно, фармацевтическая

дозированная форма содержит от около 200 до около 400 мг натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

Дозированные формы, предназначенные для перорального введения, могут дополнительно содержать энтеросолюбильное покрытие для предотвращения или сведения к минимуму растворения или распада в желудочной среде. Таким образом, пероральные препараты (например, капсулы или таблетки), покрытые энтеросолюбильным покрытием, могут обеспечивать целенаправленное высвобождение соли по изобретению в тонком кишечнике. Например, энтеросолюбильное покрытие может присутствовать на поверхности препарата (например, на поверхности таблетки или капсулы), или каждая из частиц, содержащих соль по изобретению, может быть покрыта энтеросолюбильным покрытием. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления фармацевтическая дозированная форма, используемая в способе по изобретению, дополнительно содержит энтеросолюбильное покрытие.

Может быть желательным свести к минимуму растворение или дезинтеграцию пероральной дозированной формы (например, капсулы или таблетки и тому подобное) в желудочной среде и/или обеспечить направленное высвобождение активного ингредиента в тонком кишечнике. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления изобретения энтеросолюбильное покрытие присутствует на фармацевтической дозированной форме по способу по изобретению. Например, указанное покрытие может быть выполнено в виде внешнего слоя на дозированной форме.

Альтернативно, частицы, содержащие соль по изобретению, могут быть индивидуально покрыты энтеросолюбильным покрытием, и указанные частицы с покрытием могут быть приготовлены в виде фармацевтической дозированной формы. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая дозированная форма включает частицы, содержащие соль по изобретению, и каждая частица покрыта энтеросолюбильным покрытием.

Термин «энтеросолюбильное покрытие» относится к веществу (например, полимеру), которое включено в пероральное лекарство (например, нанесено на поверхность таблетки, капсулы, частиц или пеллет) и которое ингибирует растворение или дезинтеграцию лекарства в желудочная среда. Энтеросолюбильные покрытия обычно стабильны при очень кислом рН желудка, но быстро разрушаются при относительно щелочном рН тонкого кишечника. Следовательно, энтеросолюбильные покрытия предотвращают высвобождение активного ингредиента лекарства до тех пор, пока оно не достигнет тонкой кишки.

В настоящем изобретении может быть использовано любое энтеросолюбильное покрытие, известное специалисту в данной области техники. Конкретные энтеросолюбильные материалы покрытия, которые могут быть упомянуты, включают те, которые содержат пчелиный воск, шеллак, полимерную смолу на основе алкилцеллюлозы (например, полимеры этилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозу или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы) или акриловую полимерную смолу (например,

сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата, этоксиэтилметакрилаты, цианоэтилметакрилат, сополимеры метакрилата, сополимер метакриловой кислоты, сополимер аминоалкилметакрилата, поли(акриловая кислота), поли(метакриловая кислота), сополимер метакриловой кислоты и алкиламида, поли(метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту) (ангидрид), полиметакрилат, сополимер метилметакрилата, сополимер поли(метилметакрилата), полиакриламид, ангидрид поли(метакриловой кислоты) и сополимеры глицидилметакрилата), фталат ацетата целлюлозы и фталат поливинилацетата.

Фармацевтические дозированные формы, указанные в первом и втором аспектах изобретения, могут быть представлены в форме таблетки или, в частности, капсулы. Например, могут быть изготовлены капсулы, такие как мягкие желатиновые капсулы, содержащие соль по изобретению отдельно или вместе с подходящим носителем, например, растительное масло, жир и т. д. Точно так же твердые желатиновые капсулы могут содержать соль по изобретению отдельно или в сочетании с твердыми порошкообразными ингредиентами, такими как дисахарид (например, лактоза или сахароза), спиртовой сахар (например, сорбит или маннит), растительный крахмал (например, картофельный крахмал или кукурузный крахмал), полисахарид (например, амилопектин или производные целлюлозы) или желирующий агент (например, желатин).

Фармацевтические дозированные формы, описанные в настоящем документе, могут быть приготовлены в соответствии со стандартной и/или общепринятой фармацевтической практикой. Фармацевтические дозированные формы по первому и второму аспектам изобретения обычно представляют собой смесь, включающую соль по изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов могут быть выбраны с должным учетом предполагаемого пути введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Такие фармацевтически приемлемые эксципиенты предпочтительно химически инертны по отношению к активному соединению и предпочтительно не обладают вредными побочными эффектами или токсичностью в условиях применения. Подходящие фармацевтические составы можно найти, например, в обзоре Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995). Краткий обзор способов доставки лекарственных средств также можно найти, например, в работе Langer, Science 249, 1527 (1990).

Таким образом, в соответствии с конкретными вариантами осуществления изобретения фармацевтические дозированные формы, указанные в первом и втором аспектах изобретения, дополнительно содержат по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В частности, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент может представлять собой смазывающее вещество, связующее вещество, наполнитель, поверхностно-активное вещество, разбавитель, антиадгезив, покрывающее вещество, ароматизатор, краситель, скользящее вещество, консервант,

подсластитель, разрыхлитель, адсорбент, буферный агент, антиоксидант, хелатирующий агент, усилитель растворения, замедлитель растворения или смачивающий агент.

Конкретные фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые могут быть упомянуты, включают маннит, ПВП (поливинилпирролидон) К30, лактозу, сахарозу, сорбит, крахмал, амилопектин, производные целлюлозы, желатин или другие подходящие ингредиенты, а также разрыхлители и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, Na-докузат, стеарат магния, стеарат кальция, стеарилфумарат натрия и полиэтиленгликолевые воски. При изготовлении фармацевтической дозированной формы соли по изобретению для перорального введения частицы, содержащие соль по изобретению (предпочтительно измельченные), могут быть смешаны вместе или по отдельности с маннитом, ПВП (поливинилпирролидон) К30 и лаурилсульфатом натрия.

При изготовлении фармацевтической дозированной формы для применения в способе по изобретению соль по изобретению можно смешивать либо вместе, либо по отдельности с одним или несколькими фармацевтическими наполнителями (включая основные наполнители), перечисленными выше.

Смеси соли по изобретению и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов могут быть переработаны в таблетки или гранулы или спрессованы в таблетки. Таким образом, фармацевтическая дозированная форма, используемая в способе по изобретению, может представлять собой таблетку, мини-таблетки, брикеты, шарики, частицы, гранулы или порошок для перорального введения.

#### Применение в медицине

Дозоэффективные способы активации АМРК и фармацевтические дозированные формы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в медицине. 4-Хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид является известным активатором АМРК, и известно, что активация АМРК полезна при лечении различных заболеваний, как описано в международных патентных заявках №№ WO 2011/004162 и WO 2020/095010.

Таким образом, в соответствии с третьим аспектом изобретения предложено применение пероральной фармацевтической дозированной формы в соответствии со вторым аспектом изобретения при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства путем активации АМРК, где субъекту-человеку вводят от около 200 до около 1000 мг/день натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

Аналогичным образом, способ активации АМРК согласно первому аспекту изобретения может применяться для лечения заболевания или расстройства, улучшение состояния которого достигается за счет активации АМРК у субъекта-человека.

Под «активацией АМРК» в данном случае подразумевается, что устойчивый уровень фосфорилирования фрагмента Thr-172 субъединицы АМРК- $\alpha$  (АМРК-альфа) увеличивается по сравнению со стабильным уровнем фосфорилирования в отсутствие соединения формулы I. В качестве альтернативы или в дополнение имеется в виду, что

существует более высокий устойчивый уровень фосфорилирования любых других белков ниже АМРК, таких как ацетил-КоА-карбоксилаза (АСС).

Специалистам в данной области известно, что заболевания или расстройства, которые лечат путем активации АМРК, включают сердечно-сосудистые заболевания (такие как сердечная недостаточность, например, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса), диабетическое заболевание почек, диабет (такой как диабет 2 типа), резистентность к инсулину, неалкогольные жировые болезни печени, неалкогольный стеатогепатит, боль, опиоидную зависимость, ожирение, рак, воспаление (включая хронические воспалительные заболевания), аутоиммунные заболевания, остеопороз и кишечные заболевания. Другие заболевания или состояния, которые могут быть улучшены путем активации АМРК, включают гиперинсулинемию и связанные с ней состояния, состояние/расстройство, в котором играет роль фиброз, сексуальную дисфункцию и нейродегенеративные заболевания.

Термин «диабет» (то есть сахарный диабет) будет пониматься специалистами в данной области как относящийся как к диабету 1 типа (инсулинозависимый), так и к диабету 2 типа (инсулиннезависимый), оба из которых связаны с нарушением гомеостаза глюкозы. Способ по изобретению особенно подходит для лечения диабета, то есть диабета 1 типа и/или диабета 2 типа, особенно диабета 2 типа, как подробно описано в международной патентной заявке № WO 2020/095010.

Помимо возможности использования при лечении диабета, способ по изобретению также пригоден для лечения диабетического заболевания почек (то есть диабетической нефропатии). «Диабетическая болезнь почек» относится к повреждению почек, вызванному диабетом, и является серьезным осложнением диабета 1-го и 2-го типа. Диабетическое заболевание почек влияет на способность почек удалять продукты жизнедеятельности из крови и выводить их с мочой, что может привести к почечной недостаточности.

