

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392161 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.28

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ РОЗУВАСТАТИНА И РЕСМЕТИРОМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ ПЕЧЕНИ ИЛИ ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ

(31) 63/143,977

(72) Изобретатель:
Тауб Ребекка (US)

(32) 2021.02.01

(33) US

(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

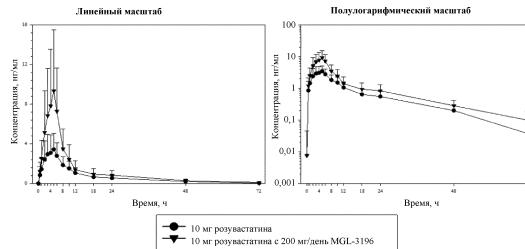
(86) PCT/US2022/014384

(87) WO 2022/165227 2022.08.04

(71) Заявитель:

МАДРИГАЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(57) В настоящем изобретении предусмотрена комбинированная терапия для лечения заболевания или нарушения со стороны печени и/или липидного заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В частности, комбинированная терапия включает введение розувастатина и ресметирома субъекту, нуждающемуся в этом.



202392161 A1

202392161 A1

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ РОЗУВАСТАТИНА И РЕСМЕТИРОМА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ ПЕЧЕНИ ИЛИ ЛИПИДНЫХ
НАРУШЕНИЙ**

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/143977, поданной 1 февраля 2021 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к терапевтическим комбинациям для лечения заболевания или нарушения со стороны печени и/или липидного заболевания или нарушения у субъекта.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Неалкогольный стеатогепатит (NASH) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в Соединенных Штатах Америки. NASH представляет собой воспаление жировой ткани печени и является основной причиной цирроза, фиброза и печеночной недостаточности. Данное заболевание является прогрессирующим, начинающимся как стеатоз или неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), прогрессирующим до воспаления жировой ткани печени (NASH) и в конечном итоге приводящим к циррозу и фиброзу. Данное заболевание обычно является бессимптомным до возникновения тяжелого нарушения функции печени.

[0004] Распространенность NAFLD среди населения США составляет приблизительно 20-23% и может составлять вплоть до 33%, и распространенность NASH среди населения США составляет приблизительно 2-3%. У некоторых пациентов с NASH будет наблюдаться прогрессирование до поздней стадии заболевания, при этом у примерно 15-50% пациентов с NASH наблюдается прогрессирование до тяжелого фиброза, и у примерно 7-16% наблюдается прогрессирование до цирроза. Уровень

печень-специфической смертности среди пациентов с цирротическим NASH составляет примерно 10% за десятилетие.

[0005] В настоящее время не существует специфических средств терапии NASH.

[0006] Несмотря на достижения в лечении, примерно 70% пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (CV) не достигают целевых показателей уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), и вплоть до 10% пациентов с гиперхолестеринемией не переносят статины. Повышенные уровни LDL-C ассоциированы с CV-заболеваниями, в том числе формами инфаркта миокарда и инсульта, и лекарственные средства, такие как статины, которые снижают уровень LDL-C, могут также понижать заболеваемость и смертность, связанные с CV-причинами.

[0007] Семейная гиперхолестеринемия является недостаточно часто диагностируемой и подвергается недостаточному лечению в общей популяции. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (HeFH) и гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (HoFH) представляют собой генетические нарушения, характеризующиеся наличием тяжелой инвалидизирующей дислипидемии и CV-заболевания с ранним началом проявления. Индивидуумы с HeFH, как правило, характеризуются уровнями LDL-C, примерно вдвое превышающими такие уровни у непораженных сиблингов. HeFH чаще всего вызывается мутациями гена рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR). При отсутствии лечения у пациентов с HeFH будет с большой вероятностью развиваться ишемическая болезнь сердца с ранним началом проявления. Распространенность HeFH согласно оценкам составляет 1 на 500 и может составлять вплоть до 1 на 200. Несмотря на лечение более новыми средствами терапии (например, ингибиторами пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа [PCSK9]) и с помощью стандартного лечения (которое предусматривает статины и эзетимиб), некоторые пациенты с HeFH не достигают их целевого показателя уровня LDL-C. Недавнее ретроспективное исследование пациентов с HeFH, продолжавшееся на протяжении двух десятилетий, выявило, что только 18,8% пациентов, получающих максимальную терапию (т. е. статины с эффективностью, составляющей > 45% понижения уровня LDL-C, а также по меньшей мере другое гиполипидемическое средство), достигают целевых уровней LDL-C, составляющих < 100 мг/дл.

[0008] Существует острая неудовлетворенная потребность в разработке новых способов лечения нарушений со стороны печени и липидных нарушений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В некоторых аспектах настоящее изобретение по меньшей мере частично относится к способу лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения.

[0010] В некоторых аспектах настоящее изобретение по меньшей мере частично относится к способу лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, средства комбинированной терапии, содержащего розувастатин и ресметиром. Розувастатин и ресметиром можно вводить в одной и той же композиции или разных композициях. Розувастатин и ресметиром можно также вводить одновременно или во временной близости.

[0011] В некоторых вариантах осуществления розувастатин вводят в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг.

[0012] В некоторых вариантах осуществления ресметиром вводят в диапазоне от приблизительно 40 до 200 мг.

[0013] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту розувастатина в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг и ресметирома в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

[0014] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей розувастатин в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, ресметиром в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0015] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение розувастатина и ресметирома в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта,

нуждающегося в этом, где лекарственный препарат содержит первый лекарственный препарат и второй лекарственный препарат, который отделен от первого лекарственного препарата, при этом первый лекарственный препарат содержит розувастатин в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, и второй лекарственный препарат содержит ресметиром в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

[0016] В некоторых вариантах осуществления розувастатин вводят в количестве, составляющем приблизительно 2 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 10 мг или приблизительно 12 мг.

[0017] В некоторых вариантах осуществления ресметиром вводят в количестве, составляющем приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 110 мг.

[0018] В некоторых вариантах осуществления розувастатин составлен в виде геля, таблетки, пилюли или капсулы.

[0019] В некоторых вариантах осуществления ресметиром составлен в виде геля, таблетки, пилюли или капсулы.

[0020] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят перорально.

[0021] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят три раза в день.

[0022] В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH) или жировую болезнь печени.

[0023] В некоторых вариантах осуществления липидное нарушение выбрано из группы, состоящей из дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, низкого уровня HDL и высокого уровня LDL. В некоторых вариантах осуществления гиперхолестеринемия представляет собой гетерозиготную

семейную гиперхолестеринемию (HeFH) или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию (HoFH).

[0024] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется сердечно-сосудистый риск.

[0025] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется нарушение функции печени.

[0026] В некоторых вариантах осуществления субъект является млекопитающим.

[0027] В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[0028] В некоторых вариантах осуществления субъекту в настоящее время не вводят аторвастатин.

[0029] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, ресметиром в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0030] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает средний специалист в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В настоящем описании формы единственного числа также включают форму множественного числа, если контекст явно не предусматривает иное. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, могут применяться при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявка на патенты, патенты и другие литературные источники, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки. Литературные источники, цитируемые в данном документе, не признаются в качестве предшествующего уровня техники для заявленного изобретения. В случае противоречия преимущественную силу будет иметь настоящее описание, в том числе определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предполагаются как ограничивающие.

[0031] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0032] Фиг. 1 представляет собой график, на котором показаны профили зависимости средней (SD) концентрации розувастатина в плазме крови от времени у здоровых субъектов после введения дозы 10 мг розувастатина с 200 мг/день MGL-3196 или без него.

[0033] Фиг. 2 представляет собой график, на котором показано изменение относительно исходного уровня (CFB) LDL-C у пациентов на схеме снижения уровня LDL-C, получающих MGL-3196, в сравнении с плацебо в недели 2, 4 и 12 (отмечены как W2, W4 и W12 соответственно).

[0034] Фиг. 3 представляет собой график, на котором показано CFB LDL-C у пациентов на конкретной схеме снижения уровня LDL-C, получающих MGL-3196, в сравнении с плацебо через 12 недель. Индивидуумов, получающих лечение с помощью MGL-3196, распределяют в группу высокого воздействия («высокое воздействие») со значением AUC в неделю 2, составляющим > 5000 мг*ч/мл, и «высокий уровень SHBG» относится к группе индивидуумов с высоким увеличением уровня SHBG, предусматривающим изменение на $\geq 140\%$ относительно исходного уровня. «Отсутствие/умеренная доза статинов» относится к индивидуумам, не способным переносить статины, объединенным с индивидуумами, принимающими статины, но демонстрирующими резистентность к достижению желаемого эффекта снижения уровня липидов. «BL > 100 » относится к индивидуумам с > 100 мг/дл LDL-C на исходном уровне.

[0035] Фиг. 4 представляет собой график, на котором показано CFB аполипопротеина В (АpoВ) у пациентов на конкретной схеме снижения уровня LDL-C, получающих MGL-3196, в сравнении с плацебо через 12 недель. Индивидуумов, получающих лечение с помощью MGL-3196, распределяют в группу высокого воздействия («высокое воздействие») со значением AUC в неделю 2, составляющим > 5000 мг*ч/мл, и «высокий уровень SHBG» относится к группе индивидуумов с высоким увеличением уровня SHBG, предусматривающим изменение на $\geq 140\%$ относительно исходного уровня. «Отсутствие/умеренная доза статинов» относится к индивидуумам, не

способным переносить статины, объединенным с индивидуумами, принимающими статины, но демонстрирующими резистентность к достижению желаемого эффекта снижения уровня липидов.