Способ по изобретению также подходит для лечения хронического заболевания почек, включая хроническое заболевание почек при отсутствии диабета 2 типа. Хроническая болезнь почек представляет собой состояние, характеризующееся постепенной потерей функции почек с течением времени. Хроническая болезнь почек обычно возникает в результате одного или нескольких других заболеваний или состояний, влияющих на почки, таких как высокое кровяное давление, диабет, высокий уровень холестерина, почечные инфекции, гломерулонефрит, поликистозная болезнь почек, обструкция мочевыводящих путей, блокировка потока мочи и длительного приема лекарств.

Термин «гиперинсулинемия или связанное с ним состояние» будет пониматься специалистами в данной области как включающий гиперинсулинемию, диабет 2 типа, непереносимость глюкозы, резистентность к инсулину, метаболический синдром, дислипидемию, гиперинсулинизм в детстве, гиперхолестеринемию, высокое кровяное давление, ожирение, жировую дистрофию, заболевания печени, диабетическую нефропатию, диабетическую невропатию, диабетическую ретинопатию, сердечно-

сосудистые заболевания, атеросклероз, цереброваскулярные состояния, такие как инсульт, системная красная волчанка, нейродегенеративные заболевания, такие как Болезнь Альцгеймера и синдром поликистозных яичников. Другие болезненные состояния включают прогрессирующее заболевание почек, такое как хроническая почечная недостаточность.

Способ по изобретению также подходит для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сердечная недостаточность, при этом указанное сердечно-сосудистое заболевание не связано с гиперинсулинемией. Подобным образом, способ изобретения также пригоден для лечения ожирения, не связанного с гиперинсулинемией. Во избежание сомнений лечение ожирения и/или сердечно-сосудистых заболеваний (таких как сердечная недостаточность), при котором активация АМРК может быть полезной, включено в объем изобретения. В частности, заболевание или расстройство представляет собой сердечную недостаточность, предпочтительно, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (то есть HFpEF).

Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин «рак» включает одно или несколько заболеваний из класса нарушений, характеризующихся неконтролируемым делением клеток и способностью этих клеток проникать в другие ткани либо путем прямого роста в соседние ткани в результате инвазии, пролиферации или имплантации в отдаленные участки путем метастазирования. Под «пролиферацией» авторы изобретения подразумевают увеличение количества и/или размера раковых клеток. Под «метастазированием» авторы изобретения подразумевают перемещение или миграцию (например, инвазивность) раковых клеток из участка первичной опухоли в организме субъекта в одну или несколько других областей в организме субъекта (где клетки затем могут образовывать вторичные опухоли).

Таким образом, способ изобретения подходит для лечения любого типа рака, включая все опухоли (несолидные и, предпочтительно, солидные опухоли, такие как карцинома, аденома, аденокарцинома, рак крови, независимо от органа). Например, раковые клетки могут быть выбраны из группы, включающей раковые клетки молочной железы, желчных протоков, головного мозга, толстой кишки, желудка, репродуктивных органов, щитовидной железы, кроветворной системы, легких и дыхательных путей, кожи, желчного пузыря, печени, носоглотки, нервов, клеток, почек, предстательной железы, лимфатических узлов и желудочно-кишечного тракта. Предпочтительно рак выбирают из группы, включающей рак толстой кишки (включая колоректальные аденомы), рак молочной железы (например, постменопаузальный рак молочной железы), рак эндометрия, рак кроветворной системы (например, лейкомию, лимфому и т. д.), рак щитовидной железы, рак почки, аденокарцинома пищевода, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак печени и рак шейки матки. Более предпочтительно рак выбран из группы, включающей рак толстой кишки, предстательной железы и, в частности, рак молочной железы. Если рак представляет собой несолидную опухоль, это предпочтительно опухоль кроветворения, такая как лейкоз (например, острый

миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CMML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). Предпочтительно, раковые клетки представляют собой клетки рака молочной железы.

Состояние/расстройство, при котором играет роль фиброз, включает (но этим не ограничивается) заживление рубцов, келоиды, склеродермию, легочный фиброз (включая идиопатический легочный фиброз), нефрогенный системный фиброз и сердечно-сосудистый фиброз (включая эндомиокардиальный фиброз), системный склероз, цирроз печени, дегенерацию желтого пятна глаза, ретиальную и витреальную ретинопатию, болезнь Крона/воспалительное заболевание кишечника, образование послеоперационной рубцовой ткани, фиброз, вызванный облучением и химиотерапией, и сердечно-сосудистый фиброз.

Способ по изобретению также подходит для лечения сексуальной дисфункции (например, лечения эректильной дисфункции). Способ по изобретению также может быть пригоден для лечения воспаления.

Нейродегенеративные заболевания, которые могут быть упомянуты, включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, полиглутаминовые расстройства, такие как спинальная и бульбарная мышечная атрофия (SBMA), дентаторубральная и паллидолуизианская атрофия (DRPLA) и ряд спиноцеребеллярных атаксий (SCA).

Способ по изобретению подходит для лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) определяется избыточным накоплением жира в форме триглицеридов (стеатоз) в печени (гистологически определяется как накопление более 5% гепатоцитов). Это наиболее распространенное заболевание печени в развитых странах (например, от него страдают около 30% взрослого населения США), и у большинства пациентов оно протекает бессимптомно. Если не лечить, состояние может постепенно ухудшаться и в конечном итоге может привести к циррозу печени. НАЖБП особенно распространена у пациентов с ожирением, около 80% из которых предположительно страдают этим заболеванием.

НАЖБП может быть диагностирована, если употребление алкоголя пациентом не считается основным причинным фактором. Типичным порогом для диагностики жировой болезни печени как «не связанной с алкоголем» является ежедневное потребление менее 20 г для женщин и менее 30 г для мужчин.

Конкретные заболевания или состояния, связанные с НАЖБП, включают метаболические состояния, такие как диабет, гипертония, ожирение, дислипидемия, абеталипопротеинемия, болезни накопления гликогена, болезнь Вебера-Кристиана, острая жировая дистрофия печени при беременности и липодистрофия. Другие неалкогольные факторы, связанные с ожирением печени, включают недоедание, полное парентеральное питание, сильную потерю веса, синдром возобновления питания, тощеподвздошное шунтирование, шунтирование желудка, синдром поликистозных яичников и дивертикулез.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является наиболее агрессивной формой НАЖБП и представляет собой состояние, при котором чрезмерное накопление жира (стеатоз) сопровождается воспалением печени. В запущенных случаях НАСГ может привести к развитию рубцовой ткани в печени (фиброзу) и, в конечном итоге, к циррозу. Как описано выше, было обнаружено, что соединения, которые активируют АМРК, полезны при лечении НАЖБП и воспаления. Из этого следует, что способ по изобретению также полезен при лечении НАСГ. Следовательно, в дополнительном варианте осуществления лечение представляет собой лечение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Было показано, что соединения-активаторы АМРК (такие как 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид (то есть соединение формулы I)) способны снимать боль (Das V, et al. Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-5. doi:10.1136/rapm-2019-100839 и Das V, et al. Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-6. doi:10.1136/rapm-2019-100651), и такие соединения могут рассматриваться как анальгетики. Из этого следует, что, поскольку способ по изобретению увеличивает биодоступность известного соединения-активатора АМРК, способы по изобретению могут быть пригодны для лечения боли. В частности, способы по изобретению могут быть пригодны для лечения пациентов с сильной болью, хронической болью или полезны при лечении боли после операции.

Терапия на основе опиоидов, такая как опиоидные анальгетики, используется для лечения тяжелой, хронической онкологической боли, острой боли (например, во время восстановления после операции и прорывной боли), и их использование увеличивается при лечении хронической незлокачественной боли. Однако более широкое использование опиоидной терапии для лечения боли привело к увеличению опиоидной зависимости (например, опиоидной зависимости). Путем предоставления известного активатора АМРК способы по изобретению можно использовать для лечения боли вместо терапии на основе опиоидов, как это известно специалистам в данной области. Соответственно, способ по изобретению подходит для лечения опиоидной зависимости.

Конкретные аутоиммунные заболевания, известные специалистам в данной области, включают болезнь Крона/воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку и диабет 1 типа.

Особо следует упомянуть кишечные заболевания, включая болезнь Крона/воспалительное заболевание кишечника и рак желудочно-кишечного тракта.

Специалист в данной области техники поймет, что ссылки на «лечение» конкретного состояния (или, аналогично, на «лечение» этого состояния) будут иметь свое обычное значение в области медицины. В частности, термины могут относиться к достижению снижения тяжести и/или частоты возникновения одного или более клинических симптомов, связанных с состоянием, по оценке врача, посещающего субъекта, имеющего или предрасположенного к таким симптомам. Специалисту в данной области техники будет понятно, что такое лечение будет проводиться субъекту, нуждающемуся в этом. Потребность субъекта в таком лечении может быть оценена специалистами в данной

области с использованием обычных методов. В контексте настоящего изобретения «субъект, нуждающийся» в способе изобретения, включает субъекта, страдающего расстройством или состоянием, улучшение которого достигается за счет активации АМРК. Используемые в настоящем документе термины «заболевание» и «расстройство» (и, аналогичным образом, термины «состояние», «заболевание», «медицинская проблема» и тому подобное) могут использоваться взаимозаменяемо.

Не желая быть связанными теорией, считается, что введение субъекту-человеку уменьшенной дозы 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид все еще может давать клинически полезную концентрацию 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в системном кровообращении, когда активный ингредиент вводят в форме натриевой соли этого соединения. Было показано, что повторное введение соли по изобретению в количестве от 200 до 1000 мг/день приводит к повышению концентрации 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, что примерно в пять раз превышает концентрацию, полученную при повторном введении того же количества 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в виде свободного основания.

#### Комбинированная терапия

Специалисту в данной области техники будет понятно, что способ по изобретению может включать (т.е. сочетаться) дополнительное лечение (лечения) того же состояния.

В частности, при лечении заболевания или нарушения, которое облегчается активацией АМРК, соль по изобретению можно вводить в сочетании с одним или несколькими другими (т.е. другими) терапевтическими агентами, которые применимы при лечении этого заболевания или нарушения.

Такое комбинированное лечение может включать введение субъекту соли по изобретению в сочетании (то есть последовательно или одновременно) с другим терапевтическим средством в одном и том же составе или, предпочтительно, в отдельном составе. Под «введением в сочетании с» (и аналогично «введенный в сочетании с») подразумевается, что соответствующие активные ингредиенты вводятся последовательно или одновременно как часть медицинского вмешательства, направленного на лечение соответствующего состояния. Под одновременностью подразумевается, что соль по изобретению и другое терапевтическое средство вводят вместе друг с другом, либо в виде одной фармацевтической дозированной формы, содержащей оба активных ингредиента, либо в виде отдельных дозированных форм, вводимых одновременно.

В отношении настоящего изобретения термин «введение в сочетании с» (и аналогичным образом «введенный в сочетании с») включает в себя то, что соль по изобретению и другое терапевтическое средство вводят либо вместе, либо достаточно близко по времени, для обеспечения более выраженного благоприятного эффекта для пациента в течение курса лечения соответствующего состояния, чем если бы любой агент вводили отдельно в отсутствие другого компонента в течение того же курса лечения. Определение того, обеспечивает ли комбинация больший благоприятный эффект в

отношении и в течение лечения конкретного состояния, будет зависеть от состояния, подлежащего лечению, но может быть достигнуто специалистом в данной области обычным способом.

Кроме того, в контексте настоящего изобретения термин «в сочетании с» включает в себя то, что один или другой из двух активных ингредиентов можно вводить (необязательно повторно) до, после и/или одновременно с введением другого. При использовании в данном контексте термины «вводить одновременно» и «вводить одновременно с» включают случаи, когда отдельные дозы соли по изобретению и другое терапевтическое средство вводят в течение 6 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа, 45 минут, 30 минут, 20 минут или 10 минут друг от друга.

Другие терапевтические агенты, применимые для лечения заболевания или нарушения, которое облегчается активацией АМПК (например, сердечной недостаточности, диабетической болезни почек, диабета и тому подобное, описанные в настоящем документе), хорошо известны специалистам в данной области. Предпочтительно, другим терапевтическим агентом будет ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, так что комбинация может быть полезна для лечения таких заболеваний, как диабет 2 типа. В другом варианте осуществления способ изобретения включает последовательное или одновременное введение натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида и ингибитора SGLT2.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 представляет собой вещество или агент, который вызывает снижение одной или нескольких функций натрий-глюкозного транспортного белка 2, а под «снижением функций натрий-глюкозного транспортного белка 2» авторы изобретения подразумевают прекращение одной или нескольких функций натрий-глюкозного транспортного белка 2 или снижение скорости конкретной функции. Конкретной функцией, которая может быть полностью или частично ингибирована, является способность натрий-глюкозного транспортного белка 2 действовать как переносчик глюкозы.

В конкретных вариантах осуществления ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 представляет собой глифлозин. Глифлозины представляют собой известный класс низкомолекулярных ингибиторов натрий-глюкозного транспортного белка 2. Hawley et al. (*Diabetes*, 2016, 65, 2784-2794) и Villani et al. (*Molecular Metabolism*, 2016, 5, 1048-1056) недавно обсудили возможные механизмы действия некоторых глифлозинов. Конкретные глифлозины, которые могут быть упомянуты, включают дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозин (такой как серглифлозин этабонат), ремоглифлозин (такой как ремоглифлозин этабонат), эртуглифлозин и сотаглифлозин. В дополнительных конкретных вариантах осуществления ингибитор транспортного белка 2 натрий-глюкоза представляет собой дапаглифлозин.

В конкретных вариантах осуществления ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 представляет собой фармацевтически приемлемую соль глифлозина. Например, дополнительным активным ингредиентом может быть фармацевтически приемлемая соль дапаглифлозина, канаглифлозина, эмпаглифлозина, ипраглифлозина, тофоглифлозина, серглифлозина (такого как этабонат серглифлозина), ремоглифлозина (такого как этабонат ремоглифлозина), эртуглифлозина или сотаглифлозина.

В дополнительных вариантах осуществления ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 представляет собой сольват глифлозина. Например, дополнительным активным ингредиентом может быть сольват дапаглифлозина, канаглифлозина, эмпаглифлозина, ипраглифлозина, тофоглифлозина, серглифлозина (такого как серглифлозин этабонат), ремоглифлозина (такого как ремоглифлозин этабонат), эртуглифлозина или сотаглифлозина.

В еще одном варианте осуществления ингибитор натрий-глюкозного транспортного белка 2 представляет собой пролекарство глифлозина. Например, дополнительным активным ингредиентом может быть пролекарство дапаглифлозина, канаглифлозина, эмпаглифлозина, ипраглифлозина, тофоглифлозина, серглифлозина (такого как серглифлозин этабонат), ремоглифлозина (такого как ремоглифлозин этабонат), эртуглифлозина или сотаглифлозина.

Способы по изобретению (и пероральные дозированные формы, используемые в таких способах), описанные в настоящем документе, также могут иметь то преимущество, что дозоэффективные способы с использованием соли по изобретению могут быть более эффективными, менее токсичными, более длительно действующими, более эффективным, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокую биодоступность при пероральном приеме и/или более низкий клиренс), чем другие виды терапии, известные в предшествующем уровне техники, независимо от того, применяются ли они по вышеуказанным показаниям или иным образом. В частности, способы по изобретению могут иметь то преимущество, что они более эффективны и/или проявляют выгодные свойства *in vivo*, такие как меньшее количество побочных эффектов в результате дозоэффективных характеристик соли по изобретению.

### **Фигуры**

Следующие чертежи представлены для иллюстрации различных аспектов концепции настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, если в настоящем документе не указано иное.

На фигуре 1 показаны сравнительные результаты пероральных фармакокинетических исследований (день 1 и день 18) с использованием доз 200, 400 и 800 мг соли по изобретению.

На фигуре 2 показаны сравнительные результаты пероральных фармакокинетических исследований (дни 16-19 и 25) с использованием доз 200, 400 и 800 мг соли по изобретению.

На фигуре 3 показаны сравнительные результаты пероральных фармакокинетических исследований (день 21) с использованием доз 212,12 и 424,24 мг соли по изобретению. Эти дозы соответствуют 200 мг и 400 мг, соответственно, 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

### Примеры

#### Сокращения

$AUC_{0-24}$ : Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в диапазоне от нулевого времени до 24-го дня

$AUC_{last}$ : Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в диапазоне от нулевого времени до последней измеряемой концентрации

$AUC_{ss}$ : площадь под устойчивым состоянием кривой зависимости концентрации в плазме от времени

$AUC_t$ : Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в диапазоне от нулевого времени до времени t

$AUC_{tau}$ : Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение интервала дозирования ( $\tau$ );  $\tau=tau$

$C_{max}$ : Пиковая концентрация в плазме

$C_{trough}$ : Минимальная концентрация в плазме

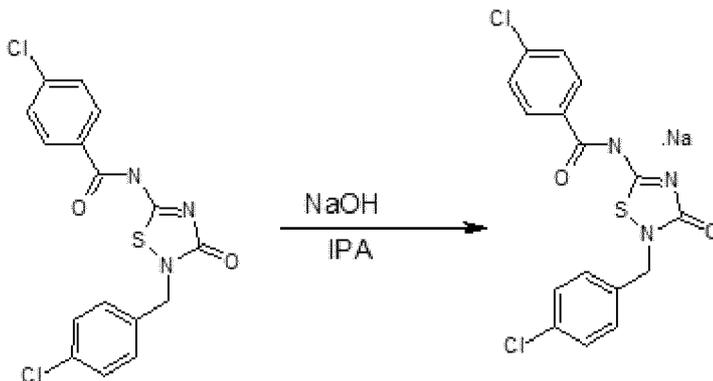
ИМР: Исследуемый лекарственный препарат

$T_{max}$ : Время достижения максимальной концентрации в плазме

Настоящее изобретение описано далее со ссылкой на следующие примеры, которые не предназначены для ограничения объема изобретения.