[0036] Фиг. 5 представляет собой график, на котором показано CFB триглицеридов (TG), измеренное с помощью колориметрического клинического анализа, триглицеридов, измеренное с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР), и аполипопротеина СIII (Апо СIII) у пациентов на схеме снижения уровня LDL-C, получающих MGL-3196, в сравнении с плацебо через 12 недель.

[0037] Фиг. 6 представляет собой график, на котором показано CFB липопротеина (а) (Lp(a)) у пациентов на конкретной схеме снижения уровня LDL-C, получающих MGL-3196, в сравнении с плацебо через 12 недель. Индивидуумов, получающих лечение с помощью MGL-3196, распределяют в группу высокого воздействия («высокое воздействие») со значением AUC в неделю 2, составляющим > 5000 мг*ч/мл, и «высокий уровень SHBG» относится к группе индивидуумов с высоким увеличением уровня SHBG, предусматривающим изменение на $\geq 140\%$ относительно исходного уровня. «Отсутствие/умеренная доза статинов» относится к индивидуумам, не способным переносить статины, объединенным с индивидуумами, принимающими статины, но демонстрирующими резистентность к достижению желаемого эффекта снижения уровня липидов. «BL > 10 » относится к индивидуумам с > 10 мг/дл Lp(a) на исходном уровне.

[0038] На фиг. 7 показан транспорт MGL-3196 с помощью OST $\alpha\beta$ человека, сверхэкспрессируемого в клетках MDCK-II. Транспорт положительного контроля исследовали с помощью 1 мкМ таурохолевой кислоты.

[0039] На фиг. 8 показан транспорт розувастатина с помощью OST $\alpha\beta$ человека, сверхэкспрессируемого в клетках MDCK-II. Транспорт положительного контроля исследовали с помощью 1 мкМ таурохолевой кислоты.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0040] Настоящее изобретение относится к применению ресметирома и розувастатина для лечения заболевания или нарушения со стороны печени и/или липидного заболевания или нарушения. Настоящее изобретение относится к применению

ресметирома и розувастатина для предупреждения заболевания или нарушения со стороны печени и/или липидного заболевания или нарушения.

[0041] Розувастатин или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибирующий синтез холестерина, который применяют для лечения дислипидемии. Таблетки Crestor® (кальциевые соли розувастатина, разработанные AstraZeneca), содержащие розувастатин в качестве основного ингредиента, широко применялись для лечения дислипидемии и нарушений, связанных с дислипидемией. В частности, сообщалось об успехе розувастатина в снижении уровней холестерина LDL в крови и увеличении уровней благоприятного холестерина HDL *in vivo*. Аторвастатин (или симвастатин), который коммерчески доступен в виде лекарственного средства, обладающего таким же механизмом действия, как и у розувастатина, не достигал аналогичного успеха.

[0042] Хотя статины, такие как аторвастатин или розувастатин, являются эффективными при снижении уровня LDL-C, в целом они не являются эффективными при снижении уровней триглицеридов. Некоторые статины могут значительно снижать уровни триглицеридов при введении в высоких дозах, например, аторвастатин при 80 мг. Однако терапия высокодозовыми статинами может вызывать мышечную боль (миалгию) и часто не переносится хорошо пациентами. Кроме того, терапия высокодозовыми статинами сопряжена с увеличенным риском серьезной мышечной токсичности, такой как рабдомиолиз.

[0043] В 2011 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) утвердило изменения информации о безопасности, ограничивающие применение высокодозового (80 мг) симвастатина из соображений безопасности, связанных с повреждением мышц или миопатией. Хотя явления миопатии являются редкими, более широко распространенная проблема представляет собой различные побочные эффекты, связанные с мышцами, такие как боль и слабость, в частности при применении высоких доз, приводящие к плохой переносимости и отсутствию постоянства приема терапии статинами.

[0044] Кроме того, поскольку определенные статины метаболизируются с помощью ферментов цитохрома P450, которые также опосредуют метаболизм других

лекарственных средств, применение более высоких доз статинов может послужить противопоказанием к применению с другими определенными средствами терапии.

[0045] Ресметиром является селективным агонистом β -рецептора тиреоидного гормона (THR). Раскрытия, относящиеся к ресметирому, можно найти в патенте США № 9266861, заявке на патент США с регистрационным № 16/343065 и PCT-заявке с регистрационным № PCT/US2019/040276, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0046] Данные доклинических, токсикологических, клинических исследований фазы 1 и фазы 2 позволяют предположить, что ресметиром характеризуется дифференцированным профилем в качестве потенциального средства лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH), неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и ассоциированных форм дислипидемии.

[0047] Ресметиром демонстрировал чистый профиль безопасности. Селективность в отношении THR- β усиливает профиль безопасности ресметирома в сравнении с неселективными средствами. Ресметиром не демонстрировал подавление ни центральной тиреоидной оси, ни эффекты THR- α в отношении частоты сердечных сокращений или костной ткани, и он понижает повышенные уровни ферментов печени у пациентов с NASH.

[0048] Клиническое исследование фазы 2 (NCT02912260) продемонстрировало, что в сравнении с плацебо ресметиром является эффективным в отношении: (a) понижения уровня жира печени после 12 недель и 36 недель лечения у пациентов с NASH; (b) понижения уровня нескольких атерогенных липидов и липопротеинов, в особенности холестерина LDL, аполипопротеина В, триглицеридов, липопротеина (a) и аполипопротеина СIII, и (c) улучшения маркеров повреждения и фиброза печени. См. Harrison et al., *The Lancet* 394.10213 (2019): 2012-2024, содержание которой включено в данном документе посредством ссылки во всей своей полноте.

[0049] Кроме того, клиническое исследование фазы 2 (NCT03038022), проведенное с участием пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (HeFH), продемонстрировало, что ресметиром снижает уровень LDL-C в сравнении с плацебо. Снижение уровня LDL-C достигало 28,5% в сравнении с плацебо в предварительно

заданной группе пациентов, получавших лечение с помощью ресметирома, не переносящих высокоинтенсивные дозы статинов.

[0050] Примечательно, что комбинированная терапия, предусматривающая розувастатин и ресметиром для лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения, не была исследована. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, полагают, что ресметиром облегчает всасывание розувастатина в кишечнике посредством транспортера BCRP и потенциально понижает выведение розувастатина из печени. Таким образом, комбинированная терапия, описанная в данном документе, может обеспечивать возможность применения более низких доз розувастатина, чем назначенные в настоящее время, тем самым ослабляя или устраняя побочные эффекты (например, миопатию) высокодозового розувастатина.

[0051] Для оценивания соединения (например, MGL-3196 или розувастатина) в качестве потенциального субстрата для транспорта, опосредованного OST $\alpha\beta$ человека, клетки, трансфицированные с помощью OST $\alpha\beta$, можно применять в сравнении с контрольными клетками. Как трансфицированные клетки, так и контрольные клетки подвергают воздействию соединения, и затем измеряют концентрацию соединения в трансфицированных клетках и контрольных клетках. Затем можно рассчитать индекс накопления для количественного определения разности концентраций, указывающей на то, опосредует ли OST $\alpha\beta$ транспорт соединения.

Способы лечения/предупреждения

[0052] В некоторых аспектах настоящее изобретение по меньшей мере частично относится к способу лечения заболевания или нарушения со стороны печени или липидного заболевания или нарушения.

[0053] В некоторых аспектах настоящее изобретение по меньшей мере частично относится к способу лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, средства комбинированной терапии, содержащего розувастатин и ресметиром.

[0054] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение со стороны печени, подвергаемое лечению посредством способов по настоящему изобретению, представляет собой жировую болезнь печени.

[0055] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение со стороны печени, подвергаемое лечению посредством способов по настоящему изобретению, представляет собой NAFLD. Двумя типами NAFLD являются простая жировая печень и NASH. NAFLD относится к широкому спектру заболеваний печени, находящихся в диапазоне от простой жировой печени (стеатоза) до NASH и до цирроза. Все стадии NAFLD совокупно характеризуются накоплением жира в гепатоцитах. NASH представляет собой форму NAFLD, при которой у субъекта также имеется гепатит. Более конкретно, при NASH накопление жира ассоциировано с различными степенями воспаления (гепатита) и рубцевания (фиброза) печени. NAFLD и NASH встречаются у индивидуумов, которые не потребляют избыточные количества алкоголя. Тем не менее, во многих отношениях гистологическая картина биоптата при NAFLD сходна с таковой, которая может наблюдаться при заболевании печени, обусловленном злоупотреблением алкоголя. NAFLD и NASH считаются формами первичной жировой болезни печени. Формы вторичной жировой болезни печени включают те, которые встречаются при других типах заболевания печени. Таким образом, алкогольная болезнь печени (ALD) является наиболее часто встречающейся вторичной жировой болезнью печени. Вторичная жировая печень может также встречаться при хроническом вирусном гепатите С (HCV), хроническом вирусном гепатите В (HBV), хроническом аутоиммунном гепатите (AIH) и болезни Вильсона.