### Пример 1 - Получение натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида

Схема:



Способ:

К суспензии 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида (100 г, 0,2629 моль) в изопропанол (1,0 л) медленно добавляли раствор гидроксида натрия (11,56 г, 0,2891 моль) в воде (100 мл) при температуре  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ . Массу перемешивали 3 ч при температуре  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  и охлаждали до температуры  $5 \pm 5^\circ\text{C}$ . Массу перемешивали в течение 3 ч при температуре  $5 \pm 5^\circ\text{C}$  и фильтровали, собирая твердые вещества. Твердые вещества промывали изопропанолом (300 мл) и сушили в течение 8 ч

при пониженном давлении при температуре  $35\pm 5^\circ\text{C}$ . Высушенные твердые вещества дважды микронизировали с использованием воздушно-струйной мельницы с первичным давлением  $4,0 \text{ кг/см}^2$ , вторичным давлением  $7,0 \text{ кг/см}^2$  и шнековым питателем со скоростью 8 об/мин с выделением желаемой натриевой соли в виде белого твердого вещества (50 г, 48%).

Повторный сухой помол с использованием струйной мельницы в атмосфере аргона при первичном давлении до  $4,0 \text{ кг/см}^2$  и вторичном давлении до  $7,0 \text{ кг/см}^2$  позволил получить гранулометрический состав со значением  $D_{10}$  0,3 мкм, значением  $D_{50}$  1,9 мкм и значением  $D_{90}$  7,1 мкм (по данным лазерной дифракции (Malvern Instrument, Mastersizer 3000)).

### **Пример 2 - Фармакокинетические исследования на людях**

Исследуемый продукт, использованный в примере 2, представлял собой натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида. Это вещество далее упоминается как «исследуемый продукт» и подобным образом. Исследуемый продукт, использованный в исследовании, был синтезирован и очищен компанией Anthem Bioscience Pvt. Ltd. (Bangalore, India). Лекарственный препарат, содержащий исследуемый продукт, был произведен компанией RISE (Södertälje, Sweden) для компании Betagenon AB (Umeå, Sweden).

#### Способы

##### *Дизайн клинического исследования.*

Было проведено открытое рандомизированное исследование в параллельных группах здоровых добровольцев (далее именуемых субъектами) для оценки воздействия 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида после однократного и многократного введения 3 доз натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида и для оценки комбинации с дапаглифлозином в устойчивом состоянии.

Основные критерии включения: здоровые мужчины и здоровые женщины, не способные к деторождению, в возрасте 18-65 лет с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 18,0$  и  $\leq 30,0 \text{ кг/м}^2$ .

Основные критерии исключения: субъекты с историей любого клинически значимого заболевания или расстройства, которые, по мнению исследователя, могут либо подвергнуть субъекта риску, либо повлиять на результаты или способность субъекта участвовать в исследовании.

##### *Соединение для клинических исследований*

Надлежащая производственная практика (GMP): Партию исследуемого продукта массой 1 кг получали в соответствии со способом, аналогичным описанному в примере 1. Соединение было представлено в виде кристаллического порошка от белого до почти белого цвета с  $D_{90} < 8$  мкм, как определялось с помощью лазерной дифракции (Malvern Instrument, Mastersizer 3000).

Для исследования энтеросолюбильные капсулы Vcaps размера 0 были индивидуально заполнены 200 мг измельченного исследуемого продукта вместе с 2 мг докузата натрия, 125 мг маннита и 6,5 мг лаурилсульфата натрия.

Были предоставлены коммерчески доступные пероральные таблетки дапаглифлозина по 10 мг.

#### *Клиническая методология*

Двадцать четыре (24) субъекта были рандомизированы (1:1:1) для лечения с помощью либо 200 мг (1 капсула по 200 мг), 400 мг (2 капсулы по 200 мг), либо 800 мг (4 капсулы по 200 мг) исследуемого продукта.

Скрининговый визит (визит 1) был проведен в течение 28 дней до рандомизации и начала введения IMP. Субъекты находились в исследовательской клинике с вечера накануне дня 1 (визит 2; день -1). Субъекты были рандомизированы в День 1 и распределены в одну из трех групп с параллельными дозами IMP: 200, 400 или 800 мг один раз в день (1:1:1).

Были проведены оценки безопасности до введения дозы, а также оценки фармакокинетики до и после введения дозы. Субъекты покинули клинику после оценки последнего ФК-образца в день 1 и вернулись для 24-часового образца ФК и дозирования на день 2 (визит 3). дома с 3-го по 15-й день. В день 8 (визит 4) проводится визит по телефону для проверки соблюдения режима лечения, статуса АЕ и использование сопутствующих лекарств будет проводиться в день 8 (визит 4).

Субъекты возвращались в клинику в дни 16 и 17 (посещения 5 и 6) для отбора проб ФК и оценки АЕ. Визит 6 продолжался вечером дня 17, когда субъекты находились в клинике до дня 18. В день 18 проводили оценку фармакокинетики и безопасности до и после введения дозы. Субъекты покинули клинику после последней пробы ФК в день 18 и вернулись для 24-часовой пробы ФК и дозирования в день 19 (визит 7).

В день 19 (визит 7) субъекты начинали совместное введение исследуемого продукта и дапаглифлозина (Forxiga) по 10 мг в день в течение 7 дней (со дня 19 по день 25). Субъекты возвращались в клинику в день 25 (визит 8) для окончательной дозировки, фармакокинетики и оценки безопасности. Последний визит в конце исследования (визит 9) для последующей оценки безопасности был проведен через 28 дней (+14 дней) после визита 8 или после досрочного прекращения лечения.

Образцы венозной крови (приблизительно 5 мл) для определения концентрации 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в плазме после введения тестируемого материала собирали через постоянный венозный катетер в дни 1, 2, 16-19 и 25.

Образцы крови собирали в предварительно помеченные Li-гепариновые пробирки. Все собранные образцы крови центрифугировали при 1500 G в течение 10 минут для отделения плазмы в течение 60 минут от взятого образца. Отделенную плазму из каждого образца крови делили на 2 аликвоты в предварительно маркированные полипропиленовые криопробирки (образцы А и В, приблизительно по 750 мкл в каждой пробирке) и

замораживали при температуре  $< -70^{\circ}\text{C}$ . В день 25 плазму делили на 3 аликвоты объемом не менее 500 мкл (образцы А и В для исследуемого материала и 1 образец для потенциального будущего анализа дапаглифлозина).

Образцы для определения концентрации 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в плазме были проанализированы компанией Lablytica Life Science AB, Uppsala, Sweden, с помощью валидированного метода LS-MS/MS.

#### *Анализ данных*

Данные о концентрации в плазме в соответствующие моменты времени для аналита (4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида) использовали для фармакокинетического анализа. Фармакокинетический анализ проводили с использованием модуля некомпартментного анализа (NCA) программного обеспечения Phoenix WinNonlin 8.1 для определения следующих фармакокинетических параметров.

После однократного введения исследуемого материала:

$AUC_{0-24}$ ,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$  и пропорциональность дозы (на основе  $AUC_{0-24}$  и  $C_{\max}$ ) (вторичные конечные точки).

После многократного введения исследуемого материала:

$AUC_{\tau}$  и  $C_{\max}$ , в устойчивом состоянии (первичные конечные точки)

$AUC_{\tau}$ ,  $AUC_{ss}$ ,  $T_{\max}$  (вторичные конечные точки)

Пропорциональность дозы после многократных доз, основанная на  $AUC$  в устойчивом состоянии ( $AUC_{ss}$ ) и  $C_{\max}$  (вторичные конечные точки)

$C_{\text{trough}}$  до введения дозы в дни 16 и 17 (вторичная конечная точка)

Коэффициент накопления (вторичная конечная точка).

#### Полученные результаты

Результаты исследования фармакокинетики при пероральном приеме многократных доз у людей представлены в таблицах 1-4 ниже и представлены графически на фигурах 1 и 2.

Результаты показывают значительное накопление 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в плазме крови после повторного применения. дозирование. Минимальные концентрации аналогичны на 16-й и 25-й день, что позволяет предположить, что устойчивое состояние (или, по крайней мере, близкое к устойчивому состоянию) установилось до 18-го дня. На 18-й день наблюдается очень небольшое изменение концентрации в плазме и значительное увеличение  $C_{\max}$  по сравнению с предыдущими исследованиями фармакокинетики фазы I и фазы IIa, проведенными с 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамидом в суспензии.

В предыдущих исследованиях фазы IIa с участием пациентов с диабетом 2 типа, получавших 1000 мг/день 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в суспензии, средняя  $C_{\max}$  в день 28 составляла 55 мкг/мл. Это было предварительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 28-дневное

исследование фазы IIa (TELLUS) с участием 65 пациентов, принимавших метформин в течение  $\geq 3$  месяцев. TELLUS указан в протоколе базы данных EudraCT № 2016-002183-13.

По сравнению со стандартной суспензией активного ингредиента наблюдалось неожиданное и существенное (до пяти раз) увеличение системного воздействия 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, когда субъекту вводили 200 мг натриевой соли активного ингредиента.

<b>Дозовая группа</b>	<b>Выборка</b>	<b>C<sub>max</sub> (мкг/мл)</b>	<b>T<sub>max</sub> (ч)</b>	<b>AUC<sub>last</sub> (ч*мкг/мл)</b>
200	День 1	7,193	14,98	87,37
	День 18	49,86	8,025	1061
400	День 1	10,62	15,37	158,5
	День 18	70,77	8,31	1541
800	День 1	22,76	15,59	340,5
	День 18	118,5	11,48	2619

Таблица 1. Средние фармакокинетические параметры плазмы для анализита (4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид) после введения натриевой соли активного ингредиента в капсулах

СУБЪЕКТ	AUC <sub>last</sub>	AUC_TAU	CL <sub>ss_</sub> F	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>last</sub>	C <sub>last</sub>	C <sub>max_D</sub>	AUC <sub>last_D</sub>	AUC_TAU_D
	(ч*мкг/мл)	(ч*мкг/мл)	(мл/ч)	(ч)	(мкг/мл)	(ч)	(мкг/мл)	(мкг/мл/мг)	(ч*мкг/мл/мг)	(ч*мкг/мл/мг)
1	800	802	249	8	40,2	23,9	33,3	0,201	4	4,01
4	947	950	210	12	46,2	23,9	36,7	0,231	4,74	4,75
5	772	774	259	5	34,6	23,9	30,4	0,173	3,86	3,87
7	1010	1010	198	5	49,9	23,9	40,7	0,25	5,04	5,06
8	1130	1130	176	0,26 7	52,1	23,9	47	0,261	5,65	5,67
13	1400			23,9	62	23,9	62	0,31	6,98	
15	838	841	238	0	42	23,9	33,5	0,21	4,19	4,2
18	1600	1600	125	10	71,9	23,9	68	0,36	7,98	8,01
N	8	7	7	8	8	8	8	8	8	7
Среднее	1061	1016	207,9	8,02 5	49,86	23,92	43,95	0,2493	5,305	5,082
SD	298	288	46,9	7,71	12,2	0,0086 3	14,1	0,0609	1,49	1,44
CV%	28,1	28,3	22,5	96	24,4	0	32	24,4	28,1	28,3
Мин	772	774	125	0	34,6	23,9	30,4	0,173	3,86	3,87
Медианное	977,7	950,3	210,5	6,5	48,05	23,92	38,7	0,2403	4,888	4,752
Макс	1600	1600	259	23,9	71,9	23,9	68	0,36	7,98	8,01

Среднее геометрическое	1028	986,8	202,7		48,63	23,92	42,19	0,2432	5,139	4,934
Геометрическое CV%	26,9	25,7	25,7		24	0	30,6	24	26,9	25,7

Таблица 2. Фармакокинетические параметры плазмы для дозовой группы 200 мг

СУБЪЕКТ	AUC <sub>last</sub>	AUC_TAU U	CL <sub>ss_F</sub>	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>last</sub>	C <sub>last</sub>	C <sub>max_D</sub>	AUC <sub>last_D</sub>	AUC_TAU_D
	(ч*МКГ/МЛ)	(ч*МКГ/МЛ)	(МЛ/Ч)	(Ч)	(МКГ/МЛ)	(Ч)	(МКГ/МЛ)	(МКГ/МЛ/МГ)	(ч*МКГ/МЛ/МГ)	(ч*МКГ/МЛ/МГ)
2	1480	1480	270	12	66,1	24	60,9	0,165	3,7	3,71
3	1320	1320	303	5	64,2	23,9	49,2	0,161	3,29	3,3
9	2090	2100	191	0,25	99,1	23,9	86,9	0,248	5,23	5,24
12	1650			23,9	72,9	23,9	72,9	0,182	4,13	
14	1210	1210	330	12	56,2	23,9	54,7	0,141	3,02	3,03
17	1290	1300	308	2	59,8	23,9	50,4	0,15	3,23	3,24
21	1740	1750	229	3	77,1	23,9	73,2	0,193	4,36	4,37
N	7	6	6	7	7	7	7	7	7	6
Среднее	1541	1526	271,8	8,31	70,77	23,93	64,03	0,1769	3,852	3,816
SD	311	338	53,2	8,31	14,4	0,0236	14,1	0,036	0,778	0,845
CV%	20,2	22,1	19,6	100,1	20,4	0,1	22	20,4	20,2	22,1
Мин	1210	1210	191	0,25	56,2	23,9	49,2	0,141	3,02	3,03
Медианное	1481	1402	286,3	5	66,1	23,93	60,9	0,1653	3,703	3,504
Макс	2090	2100	330	23,9	99,1	24	86,9	0,248	5,23	5,24
Среднее геометрическ ое	1515	1498	267,1	4,269	69,64	23,93	62,75	0,1741	3,788	3,744
Геометрическ ое CV%	19,7	21,2	21,2	301,9	19,1	0,1	21,8	19,1	19,7	21,2

Таблица 3. Фармакокинетические параметры плазмы для дозовой группы 400 мг

СУБЪЕКТ	AUC <sub>last</sub>	AUC_TAU	CL <sub>ss</sub> F	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>last</sub>	C <sub>last</sub>	C <sub>max_D</sub>	AUC <sub>last_D</sub>	AUC_TAU_D
	(ч*мкг/мл )	(ч*мкг/мл)	(мл/ч)	(ч)	(мкг/мл)	(ч)	(мкг/мл)	(мкг/мл/мг)	(ч*мкг/мл/мг)	(ч*мкг/мл/мг)
6	2980			10	130	23,9	127	0,163	3,73	
10	2720	2730	293	6	126	23,9	110	0,158	3,4	3,42
11	2580			23,9	117	23,9	117	0,146	3,22	
16	2860	2870	279	10	128	23,9	115	0,16	3,58	3,59
19	1800	1810	442	8	87,3	23,9	73,7	0,109	2,25	2,26
20	2490	2500	321	9,98	118	23,9	98	0,148	3,11	3,12
22	2900	2910	275	0	127	23,9	120	0,159	3,63	3,64
23	2620			23,9	115	23,9	115	0	144	3,27
N	8	5	5	8	8	8	8	8	8	5
Среднее	2619	2564	321,8	11,48	118,5	23,92	109,5	0,1482	3,274	3,205
SD	372	452	69,7	8,37	13,8	0,0077 2	16,7	0,0173	0,465	0,565
CV%	14,2	17,6	21,6	72,9	11,7	0	15,2	11,7	14,2	17,6
Мин	1800	1810	275	0	87,3	23,9	73,7	0,109	2,25	2,26
Медианное	2670	2732	292,8	9,992	122	23,92	115	0,1525	3,337	3,416
Макс	2980	2910	442	23,9	130	23,9	127	0,163	3,73	3,64
Среднее геометрическое	2592	2527	316,5		117,7	23,92	108,2	0,1472	3,24	3,159

Геометрическое CV%	16,1	19,8	19,8		13	0	17,3	13	16,1	19,8
--------------------	------	------	------	--	----	---	------	----	------	------

Таблица 4. Фармакокинетические параметры плазмы для дозовой группы 800 мг

### Пример 3 - Фармакокинетические исследования на людях с использованием новой таблетированной формы соли О304 Na

Исследуемый продукт, использованный в примере 3, представлял собой натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида. Свободная основная форма этого вещества (то есть 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид) обозначается ниже как «исследуемое вещество», IMP и подобные. Лекарственное вещество в исследуемом продукте, используемом в исследовании, было синтезировано компанией Anthem BioSciences (Bangalore, India), а таблетки (лекарственный препарат) были произведены компанией Recipharm Pharmaservices Pvt. Ltd. (Bangalore, India) для компании Betagenon Bio AB (Umeå, Sweden).

#### Способы

##### *Дизайн клинического исследования.*

Было проведено открытое рандомизированное исследование в параллельных группах для оценки воздействия и безопасности таблеток натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в дозах 212,12 мг и 424,24 мг (эквивалентно дозам 200 мг и 400 мг 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида) в устойчивом состоянии у здоровых добровольцев (далее именуемых субъектами).

Основные критерии включения: здоровые мужчины и здоровые женщины, не способные к деторождению, в возрасте 18-65 лет с индексом массы тела (BMI)  $\geq 18,0$  и  $\leq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>.

Основные критерии исключения: субъекты с историей любого клинически значимого заболевания или расстройства, которые, по мнению исследователя, могут либо подвергнуть субъекта риску, либо повлиять на результаты или способность субъекта участвовать в исследовании.

##### *Соединение для клинических исследований*

Каждая таблетка «400 мг» содержала 424,24 мг натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида (соединение формулы II), которое соответствует 400 мг исходного соединения 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид.

Детали состава таблетки «400 мг» показаны ниже в таблице 5.

<i>Компонент</i>	<i>Содержание в таблетке</i>	<i>Функция</i>	<i>Ссылка на стандарт</i>
Соединение формулы II	424,24 мг	API	-
Микrokристаллическая целлюлоза	206,59 мг	Наполнитель/ связующее вещество	Ph. Eur.
Моногидрат лактозы	413,17 мг	Наполнитель	Ph. Eur.
Крахмалгликолят натрия	90,00 мг	Разрыхлитель	Ph. Eur.

Коллоидный диоксид кремния	30,00 мг	Скользящее вещество	Ph. Eur.
Стеарат магния	36,00 мг	Смазывающее вещество	Ph. Eur.
<b>Всего</b>	<b>1200,00 мг</b>		

Таблица 5. Композиция таблетки «400 мг» лекарственного препарата

Каждая таблетка имела насечку, что позволяло разделить таблетку на 2 части для введения меньшей дозы 200 мг 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

*Клиническая методология*

Двадцать (20) субъектов были рандомизированы (1:1) для лечения либо 200 мг (1 таблетка в 200 мг) или 400 мг (1 таблетка в 400 мг) исследуемого вещества.