[0056] Симптомы NAFLD и NASH обычно не являются выразительными и, как правило, являются неспецифическими (например, они могут также наблюдаться при других заболеваниях). Симптомы являются минимальными у большинства пациентов, которые могут, однако, испытывать эпизодическую глухую боль в правом верхнем квадранте живота. Данная боль, что характерно, является тупой и щемящей, без предсказуемого паттерна возникновения. Она не является интенсивной, внезапной и тяжелой болью, как это может встречаться при, например, желчекаменной болезни. Боль в животе при NAFLD и NASH, как полагают, обусловлена растяжением оболочки печени (капсулы), когда печень увеличивается и/или когда в печени имеет место воспаление. В отличие от ALD, гепатита В или гепатита С, симптомы тяжелой острой печеночной недостаточности (например, желтуха, выраженная утомляемость, потеря аппетита, тошнота, рвота и спутанность сознания) не наблюдаются при NAFLD или NASH. Ожирение и связанные с ним состояния (например, диабет, гипертензия) часто наблюдаются среди тех лиц, которые страдают NAFLD или NASH, и классические

признаки резистентности к инсулину часто преобладают при физикальном обследовании при NAFLD и NASH. Акантокератодермия, представляющая собой темную пигментацию кожи подмышечных областей и шеи, может являться признаком резистентности к инсулину и часто наблюдается у детей с NASH. При пальпации печени она обычно ощущается нормальной. Однако в случае, когда очень большие количества жира накапливаются в печени, она может стать достаточно большой с мягким, закругленным краем, который доктор может легко почувствовать.

[0057] В дополнение к симптомам, описанным выше, диагноз NAFLD или NASH может быть установлен на основе следующих критериев: клинических и/или биохимических признаков резистентности к инсулину; хронически повышенного уровня аланинаминотрансферазы (ALT); признаков жировой печени при ультразвуковом исследовании; исключения других причин повышенного уровня ALT и жировой печени. Только при биопсии печени, однако, можно установить окончательный диагноз и определить тяжесть NAFLD или NASH.

[0058] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение со стороны печени, подвергаемое лечению посредством способов по настоящему изобретению, представляет собой NASH.

[0059] В некоторых вариантах осуществления липидное заболевание или нарушение, подвергаемое лечению посредством способов по настоящему изобретению, выбрано из группы, состоящей из дислипидемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, низкого уровня HDL и высокого уровня LDL. В некоторых вариантах осуществления гиперхолестеринемия представляет собой гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (HeFH) или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию (HoFH).

[0060] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется сердечно-сосудистый риск. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется риск развития заболевания или нарушения со стороны печени, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется риск развития липидного заболевания или нарушения, описанного в данном документе.

[0061] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется мутация THR β , выбранная из группы, состоящей из замены остатка аланина (A) дикого типа на треонин (T) в аминокислотном положении 234 в SEQ ID NO: 1 (A234T); замены остатка аргинина (R) дикого типа на глутамин (Q) в аминокислотном положении 243 в SEQ ID NO: 1 (R243Q); замены остатка аргинина (R) дикого типа на гистидин (H) в аминокислотном положении 316 в SEQ ID NO: 1 (R316H) и замены остатка аланина (A) дикого типа на треонин (T) в аминокислотном положении 317 в SEQ ID NO: 1 (A317T).

[0062] В некоторых вариантах осуществления субъект является чувствительным к ресметирому, что демонстрируется по значительному увеличению концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), у субъекта после воздействия ресметирома на субъекта.

[0063] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется rs2231142 ABCG2, что представляет собой полиморфизм BCRP.

[0064] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется полиморфизм Cyp2C8, который ингибирует образование метаболитов ресметирома.

[0065] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется нарушение функции печени. В некоторых вариантах осуществления нарушение функции печени представляет собой NASH. Соответственно, комбинированная терапия, описанная в данном документе, позволяет избегать применения аторвастатина, которое характеризуется наличием осложнений у пациентов с NASH с нарушением функции печени. В некоторых вариантах осуществления субъекту в настоящее время не вводят аторвастатин или субъект не переносит аторвастатин. Было обнаружено, что имеет место неблагоприятное взаимодействие между аторвастатином и ресметиромом.

[0066] В некоторых вариантах осуществления субъект является млекопитающим.

[0067] В некоторых вариантах осуществления субъект является человеком.

[0068] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту розувастатина в

диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг и ресметиром в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

[0069] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение розувастатина и ресметиром в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где розувастатин представлен в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, и ресметиром представлен в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

[0070] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены розувастатин и ресметиром для применения в способе лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту розувастатина в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг и ресметиром в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

[0071] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту розувастатина в комбинированной терапии с ресметиромом, где розувастатин представлен в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, и ресметиром представлен в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

[0072] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение розувастатина в комбинированной терапии с ресметиромом в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где розувастатин представлен в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, и ресметиром представлен в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

[0073] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен розувастатин для применения в комбинированной терапии с ресметиромом в лечении нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинированная терапия включает введение субъекту розувастатина в

диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг и ресметирома в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

[0074] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, ресметиром в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может применяться в способе лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

[0075] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в комбинированной терапии с ресметиромом в лечении нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где ресметиром вводится в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

[0076] Доза розувастатина и ресметирома для терапевтических или профилактических целей будет закономерно варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола субъекта и пути введения в соответствии с хорошо известными принципами медицины.

[0077] В некоторых вариантах осуществления доза вводимого розувастатина находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг. В некоторых вариантах осуществления доза вводимого розувастатина находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до 30 мг. В некоторых вариантах осуществления доза вводимого розувастатина находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до 20 мг. В некоторых вариантах осуществления доза вводимого розувастатина находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до 10 мг. В некоторых вариантах осуществления доза вводимого розувастатина находится в диапазоне от приблизительно 1 мг до 5 мг.

[0078] В некоторых вариантах осуществления доза вводимого розувастатина находится в диапазоне от приблизительно 5 мг до 40 мг. В некоторых вариантах осуществления доза вводимого розувастатина находится в диапазоне от приблизительно 5 мг до 30 мг. В некоторых вариантах осуществления доза вводимого розувастатина находится в

два раза в день. В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят три раза в день.

[0088] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят во временной близости. В некоторых вариантах осуществления розувастатин вводят до ресметирома. В некоторых вариантах осуществления ресметиром вводят до розувастатина.

[0089] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят одновременно в виде отдельных композиций.

[0090] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят в одной композиции.

[0091] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят по отдельности.

[0092] В некоторых вариантах осуществления эффективное воздействие розувастатина и ресметирома достигается при одновременном введении. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, полагают, что поскольку как ресметиром, так и розувастатин представляют собой субстраты для BCRP и OST $\alpha\beta$, оба из которых являются транспортерами лекарственных средств, сосредоточенными в кишечнике, при одновременном введении обоих лекарственных средств каждое из них может усиливать воздействие другого в кишечнике, поскольку они конкурируют друг с другом за BCRP и OST $\alpha\beta$. Вследствие этого розувастатин можно вводить в более высокой дозе, чем назначенная в настоящее время, тем самым ослабляя или устраняя побочные эффекты (например, миопатию) высокодозового розувастатина.

[0093] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят в утренние часы дня. В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят в вечерние часы дня. В некоторых вариантах осуществления розувастатин и ресметиром вводят перед сном.

[0094] Соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, можно вводить субъекту посредством любого удобного

пути введения, будь то системно/периферически или локально (т. е. в место приложения желаемого действия). В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, можно вводить путем инъекции в печень.

[0095] Пути введения включают без ограничения пероральный (например, посредством проглатывания); трансбуккальный; подъязычный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью мази, пластыря и т. п.); чресслизистый (в том числе, например, с помощью мази, пластыря и т. п.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью ингаляционной или инсуффляционной терапии, например, посредством аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); интравагинальный (например, с помощью пессария); парентеральный, например, путем инъекции, в том числе подкожной, внутрикожной, внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интратекальной, интраспинальной, интракапсулярной, субкапсулярной, интраорбитальной, внутрибрюшинной, интратрахеальной, субкутикулярной, внутрисуставной, субарахноидальной и внутригрудинной; посредством имплантации депо-препарата или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

[0096] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и/или ресметиром вводят перорально.

[0097] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и/или ресметиром вводят внутривенно.

[0098] В некоторых вариантах осуществления розувастатин и/или ресметиром вводят путем прямой инъекции.

[0099] Комбинированную терапию, описанную в данном документе, можно также применять для предупреждения заболевания или нарушения со стороны печени и/или липидного заболевания или нарушения.

Фармацевтические композиции

[0100] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин и ресметиром или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты и один или более фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей.

[0101] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены способом, который является общеизвестным, например, посредством традиционных способов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно составлять традиционным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей, включающих в себя наполнители и/или вспомогательные средства, которые облегчают обработку активных соединений до препаратов, которые можно применять фармацевтически. Разумеется, подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

[0102] Соединения по настоящему изобретению можно составлять для перорального введения в таких формах, как таблетки, капсулы (каждая из которых содержит составы с замедленным высвобождением или с рассчитанным по времени высвобождением), порошки в капсулах, пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения по настоящему изобретению можно также составлять для внутривенного (болюсного или инфузионного), внутривентриального, местного, подкожного, внутримышечного или трансдермального (например, с помощью пластыря) введения, при этом все эти формы применения хорошо известны средним специалистам в области фармацевтики.

[0103] Композиции для перорального применения, как правило, содержат инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для цели перорального терапевтического введения активное соединение может быть включено

со вспомогательными веществами и применяться в форме таблеток, троше или капсул. Композиции для перорального применения можно также получать с использованием жидкого носителя для применения в качестве ополаскивателя для полости рта, где соединение в жидком носителе применяется перорально и используется для ополаскивания и выплевывается или проглатывается. Фармацевтически совместимые связующие средства и/или вспомогательные материалы могут быть включены в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, троше и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotex; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин, или ароматизатор, такой как ароматизатор со вкусом мяты перечной, метилсалицилат или ароматизатор со вкусом апельсина.

[0104] Для введения путем ингаляции соединения доставляются в форме спрея-аэрозоля из находящегося под давлением контейнера или дозирующего устройства, которые содержат подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или из небулайзера.