Скрининговый визит (визит 1) был проведен в течение 28 дней до рандомизации и начала введения ИМР. Субъекты прибывали в исследовательскую клинику в день 1 (посещение 2), рандомизировали и получали первое введение исследуемого вещества (200 мг или 400 мг рандомизированным образом).

Субъекты возвращались в клинику утром дня 2 (посещение 3) для отбора проб фармакокинетики перед дозой и последующего введения исследуемого вещества.

Перед тем, как покинуть клинику, испытуемым давали исследуемое вещество в течение 18 дней один раз в день самостоятельно в домашних условиях (от дня 3 до дня 20).

Кроме того, испытуемых инструктировали, как пользоваться электронным дневником, в котором регистрировалось их ежедневное потребление тестируемого вещества. С субъектами связывались по телефону в день  $11 \pm 1$  (визит 4) для проверки нежелательных явлений (АЕ), использования сопутствующих лекарств и учета ИМР. Персонал связывался с субъектами, которые не регистрировали регулярно прием ИМР в электронном дневнике.

После 18 дней самостоятельного приема исследуемого вещества на дому субъекты возвращались в клинику утром в день 21 (визит 5) для отбора проб фармакокинетики перед введением дозы и последующего введения последней дозы тестируемого вещества. Субъекты оставались в клинике не менее 8 часов после введения дозы для оценки безопасности и дополнительного отбора проб фармакокинетики. Утром в день 22 (визит 6) субъекты пришли на последний визит в клинику для окончательного фармакокинетического образца через 24 часа после последней дозы.

Последний телефонный визит в конце исследования (визит 7) осуществлялся примерно через 2 недели после последней дозы, в день  $35 \pm 3$  дня.

Образцы венозной крови (приблизительно 5 мл) для определения концентрации в плазме 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида после введения исследуемого вещества собирали через постоянный венозный катетер в дни 2, 21 и 22.

Образцы крови собирали в предварительно помеченные Li-гепариновые пробирки. Все собранные образцы крови центрифугировали при 1500 G в течение 10 минут для отделения плазмы в течение 60 минут от взятого образца. Отделенную плазму из каждого образца крови делили на 2 аликвоты в предварительно маркированные полипропиленовые криопробирки (образцы А и В, приблизительно по 750 мкл в каждой пробирке) и замораживали при температуре  $<-70^{\circ}\text{C}$ .

Образцы для определения концентрации в плазме 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида анализировали компанией Labyrinth Life Science AB, Uppsala, Sweden с помощью валидированного метода LS-MS/MS.

#### *Анализ данных*

Данные о концентрации в плазме в соответствующие моменты времени для аналита (4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид) использовали для фармакокинетического анализа. Фармакокинетический анализ проводили с использованием модуля некомпартментного анализа (NCA) программного обеспечения Phoenix WinNonlin 8.1 для определения следующих фармакокинетических параметров после многократного введения дозы тестируемого вещества.

Первичная конечная точка:

$C_{\max}$ ,  $AUC_{0-\text{last}}$ ,  $T_{\max}$  в устойчивом состоянии в день 21 в каждой дозовой групп.

Вторичные конечные точки:

Коэффициент накопления основан на концентрации в плазме через 24 часа после первой и последней дозы.

Нормализованная доза  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-\text{last}}$  в устойчивом состоянии в день 21.

#### Полученные результаты

Результаты исследования фармакокинетики при пероральном приеме многократных доз у людей представлены в таблицах 6-9 ниже и показаны графически на фигуре 3.

Результаты еще раз показывают, что после повторного введения 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида имело место значительное накопление в плазме крови.

Более того, наблюдалось неожиданное и существенное (примерно в семь раз) увеличение системного накопления 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида со дня 1 до дня 21, когда субъекту вводили 212 мг натриевой соли активного ингредиента в виде таблетки. Примерно пятикратное увеличение системного накопления 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида со дня 1 до дня 21 наблюдалось у субъектов, которым вводили 424 мг натриевой соли активного ингредиента в виде таблеток.

По сравнению с капсулами, содержащими 200 мг натриевой соли активного ингредиента, наблюдалось значительное (до двух раз) увеличение системного воздействия 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, когда субъекту вводили 212 мг натриевой соли активного ингредиента в виде таблетки.

Кроме того, и таблетки, и капсулы, содержащие натриевую соль активного ингредиента, обеспечивали неожиданно более высокое нормализованное по дозе воздействие в плазме 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида по сравнению с многократным введением доз свободного основания активного ингредиента в виде суспензии.

Доза (мг)	Время (ч)	День	Среднее (мкг/мл)	SD (мкг/мл)	Мин (мкг/мл)	Медианное (мкг/мл)	Макс (мкг/мл)
200	24	1	11,37	3,57	7,01	11,20	17,8
		21	80,42	29,56	51,7	76,90	144
400	24	1	24,94	5,80	19,5	21,50	34,9
		21	129,0	33,23	96,7	116,0	201

Таблица 6. Сравнение  $C_{last}$  для аналита (4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид) через 24 часа между первой и последней дозами для дозовых групп 200 мг и 400 мг

СУБЪЕКТ	$T_{max}$ (ч)	$C_{max}$ (мкг/мл)	$AUC_{last}$ (ч*мкг/мл)	$T_{last}$ (ч)	$C_{last}$ (мкг/мл)
102	4,00	77,1	1680	24,0	65,1
105	24,0	81,3	1870	24,0	81,3
106	4,00	58,6	1340	24,0	53,4
107	8,00	90,1	1990	24,0	80,1
108	24,0	109	2550	24,0	109
109	0,00	159	3460	24,0	144
111	2,00	57,4	1290	24,0	51,7
117	24,0	76,9	1720	24,0	76,9
119	8,00	71,7	1600	24,1	62,3
N	9	9	9	9	9
Среднее	10,89	86,79	1943	24,01	80,42
SD	10,2	31,3	679	0,0400	29,6
CV%	93,3	36,0	34,9	0,2	36,8
Мин	0,00	57,4	1290	24,0	51,7
Медианное	8,00	77,1	1720	24,0	76,9
Макс	24,0	159	3460	24,1	144

Таблица 7. День 21 Фармакокинетические параметры плазмы для дозовой группы 200 мг

СУБЪЕКТ	$T_{max}$	$C_{max}$	$AUC_{last}$	$T_{last}$	$C_{last}$
---------	-----------	-----------	--------------	------------	------------

	(ч)	(мкг/мл)	(ч*мкг/мл)	(ч)	(мкг/мл)
101	4,00	124	2800	24,0	111
103	24,0	106	2450	24,0	106
104	4,00	105	2460	24,0	100
110	4,02	132	2930	24,0	116
112	24,4	201	4790	24,4	201
113	4,00	169	3600	24,0	151
114	8,02	106	2450	24,1	96,7
115	24,1	135	2950	24,1	135
118	4,00	168	3550	24,0	144
N	9	9	9	9	9
Среднее	11,17	138,4	3109	24,07	129,0
SD	9,83	33,9	768	0,134	33,2
CV%	88,0	24,5	24,7	0,6	25,8
Мин	4,00	105	2450	24,0	96,7
Медианное	4,02	132	2930	24,0	116
Макс	24,4	201	4790	24,4	201

Таблица 8. День 21 Фармакокинетические параметры плазмы для дозовой группы 400 мг

Исследуемый состав	Вид АРІ	Доза АРІ (мг)	Эквивалентная доза АРІ в виде свободного основания (мг)	Рор	Средняя $C_{max}$ день1 (мкг/мл)	Средняя $C_{max, SS}$ QD (мкг/мл)	Средняя $AUC_{tau}$ (ч*мкг/мл)	Средняя $C_{max}$ день1/доза (ч*мкг/мл)	Средняя $C_{max, SS}$ QD /доза (ч*мкг/мл)	Среднее $AUC/доза$ (ч*мкг/мл)
Суспензия MAD1	Свободное основание	300/4д	300/4д	HV	4,5	-	736	-	-	2,45
Суспензия MAD2	Свободное основание	1200/4д	1200/4д	HV	10,8	-	2371	-	-	1,98
Суспензия MAD3	Свободное основание	2400/4д	2400/4д	HV	13,3	-	2388	-	-	1,06
Суспензия MAD4	Свободное основание	2400/4д	2400/4д	Пациенты	16,2	-	2639	-	-	1,09
Суспензия MAD5	Свободное основание	800 QD	800 QD	HV	7,6	48,3	1023	-	0,060	1,28
Пример 2 (капсула)	Соль натрия	200 QD	189 QD	HV	7,2	49,9	1016	0,036	0,249	5,08
Пример 2 (капсула)	Соль натрия	400 QD	377 QD	HV	10,6	70,8	1526	0,027	0,177	3,82
Пример 2 (капсула)	Соль натрия	800 QD	754 QD	HV	22,8	118,5	2564	0,029	0,145	3,21

Пример 3 (таблетка)	Соль натрия	212 QD	200 QD	HV	-	86,8	1942	-	0,43	9,71
Пример 3 (таблетка)	Соль натрия	424 QD	400 QD	HV	-	138,4	3098	-	0,35	7,74

Таблица 9. Сравнение фармакокинетических параметров исследуемых составов, использованных в примерах 2 и 3, и многократно введенной дозы (MAD) свободного основания 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамид в суспензии

*Ссылки*

1. Hardie D.G, AMPK-activated protein kinase-an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev.* 25, 1895-1908, 2011.
2. Schulz E, et al., When Metabolism Rules Perfusion, AMPK-Mediated Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation. *Circulation Research.* 104, 422-424, 2009.
3. Hardie D.G, et. al., AMP-activated protein kinase: A Target for Drugs both Ancient and Modern. *Chemistry & Biology* 19, 1222-1236, 2012.
4. Myers R. W, et al., Systemic pan-AMPK activator MK-8722 improves glucose homeostasis but induces cardiac hypertrophy. *Science* 357, 507-511, 2017.
5. Cokorinos E.C, et al., Activation of Skeletal Muscle AMPK Promotes Glucose Disposal and Glucose Lowering in Non-human Primates and Mice. *Cell Metab.* 2017;25(5):1147-1159, 2017
6. Steneberg P, et al., PAN-AMPK activator O304 improves glucose homeostasis and microvascular perfusion in mice and type 2 diabetes patients. *JCI Insight.* 3(12):e99114, 2018
7. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events, CTCAE v5.0 (2017).
8. World Medical Association, WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects [website], <https://www.wma.net/policiespost/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involvinghuman-subjects/>, (accessed 16 April 2020).

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ активирования 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК), включающий введение от около 200 до около 1000 мг/день натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида в фармацевтической дозированной форме.

2. Способ по п.1, где от около 200 до около 800 мг/день или от около 200 до около 400 мг/день натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида вводят субъекту-человеку.

3. Способ по п.1 или п.2, где натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида вводят ежедневно субъекту-человеку, что приводит к максимальной концентрации 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида по меньшей мере 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 или 130 мкг/мл.

4. Способ по п.3, где пиковая концентрация в плазме крови достигается после достижения концентрации в устойчивом состоянии.

5. Способ по п.3, где пиковая концентрация в плазме крови достигается через 15, 16, 17 или 18 дней.

6. Способ любому из предшествующих пунктов, где натриевая соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида представлена в виде частиц, имеющих распределение частиц по размерам, определяемое D<sub>90</sub>, менее чем около 10 мкм.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способом активируется 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК) и тем самым лечится сердечная недостаточность.

8. Способ по любому из пп.1-6, где способом активируется 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК) и тем самым лечится диабетическое заболевание почек.

9. Способ по любому из пп.1-6, где способом активируется 5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМРК) и тем самым лечится диабет.

10. Способ по любому из пп.1-9, дополнительно включающий введение ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства субъекту-человеку.

11. Способ по п.10, где натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида и ингибитор SGLT2 вводят последовательно или одновременно субъекту-человеку.

12. Способ по п.10 или п.11, где ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозин этабонат, ремоглифлозин этабонат, эртуглифлозин или сотаглифлозин.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая дозированная форма содержит энтеросолюбильное покрытие, где, предпочтительно, энтеросолюбильное покрытие содержит пчелиный воск, шеллак, полимерную смолу на

основе алкилцеллюлозы, акриловую полимерную смолу, ацетатфталат целлюлозы или фталат поливинилацетата.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая дозированная форма, содержащая натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из группы, включающей смазывающее вещество, связующее вещество, наполнитель, поверхностно-активное вещество, разбавитель, антиадгезив, покрывающее вещество, ароматизатор, краситель, скользящее вещество, консервант, подсластитель, разрыхлитель, адсорбент, буферный агент, антиоксидант, хелатирующий агент, усилитель растворения, замедлитель растворения и смачивающий агент.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

16. Пероральная фармацевтическая дозированная форма, содержащая от около 200 до около 1000 мг натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

17. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по п.16, где фармацевтическая дозированная форма содержит от около 200 до около 800 мг или от около 200 до около 400 мг натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

18. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по п.16 или п.17, где фармацевтическая дозированная форма содержит энтеросолюбильное покрытие, где, предпочтительно, энтеросолюбильное покрытие содержит пчелиный воск, шеллак, полимерную смолу на основе алкилцеллюлозы, акриловую полимерную смолу, ацетатфталат целлюлозы или фталат поливинилацетата.

19. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по любому из пп.16-18, где фармацевтическая дозированная форма дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из группы, включающей смазывающее вещество, связующее вещество, наполнитель, поверхностно-активное вещество, разбавитель, антиадгезив, покрывающее вещество, ароматизатор, краситель, скользящее вещество, консервант, подсластитель, разрыхлитель, адсорбент, буферный агент, антиоксидант, хелатирующий агент, усилитель растворения, замедлитель растворения и смачивающий агент.

20. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по любому из пп.16-19, где фармацевтическая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

21. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по любому из пп.16-20, где натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида представлена в виде частиц, имеющих распределение частиц по размерам, определяемое D<sub>90</sub>, менее чем около 10 мкм.

22. Применение пероральной фармацевтической дозированной формы по любому из пп.16-21 при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства путем активации АМПК, где от около 200 до около 1000 мг/день натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида вводят субъекту-человеку.

По доверенности

## ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,

## ПО СТ.34 РСТ

1. Натриевая соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида для применения в способе активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) у субъекта-человека, включающего введение от около 200 до около 1000 мг/день указанной натриевой соли и где активация АМРК позволяет лечить заболевание или расстройство, выбранное из группы, включающей сердечно-сосудистое заболевание, диабетическое заболевание почек, диабет, резистентность к инсулину, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, боль, опиоидную зависимость, ожирение, рак, воспаление, аутоиммунные заболевания, остеопороз, кишечные заболевания, гиперинсулинемию, состояния, связанные с гиперинсулинемией, состояние/расстройство, в котором играет роль фиброз, сексуальную дисфункцию и нейродегенеративные заболевания.

2. Соль для применения по п.1, при котором от около 200 до около 800 мг/день или от около 200 до около 400 мг/день натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида вводят субъекту-человеку.

3. Соль для применения по п.1 или п.2, при котором натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида вводят субъекту-человеку ежедневно, что приводит к пиковой концентрации в плазме крови 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида по меньшей мере 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 или 130 мкг/мл.

4. Соль для применения по п.3, при котором пиковая концентрация в плазме крови достигается после достижения концентрации в равновесном состоянии.

5. Соль для применения по п.3, при котором пиковая концентрация в плазме крови достигается через 15, 16, 17 или 18 дней.

6. Соль для применения по любому из предшествующих пунктов, где натриевая соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида представлена в виде частиц, имеющих распределение частиц по размерам, определяемое D90, менее чем около 10 мкм.

7. Соль для применения по любому из предшествующих пунктов, при котором способ позволяет лечить сердечную недостаточность.

8. Соль для применения по любому из пп.1-6, при котором способ позволяет лечить диабетическое заболевание почек.

9. Соль для применения по любому из пп.1-6, при котором способ позволяет лечить диабет.

10. Соль для применения по любому из пп.1-9, дополнительно включающее введение ингибитора натрий-глюкозного транспортного белка 2 (SGLT2) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства субъекту-человеку.

11. Соль для применения по п.10, при котором натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида и ингибитор SGLT2 вводят последовательно или одновременно субъекту-человеку.

12. Соль для применения по п.10 или п.11, где ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозин этабонат, ремоглифлозин этабонат, эртуглифлозин или сотаглифлозин.

13. Соль для применения по любому из предшествующих пунктов, при котором соль вводят в виде фармацевтической дозированной формы, содержащей указанную соль, где, необязательно, фармацевтическая дозированная форма содержит энтеросолюбильное покрытие, при этом, предпочтительно, энтеросолюбильное покрытие содержит пчелиный воск, шеллак, полимерную смолу на основе алкилцеллюлозы, акриловую полимерную смолу, фталат ацетата целлюлозы или фталат поливинилацетата.

14. Соль для применения по п.13, при котором фармацевтическая дозированная форма, содержащая натриевую соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида, дополнительно содержит по меньшей мере один

фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из группы, включающей смазывающее вещество, связующее вещество, наполнитель, поверхностно-активное вещество, разбавитель, антиадгезив, покрывающее вещество, ароматизатор, краситель, скользящее вещество, консервант, подсластитель, разрыхлитель, адсорбент, буферный агент, антиоксидант, хелатирующий агент, усилитель растворения, замедлитель растворения и смачивающий агент.

15. Соль для применения по любому из предшествующих пунктов, при котором соль вводят в форме капсулы или таблетки.

16. Пероральная фармацевтическая дозированная форма, содержащая от около 200 до около 1000 мг натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

17. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по п.16, где фармацевтическая дозированная форма содержит от около 200 до около 800 мг или от около 200 до около 400 мг натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида.

18. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по п.16 или п.17, где фармацевтическая дозированная форма содержит энтеросолюбильное покрытие, при этом, предпочтительно, энтеросолюбильное покрытие содержит пчелиный воск, шеллак, полимерную смолу на основе алкилцеллюлозы, акриловую полимерную смолу, ацетатфталат целлюлозы или фталат поливинилацетата.