[0105] Состав по настоящему изобретению может быть представлен в форме водного раствора, содержащего водную среду-носитель. Компонент, представляющий собой водную среду-носитель, может содержать воду и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Подходящие приемлемые вспомогательные вещества включают в себя вещества, выбранные из группы, состоящей из усилителя растворимости, хелатирующего средства, консерванта, средства, регулирующего тоничность, средства, регулирующего вязкость/суспендирующего средства, буфера и средства, модифицирующего pH, и их смеси.

[0106] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (при этом водорастворимые) или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсии. Для внутривенного введения подходящие носители

включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Stenophor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси) или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, при которой существует легкая возможность введения через шприц. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть предохранена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения вещества для покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предупреждения действия микроорганизмов можно достичь с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях будет предпочтительным включение изотонических средств, например, сахаров, полиспиртов, таких как маннит, сорбит, хлорида натрия, в композицию. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить посредством включения в композицию средства, которое задерживает всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[0107] Стерильные инъекционные растворы можно получать путем введения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель вместе с одним или комбинацией из ингредиентов, перечисленных выше, если это требуется, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем введения активного соединения в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов способы получения представляют собой вакуумную сушку и сублимационную сушку, посредством которых получают порошок активного ингредиента с любым дополнительным желаемым ингредиентом из их раствора, предварительно подвергнутого стерилизующей фильтрации.

[0108] В одном варианте осуществления активные соединения получают с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые будут

защищать соединение от быстрого выведения из организма, как, например, в случае состава с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Могут применяться биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области. Липосомальные суспензии (содержащие липосомы, нацеленные на инфицированные клетки, с моноклональными антителами к вирусным антигенам) можно также применять в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0109] Композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инфузии (например, в виде тонкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривенного или внутримышечного введения доз или в виде суппозитория для ректального введения доз).

[0110] В некоторых вариантах осуществления розувастатин составлен в виде геля.

[0111] В некоторых вариантах осуществления розувастатин составлен в виде таблетки.

[0112] В некоторых вариантах осуществления розувастатин составлен в виде пилюли.

[0113] В некоторых вариантах осуществления розувастатин составлен в виде капсулы.

[0114] В некоторых вариантах осуществления розувастатин составлен в виде раствора.

[0115] В некоторых вариантах осуществления ресметиром составлен в виде геля.

[0116] В некоторых вариантах осуществления ресметиром составлен в виде таблетки.

[0117] В некоторых вариантах осуществления ресметиром составлен в виде пилюли.

[0118] В некоторых вариантах осуществления ресметиром составлен в виде капсулы.

[0119] В некоторых вариантах осуществления ресметиром составлен в виде раствора.

[0120] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде геля.

[0121] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки.

[0122] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде пилюли.

[0123] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде капсулы.

[0124] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде раствора.

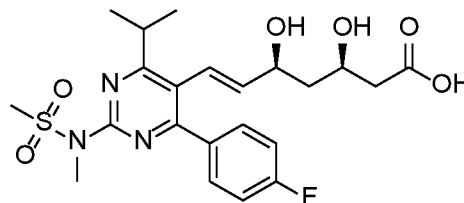
Определения

[0125] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает средний специалист в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Используемая в данном описании терминология предназначена для описания только конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения.

[0126] Если приведен диапазон значений, то следует понимать, что диапазон включает обе конечные точки такого диапазона, а также все промежуточные значения.

[0127] Следующие термины используются для описания настоящего изобретения. В случаях, в которых термин конкретно не определен в данном документе, такой термин указан в значении, принятом в данной области техники средними специалистами в данной области, применяющими этот термин в контексте его применения при описании настоящего изобретения.

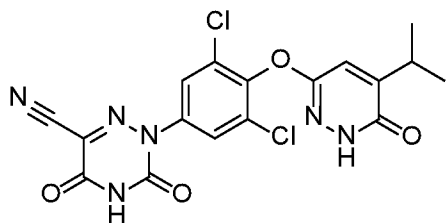
[0128] Как используется в данном документе, «розувастатин» относится к (E)-7-[4-(4-фторфенил)-6-изопропил-2-[метил(метилсульфонил)амино]пиримидин-5-ил](3R,5S)-



3,5-дигидроксигепт-6-еновой кислоте (т. е.), или кальциевой соли бис[(E)-7-[4-(4-фторфенил)-6-изопропил-2-[метил(метилсульфонил)амино]пиримидин-5-ил](3R,5S)-3,5-дигидроксигепт-6-еновой

кислоты] (т. е.
 $\left[\begin{array}{c} \text{Chemical structure of rosuvastatin} \\ \text{with a negative charge on the carboxylate group} \end{array} \right]_2 \text{Ca}^{2+}$
), или любой другой из ее фармацевтически приемлемых солей.

[0129] Как используется в данном документе, «ресметиром» относится к MGL-3196 или 2-(3,5-дихлор-4-((5-изопропил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрилу (т. е.



) или любой из его фармацевтически приемлемых солей.

[0130] Используемые в данном документе и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа используются в данном документе для обозначения одного или более одного (т. е. по меньшей мере одного) из грамматических объектов данной заявки, если контекст явно не предусматривает иное. В качестве примера «сверхчистая форма» означает одну сверхчистую форму или более одной сверхчистой формы.

[0131] Фразу «и/или», используемую в данном документе в описании и в формуле изобретения, следует понимать как означающую «один или оба». Необязательно могут быть представлены другие элементы, отличные от элементов, конкретно

идентифицированных с помощью выражения «и/или». Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В» в случае ее использования в сочетании с открытой формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в одном варианте осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы).

[0132] Если явным образом не указано иное, термины «примерно» и «приблизительно» являются синонимичными. В некоторых вариантах осуществления «примерно» и «приблизительно» относятся к указанным количеству, значению, дозе или продолжительности $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,5\%$. В некоторых вариантах осуществления «примерно» и «приблизительно» относятся к перечисленному количеству, значению, дозе или продолжительности $\pm 5\%$. В некоторых вариантах осуществления «примерно» и «приблизительно» относятся к перечисленным количеству, значению, дозе или продолжительности $\pm 2\%$. В некоторых вариантах осуществления «примерно» и «приблизительно» относятся к перечисленным количеству, значению, дозе или продолжительности $\pm 1\%$.

[0133] Как используется в данном документе в описании и формуле изобретения, «или» следует понимать как имеющее такое же значение, как «и/или», как определено выше. Например, при разделении объектов в перечне «или» или «и/или» должны толковаться как включающие, т. е. включающие по меньшей мере один, но также включающие более одного из ряда или перечня элементов и необязательно дополнительные неперечисленные объекты. Только термины, явно указывающие на противоположное, такие как «только один из» или «точно один из» или, при использовании в формуле изобретения, «состоящий из», будут относиться к включению точно одного элемента из ряда или перечня элементов. Как правило, используемый в данном документе термин «или» должен толковаться только как указывающий на исключающие альтернативы (т. е. «один или другой, но не оба»), если ему предшествуют термины исключительности, такие как «любой», «один из», «только один из» или «точно один из».

[0134] Термин «комбинированная терапия» может относиться как к совместному введению (введению двух или более терапевтических средств в одно и то же время),

так и к введению во временной близости, при условии, что терапевтические средства присутствуют в организме пациента до некоторой степени, предпочтительно в эффективных количествах, в одно и то же время.

[0135] Термин «эффективный» может означать, но никоим образом не ограничивается этим, что количество/доза активного фармацевтического ингредиента в случае использования в ситуации их предполагаемого применения осуществляют предупреждение, подавление возникновения, уменьшение интенсивности проявлений, задержку или лечение (облегчение симптома до некоторой степени, предпочтительно полностью) симптомов нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в таком лечении или получающего такое лечение, или являются достаточными для этого. Термин «эффективный» включает в себе все другие термины, относящиеся к эффективному количеству или эффективной концентрации, например, «эффективные количество/доза», «фармацевтически эффективные количество/доза» или «терапевтически эффективные количество/доза», которые в иных случаях описаны или используются в настоящей заявке.

[0136] Эффективное количество зависит от возраста, веса, пола, предшествующего анамнеза или семейного анамнеза пациента, типа и тяжести заболевания, применяемой композиции, пути введения, стадии лечения, типа вскармливающего, получающего лечение, физических характеристик конкретного рассматриваемого вскармливающего, сопутствующей лекарственной терапии и других факторов, которые будут понятны специалистам в области медицины. Точное количество может быть установлено специалистом в данной области с применением известных методик с учетом клинических данных и медицинского опыта (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vol. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); и Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0137] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые в пределах объема обоснованного медицинского суждения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции

или другой проблемы или осложнения соизмеримо с разумным соотношением польза/риск.

[0138] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, которое является применимым в получении фармацевтической композиции, которая в целом является безопасной, нетоксичной и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной, и включает в себя вспомогательное вещество, которое является приемлемым для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у людей. «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», как используется в описании и формуле изобретения, включает как одно, так и более одного такого вспомогательного вещества.

[0139] Используемый в данном документе термин «предупреждение» или «предупредить» описывает ослабление или устранение начала проявления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

[0140] Используемый в данном документе термин «соль» означает фармацевтически приемлемую соль и может включать соли присоединения кислоты, в том числе гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты, гидросульфаты, алкилсульфонаты, арилсульфонаты, ацетаты, бензоаты, цитраты, малеаты, fumarаты, сукцинаты, лактаты и тартраты. Соль может также образоваться между катионом и отрицательно заряженной группой в соединении А. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Примерами некоторых подходящих замещенных ионов аммония являются те, которые получены из этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглюмина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Соль может также содержать четвертичный атом азота.