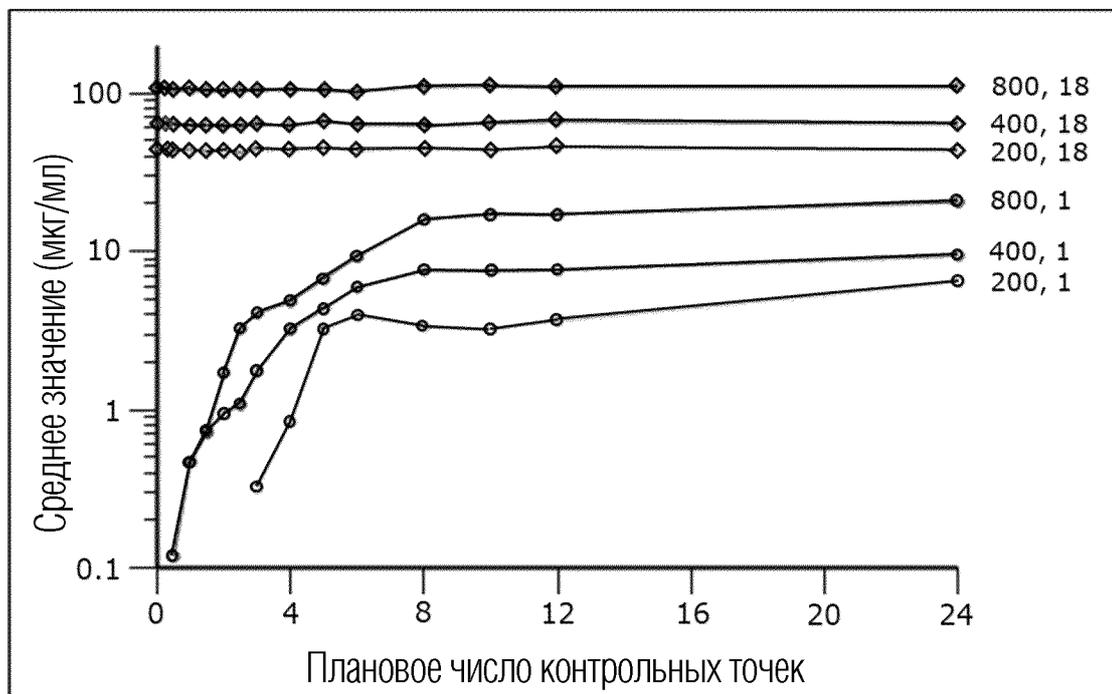
19. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по любому из пп.16-18, где фармацевтическая дозированная форма дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из группы, включающей смазывающее вещество, связующее вещество, наполнитель, поверхностно-активное вещество, разбавитель, антиадгезив, покрывающее вещество, ароматизатор, краситель, скользящее вещество, консервант, подсластитель, разрыхлитель, адсорбент, буферный агент, антиоксидант, хелатирующий агент, усилитель растворения, замедлитель растворения и смачивающий агент.

20. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по любому из пп.16-19, где фармацевтическая дозированная форма представляет собой капсулу или таблетку.

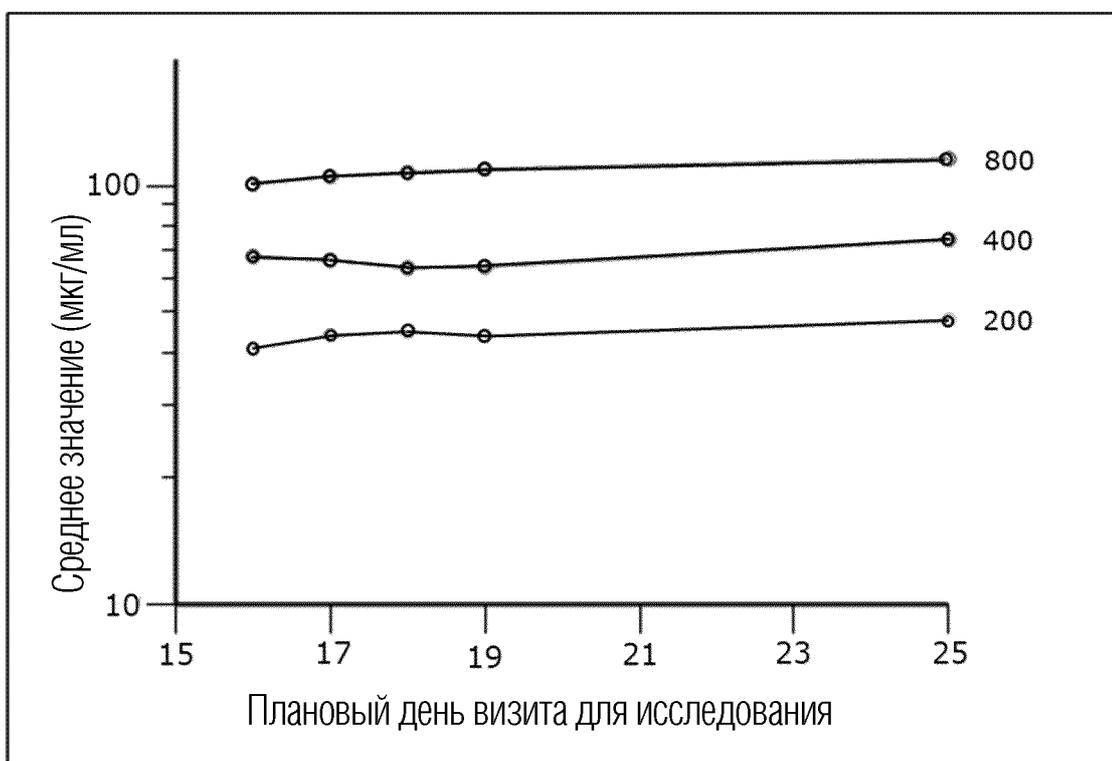
21. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по любому из пп.16-20, где натриевая соль 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида представлена в виде частиц, имеющих распределение частиц по размерам, определяемое D90, менее чем около 10 мкм.

22. Пероральная фармацевтическая дозированная форма по любому из пп.16-21 для применения при лечении заболевания или расстройства путем активации AMPK, где от около 200 до около 1000 мг/день натриевой соли 4-хлор-N-[2-[(4-хлорфенил)метил]-3-оксо-1,2,4-тиадиазол-5-ил]бензамида вводят субъекту-человеку, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей сердечно-сосудистое заболевание, диабетическое заболевание почек, диабет, резистентность к инсулину, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, боль, опиоидную зависимость, ожирение, рак, воспаление, аутоиммунные заболевания, остеопороз, кишечные заболевания, гиперинсулинемию, состояния, связанные с гиперинсулинемией, состояние/расстройство, в котором играет роль фиброз, сексуальную дисфункцию и нейродегенеративные заболевания.

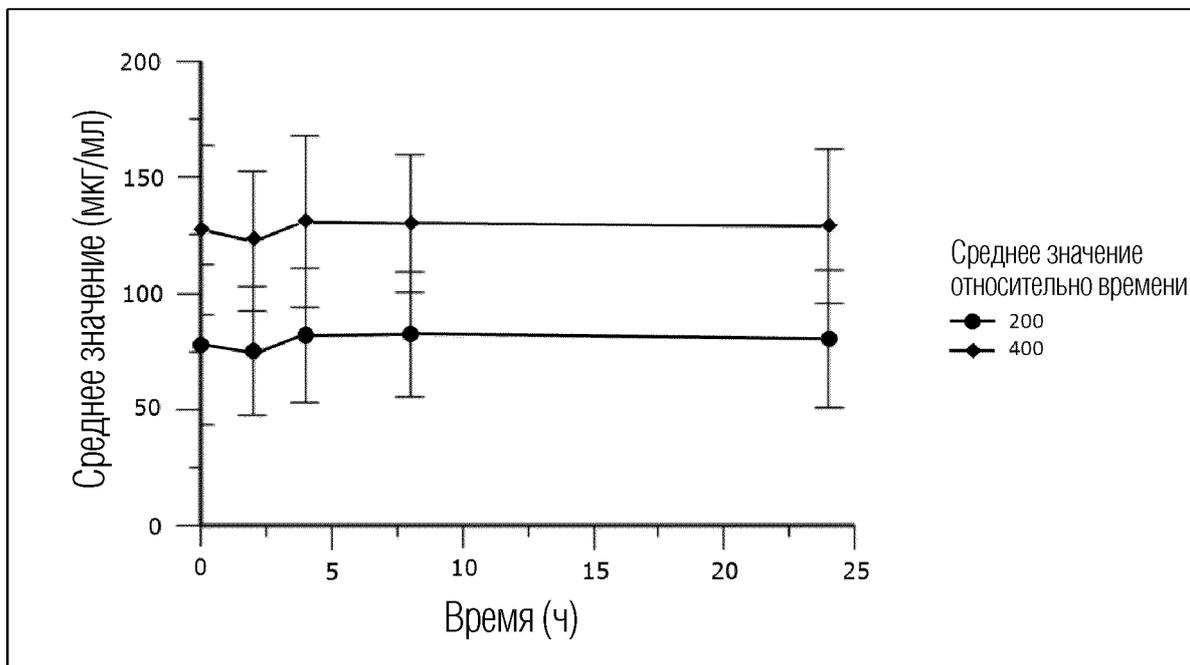
По доверенности



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3