[0141] Используемый в данном документе термин «субъект» является взаимозаменяемым с термином «субъект, нуждающийся в этом», оба из которых относятся к субъекту, у которого имеется заболевание или нарушение или у которого имеется увеличенный риск развития заболевания или нарушения. «Субъект» включает млекопитающее. Млекопитающее может являться, например, человеком или

подходящим отличным от человека млекопитающим, таким как примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. В одном варианте осуществления млекопитающее является человеком. Субъект, нуждающийся в этом, может являться субъектом, у которого было ранее диагностировано или идентифицировано наличие заболевания или нарушения, раскрытого в данном документе. Субъект, нуждающийся в этом, может также являться субъектом, который страдает заболеванием или нарушением, раскрытым в данном документе. В качестве альтернативы субъект, нуждающийся в этом, может являться субъектом, у которого имеется увеличенный риск развития такого заболевания или нарушения по сравнению с популяцией в целом (т. е. субъектом, который предрасположен к развитию такого нарушения по сравнению с популяцией в целом). У субъекта, нуждающегося в этом, может иметься рефрактерное или резистентное заболевание или нарушение, раскрытое в данном документе (т. е. заболевание или нарушение, раскрытое в данном документе, которое не отвечает или до сих пор не ответило на лечение). Субъект может быть резистентным в начале лечения или может стать резистентным в ходе лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получил все известные эффективные виды терапии для заболевания или нарушения, раскрытого в данном документе, и они оказались неудачными. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получил по меньшей мере один предшествующий вид терапии.

[0142] Как используется в данном документе, «временная близость» означает, что введение одного терапевтического средства происходит в пределах периода времени до или после введения другого терапевтического средства таким образом, что терапевтический эффект одного терапевтического средства перекрывается с терапевтическим эффектом другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект одного терапевтического средства полностью перекрывается с терапевтическим эффектом другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления «временная близость» означает, что введение одного терапевтического средства происходит в пределах периода времени до или после введения другого терапевтического средства таким образом, что существует синергический эффект между одним терапевтическим средством и другим терапевтическим средством. «Временная близость» может варьироваться в зависимости от различных факторов, включающих без ограничения возраст, пол, вес, генетический

фон, медицинское состояние, нарушение, анамнез заболевания и анамнез лечения субъекта, которому необходимо вводить терапевтические средства; заболевание, нарушение или состояние, подлежащее лечению или уменьшению интенсивности проявлений; терапевтический исход, которого необходимо достичь; дозировку, частоту введения доз и продолжительность введения доз терапевтических средств; фармакокинетические и фармакодинамические характеристики терапевтических средств; а также путь(пути), посредством которых вводятся терапевтические средства. В некоторых вариантах осуществления «временная близость» означает в пределах 15 минут, в пределах 30 минут или в пределах часа. В некоторых вариантах осуществления многократное введение одного терапевтического средства может происходить во временной близости с однократным введением другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления временную близость можно изменять в ходе цикла лечения или в рамках схемы введения доз. В некоторых вариантах осуществления два терапевтических средства вводятся во временной близости таким образом, что максимальное воздействие в желудочно-кишечном тракте и системное воздействие обоих терапевтических средств происходит приблизительно в одно и то же время.

[0143] Следует понимать, что ссылки на «осуществление лечения» или «лечение» включают облегчение установленных симптомов состояния или нарушения. «Осуществление лечения» или «лечение» статуса, нарушения или состояния, таким образом, включает: (1) задержку появления клинических симптомов статуса, нарушения или состояния, развивающихся у человека, который может страдать статусом, нарушением или состоянием, но еще не испытывать или не демонстрировать клинические или субклинические симптомы статуса, нарушения или состояния, (2) подавление статуса, нарушения или состояния, т. е. приостановление или ослабление развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) улучшение или смягчение проявления заболевания, т. е. обеспечение регрессии статуса, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Эффекты ресметирома в отношении уровней розувастатина в плазме крови

[0144] В клиническом исследовании межлекарственных взаимодействий (DDI), проводимом для ресметирома и розувастатина, не наблюдали проблем безопасности, таких как повышения уровней ферментов печени или креатинкиназы (СК), что может быть связано с сопутствующим введением доз статинов. Обнаружили минимальный эффект (< 2-кратный) 200 мг ресметирома, заключающийся в увеличении уровней розувастатина. Исходя из таких результатов и прогнозов *in vitro/in vivo*, в таблице 1 показано потенциальное влияние ресметирома на фармакокинетические характеристики (ПК) статинов в зависимости от дозы ресметирома.

[0145] Таблица 1. Сводная информация о прогнозах в отношении увеличения значения AUC для розувастатина в зависимости от дозы ресметирома и предполагаемого высокого соотношения печень:кровь

	Прогнозируемое значение в зависимости от дозы ресметирома				Наблюдаемое значение
	50 мг	80 мг	100 мг	200 мг	200 мг (исследование 03)
Розувастатин	1,42	1,55	1,60	1,79	1,82

[0146] В данном исследовании для минимизации вероятности связанных с дозой побочных эффектов выбирают низкую дозу розувастатина (10 мг, при максимальной представленной на рынке дозе, составляющей 40 мг), но также выше наиболее низкой, чтобы обеспечить лучшее описание конечной фазы элиминации его концентрации в плазме крови; и выбирают дозу ресметирома (200 мг), поскольку более высокая доза будет обеспечивать более полное тестирование потенциального межлекарственного взаимодействия.

[0147] Таблица 2. Сводная информация о PK-параметрах розувастатина у здоровых субъектов после однократной дозы 10 мг розувастатина в присутствии и в отсутствие 200 мг/день MGL-3196

PK-параметр	Розувастатин							
	В отсутствие MGL-3196				В присутствии MGL-3196			
	N	Среднее		%	N	Среднее		%
значение		SD	CV	значение		SD	CV	
C_{max} , нг/мл	25	3,62	2,04	56,5	25	10,6	6,19	58,2
T_{max} , ч	25	4,56	0,821	18,0	25	4,60	1,22	26,6
$AUC_{последнее}$, нг·ч/мл	25	44,5	22,9	51,3	25	85,2	48,0	56,3
AUC_{inf} , нг·ч/мл	22	51,7	22,8	44,1	24	92,4	47,2	51,1
% AUC_{extr}	25	10,6	6,13	57,7	25	6,59	4,76	72,2
λ , ч ⁻¹	25	0,0414	0,0145	35,1	25	0,0398	0,0108	27,2
$T_{1/2}$, ч	25	18,2	4,93	27,1	25	18,6	4,68	25,2

[0148] Таблица 3. Сводная информация о результатах для розувастатина у здоровых субъектов в присутствии или в отсутствие MGL-3196

PK-параметр	Среднее геометрическое значение для розувастатина		% соотношение ^a	90% CI, нижние ^b	90% CI, верхние ^c
	В отсутствие MGL-3196	В присутствии MGL-3196			
	C_{max} , нг/мл	3,11			
$AUC_{последнее}$, нг·ч/мл	38,0	73,3	192,76	167,63	221,67
AUC_{inf} , нг·ч/мл	46,6	85,1	182,41	161,41	206,15

^a % соотношение средних геометрических значений для розувастатина с MGL-3196 и без MGL-3196

^b 90% CI, нижние - нижние уровни в 90% доверительных интервалах

^c 90% CI, верхние - верхние уровни в 90% доверительных интервалах

[0149] Результаты указывают на то, что 200 мг/день MGL-3196 в течение 9 последовательных дней увеличивали значение AUC_{inf} для розувастатина в однократной дозе, составляющее ↑182,4% (90% CI: от 161,4 до 206,15%), и, по-видимому, незначительно уменьшали соотношения средних геометрических значений AUC_{inf} для N-десметилрозувастатина относительно розувастатина.

Пример 2. MGL-3196 у пациентов с HeFH

[0150] Клиническое испытание фазы 2 проводили с участием 116 пациентов с доказанной гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (HeFH). Первичная конечная точка представляла собой понижение уровня LDL-C в сравнении с плацебо, и вторичные конечные точки включали эффекты в отношении дополнительных липидов и липопротеинов.

[0151] MGL-3196-06 (NCT03038022) представляло собой 12-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание с участием пациентов с HeFH, у которых не наблюдается целевой уровень LDL-C при максимальной переносимой дозе статинов. Пациенты получали 100 мг MGL-3196 или плацебо один раз в день в течение 12 недель (в соотношении 2:1) в дополнение к их схеме снижения уровня LDL-C.

[0152] Примерно 75% пациентов получали высокоинтенсивные дозы статинов (аторвастатин (также называемый «аторва») — 80 мг; розувастатин (также называемый «розува») — 20/40 мг); 25,9% не получали статины или получали умеренные дозы статинов (до 40 мг «аторва»).

[0153] У пациентов, получавших лечение с помощью MGL-3196, достигалось снижение уровня LDL-C ($p < 0,0001$) в сравнении с плацебо (см., например, фиг. 2 и 3). Снижение уровня LDL-C достигало 28,5% в сравнении с плацебо в предварительно заданной группе пациентов, получавших лечение с помощью MGL-3196, не переносящих высокоинтенсивные дозы статинов.

[0154] Также наблюдалось снижение уровней аполипопротеина В (ApoB) (-18-29%), триглицеридов (TG) (-25-31%), аполипопротеина СIII (Apo CIII) (-22%) и липопротеина (а) (Lp(a)) (-26-33%) ($p < 0,0001$) (см., например, фиг. 4-6).

[0155] MGL-3196 статистически значимо снижает уровни LDL-C и других атерогенных липидов у пациентов с HeFH и является эффективным у пациентов, не переносящих высокоинтенсивные статины. Эффект MGL-3196, заключающийся в понижении уровней нескольких атерогенных липидов, может обеспечивать снижение риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с NAFLD/NASH, характеризующихся непереносимостью статинов от легкой до тяжелой.

Пример 3. MGL-3196 в качестве субстрата для BCRP

[0156] MGL-3196 не является ингибитором P-gp и является умеренным ингибитором BCRP. Исходя из прогнозируемого взаимодействия с BCRP в стенке кишечника ($R = 33,5$), имеет место возможный вклад ингибирования BCRP в кишечнике во взаимодействия лекарственных средств.

[0157] Таблица 4. Оценки R-значений для DDI

	IC ₅₀ (мкМ)	Ткань	Оценка DDI	R-значение
BCRP	27,4	Кишечник	[I ₂]/IC ₅₀ ≥ 10	33,5
		Желчные пути/почки/BBB	[I _{свободный}]/IC ₅₀ ≥ 0,02	0,004

Пример 4. MGL-3196 в качестве субстрата для OSTαβ

[0158] MGL-3196 тестировали в качестве потенциального субстрата для транспорта, опосредованного OSTαβ человека.

При 10 мкМ и 100 мкМ MGL-3196 имело место более чем 2-кратное различие в наблюдаемом поглощении для OSTαβ в клетках, трансфицированных с помощью транспортера, в сравнении с контрольными клетками (см., например, фиг. 7). При наиболее низкой концентрации MGL-3196, составляющей 1 мкМ, индекс накопления составлял 1,35. Для сравнения, розувастатин, тестируемый при 0,1, 1 и 10 мкМ, демонстрировал не более чем 2-кратное различие в поглощении, при этом наибольший индекс накопления, составляющий 1,55, наблюдался при 10 мкМ (см., например, фиг. 8). Следовательно, MGL-3196 может быть субстратом для OSTαβ человека в условиях исследования. Маркерный субстрат демонстрировал достаточный транспорт для удовлетворения критериям контроля, установленным BioIVT.

Таблица 5. Данные *in vitro* о транспорте MGL-3196 и розувастатина, опосредованном OST $\alpha\beta$ человека

Транспортер	Условия анализа	Накопление розувастатина или MGL-3196 (пмоль/мин/см ²)		
		В клетках с транспортером	В контрольных клетках	Суммарно
OST $\alpha\beta$	1 мкМ таурохолевой кислоты	0,109 ± 0,0105	0,0284 ± 0,000304	0,0809 ± 0,0105
	0,1 мкМ розувастатина	0,00894 ± 0,000845	0,00664 ± 0,00215	0,00230 ± 0,000845
	1 мкМ розувастатина	0,0575 ± 0,00167	0,0557 ± 0,00359	0,00176 ± 0,00167
	10 мкМ розувастатина	0,459 ± 0,0599	0,297 ± 0,0377	0,162 ± 0,0599
	1 мкМ MGL-3196	2,58 ± 0,103	1,91 ± 0,220	0,670 ± 0,103
	10 мкМ MGL-3196	21,9 ± 0,810	11,3 ± 0,500	10,6 ± 0,810
	100 мкМ MGL-3196	137 ± 12,8	49,3 ± 6,28	88,1 ± 12,8

Таблица 6. Индекс накопления, определенный на основании данных *in vitro* о транспорте MGL-3196 и розувастатина, опосредованном OST $\alpha\beta$ человека

Транспортер	Условия анализа	Индекс накопления
OST $\alpha\beta$	1 мкМ таурохолевой кислоты	3,85 ± 0,370
	0,1 мкМ розувастатина	1,35 ± 0,127
	1 мкМ розувастатина	1,03 ± 0,0299
	10 мкМ розувастатина	1,55 ± 0,202
	1 мкМ MGL-3196	1,35 ± 0,0537
	10 мкМ MGL-3196	1,94 ± 0,0717
	100 мкМ MGL-3196	2,79 ± 0,260

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[0159] Хотя настоящее изобретение было описано во взаимосвязи с конкретными вариантами осуществления, изложенными выше, многие его альтернативы, модификации и другие видоизменения будут очевидны средним специалистам в данной области. Предполагается, что все такие альтернативы, модификации и видоизменения находятся

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту розувастатина в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг и ресметирома в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

2. Применение розувастатина и ресметирома в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где розувастатин представлен в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, и ресметиром представлен в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

3. Применение розувастатина в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где:

лекарственный препарат содержит первый лекарственный препарат и второй лекарственный препарат, который отделен от первого лекарственного препарата;

первый лекарственный препарат содержит розувастатин в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг; и

второй лекарственный препарат содержит ресметиром в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

4. Применение розувастатина в комбинированной терапии с ресметиромом в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где розувастатин представлен в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, и ресметиром представлен в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

5. Розувастатин и ресметиром для применения в комбинированной терапии для лечения нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту розувастатина в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг и ресметирома в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.

6. Розувастатин для применения в комбинированной терапии с ресметиромом в лечении нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где комбинированная терапия включает введение субъекту розувастатина в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг и ресметирома в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.
7. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из пп. 1-6, где розувастатин и ресметиром вводятся во временной близости.
8. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из пп. 1-6, где розувастатин и ресметиром вводятся одновременно.
9. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из пп. 1-6, где розувастатин и ресметиром вводятся по отдельности.
10. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по п. 8, где розувастатин и ресметиром представлены в одной композиции.
11. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из пп. 1-9, где розувастатин и ресметиром представлены в отдельных композициях.
12. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где розувастатин и ресметиром вводятся перорально.
13. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где розувастатин и ресметиром вводятся ежедневно, два раза в день или три раза в день.
14. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где розувастатин вводится в количестве, составляющем приблизительно 2 мг, приблизительно 4 мг,

приблизительно 6 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 10 мг или приблизительно 12 мг.

15. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где ресметиром вводится в количестве, составляющем приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 110 мг.

16. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где розувастатин составлен в виде геля, таблетки, пилюли или капсулы.

17. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где ресметиром составлен в виде геля, таблетки, пилюли или капсулы.

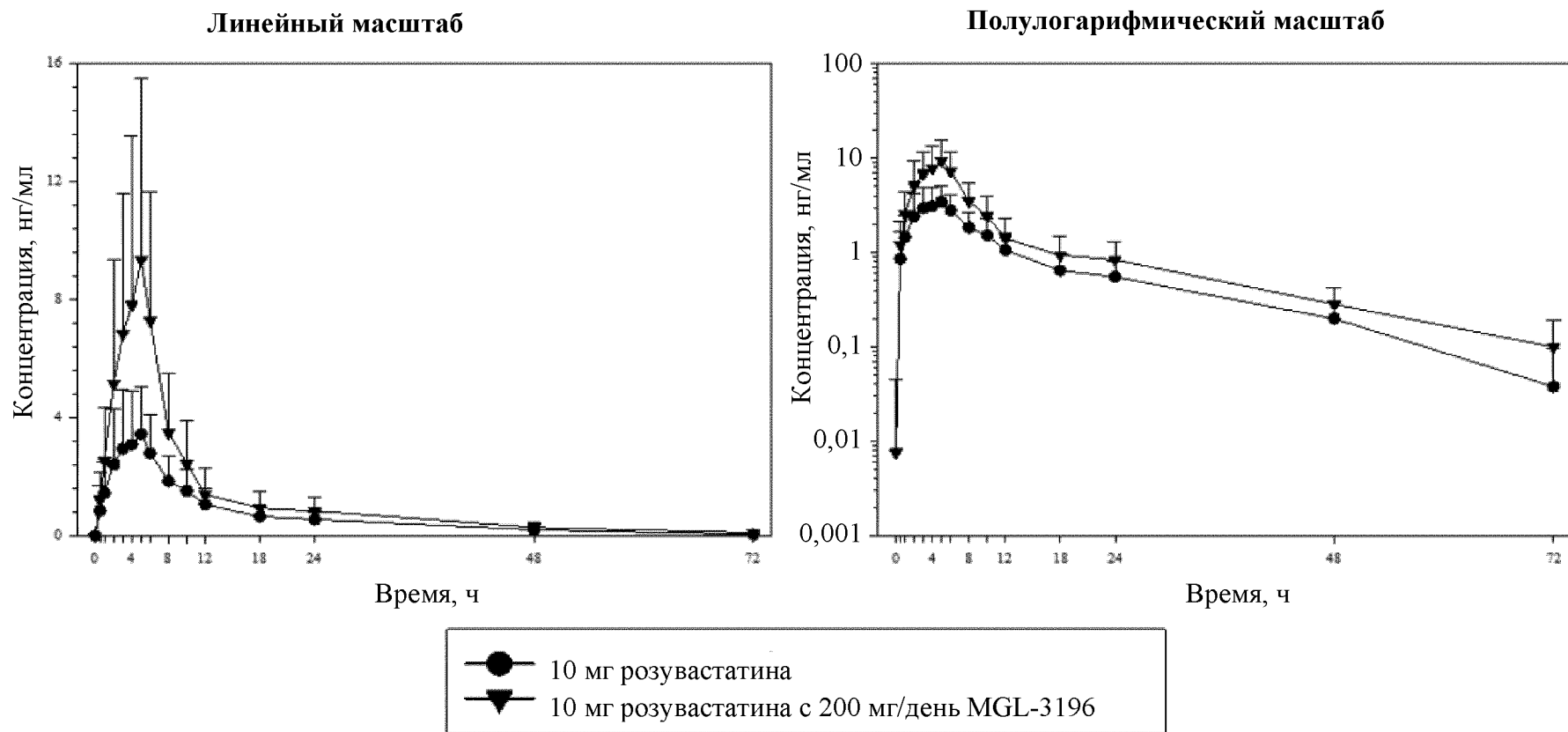
18. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где нарушение со стороны печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит или жировую болезнь печени.

19. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где липидное нарушение представляет собой гиперлипидемию или гиперхолестеринемию.

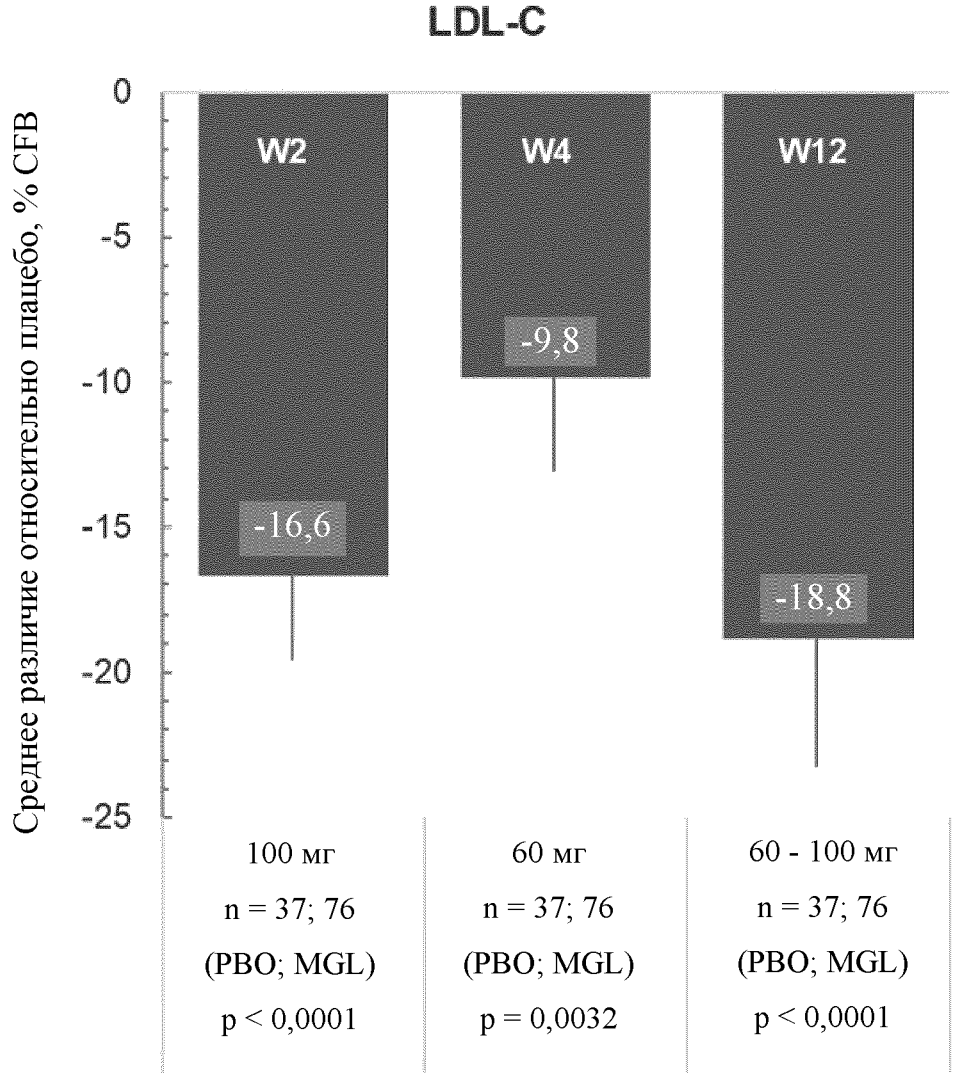
20. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по п. 19, где гиперхолестеринемия представляет собой гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (HeFH) или гомозиготную семейную гиперхолестеринемию (HoFH).

21. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где субъект является человеком.

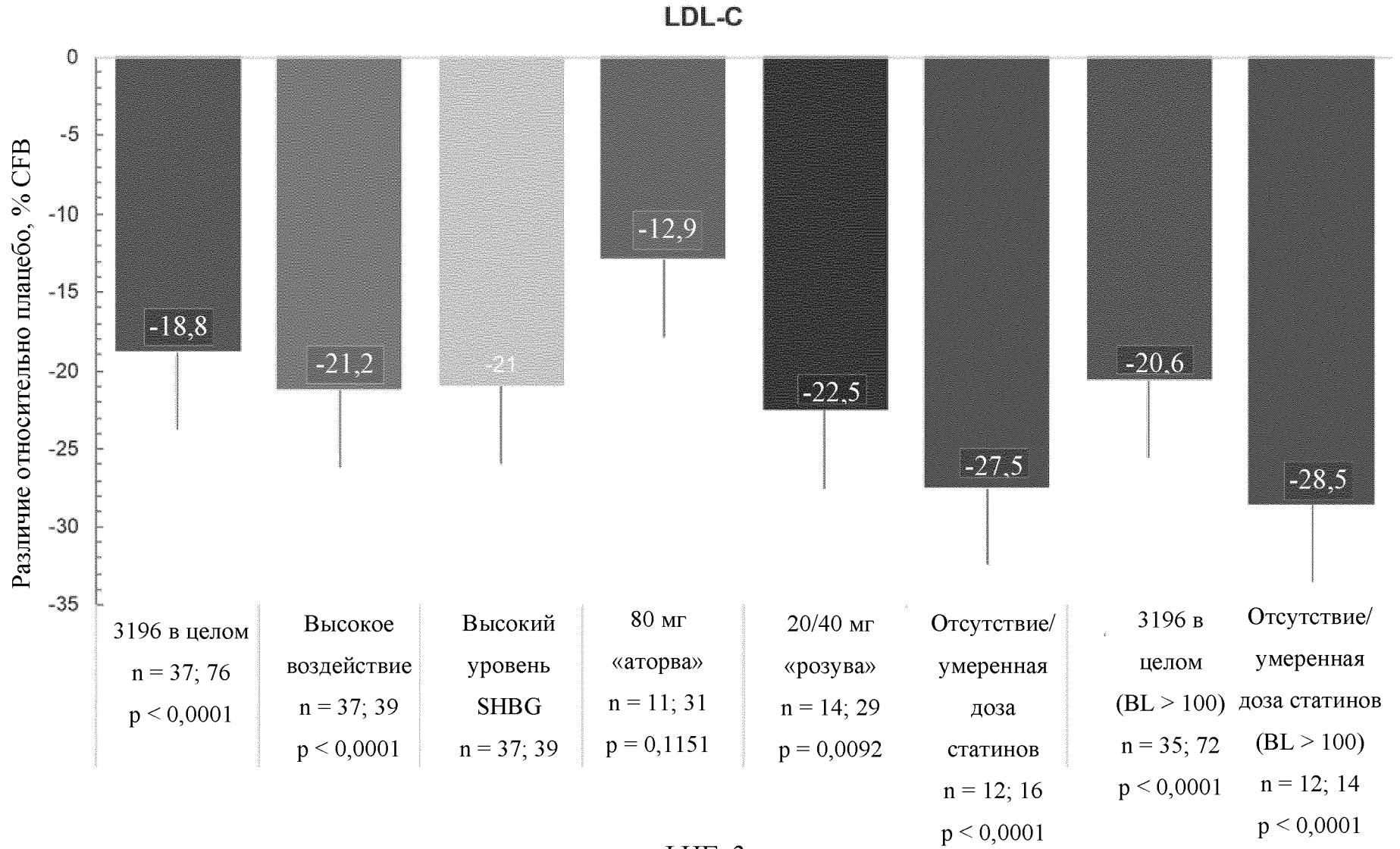
22. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта имеется сердечно-сосудистый риск.
23. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где у субъекта имеется нарушение функции печени.
24. Способ, применение, розувастатин и ресметиром для применения или розувастатин для применения по любому из предыдущих пунктов, где субъекту в настоящее время не вводится аторвастатин.
25. Фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг, ресметиром в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
26. Фармацевтическая композиция, содержащая розувастатин в диапазоне от приблизительно 1 мг до 40 мг и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в комбинированной терапии с ресметиромом в лечении нарушения со стороны печени или липидного нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где ресметиром вводится в диапазоне от приблизительно 40 мг до 200 мг.



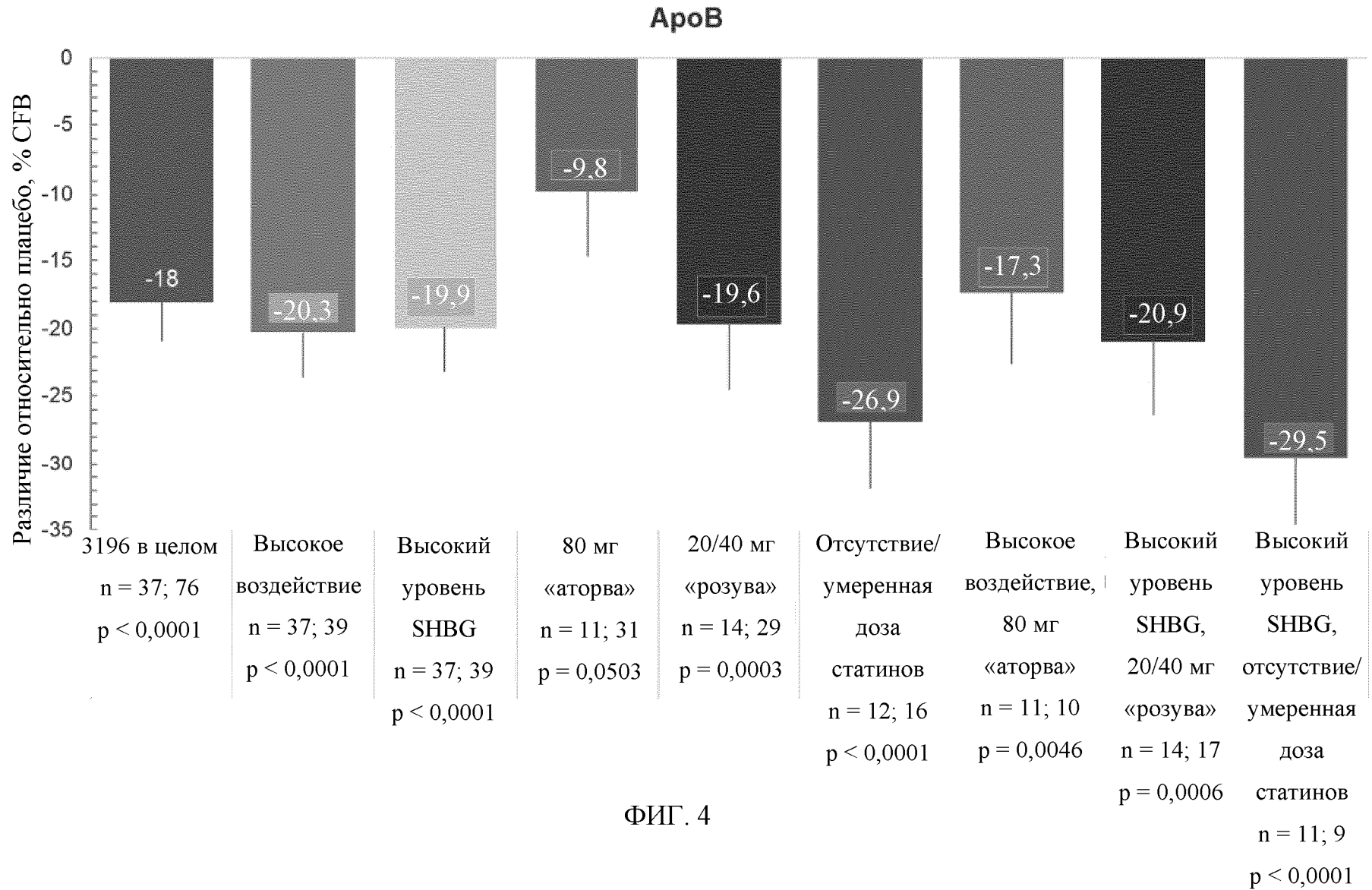
ФИГ. 1



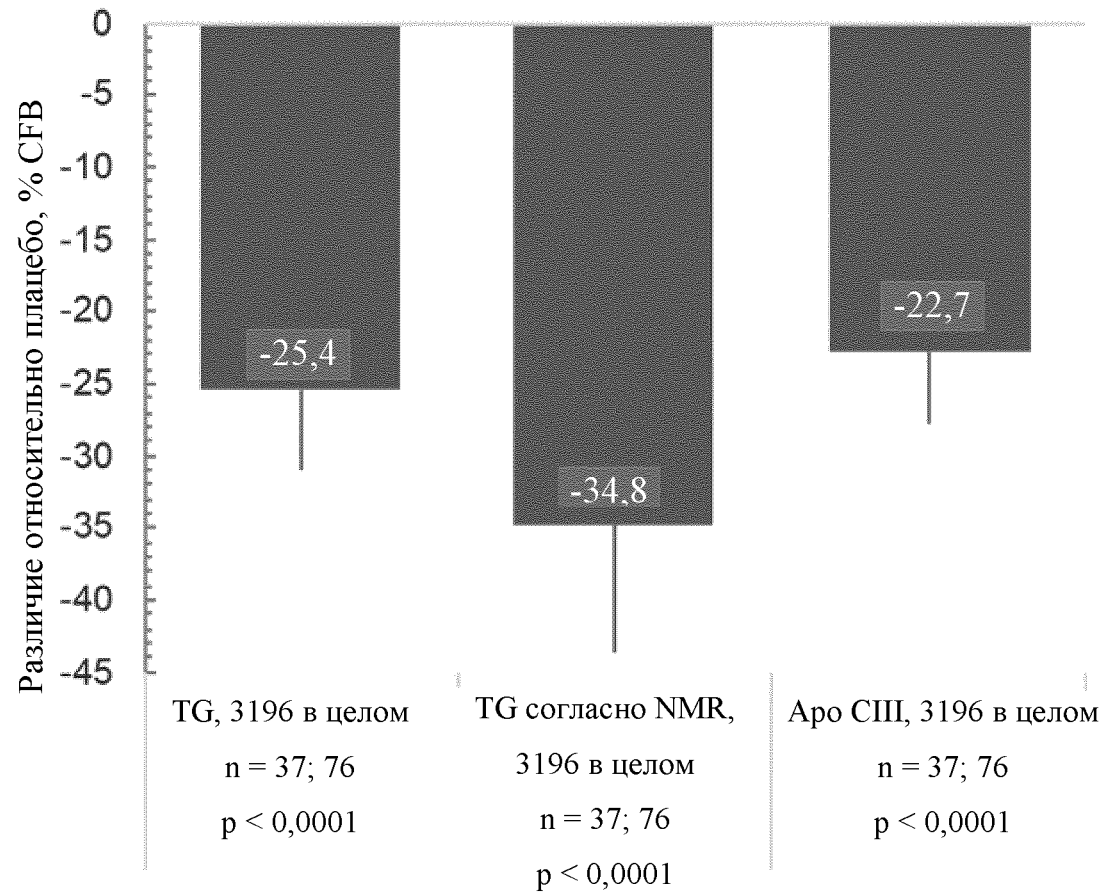
ФИГ. 2



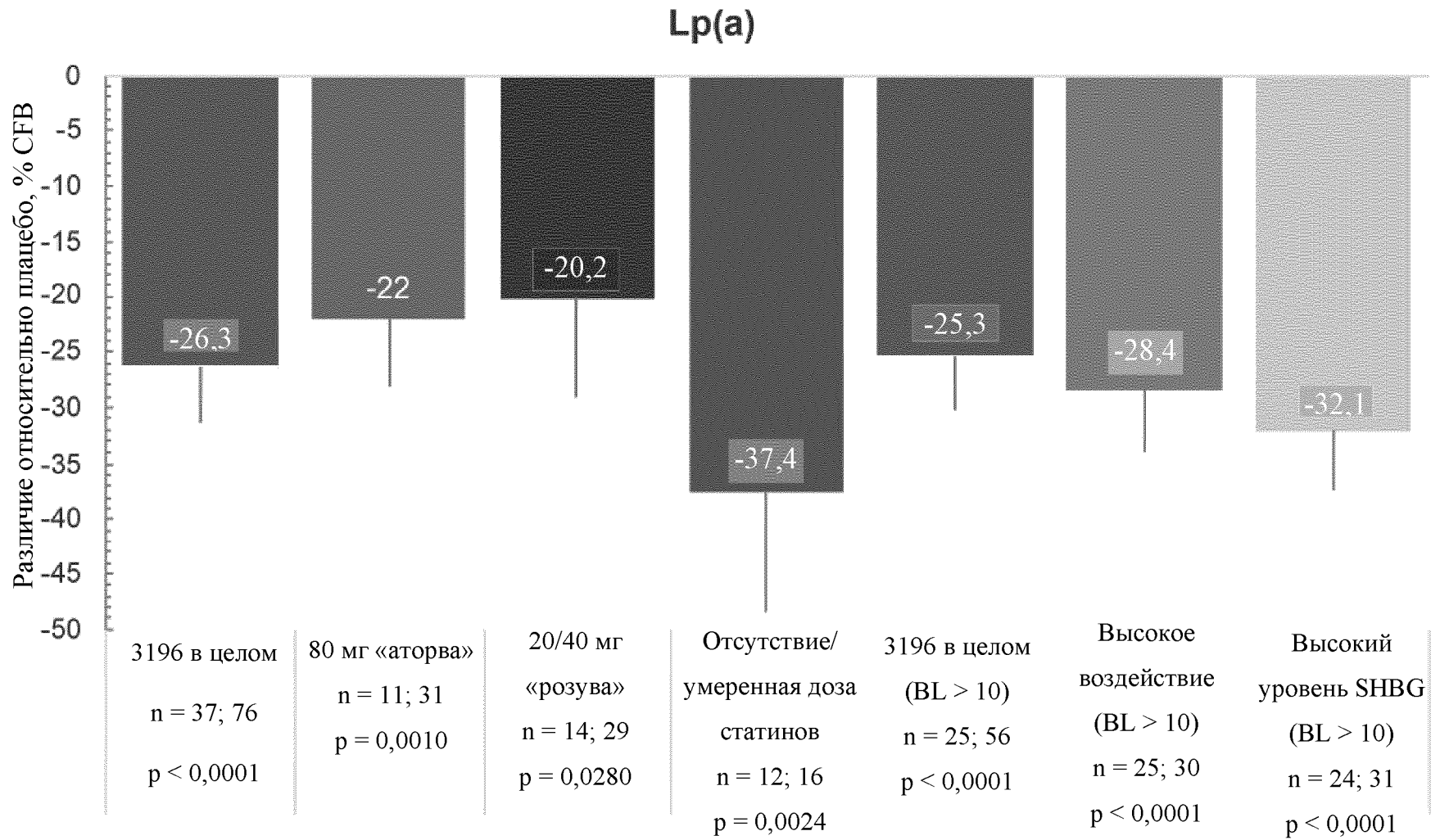
ФИГ. 3



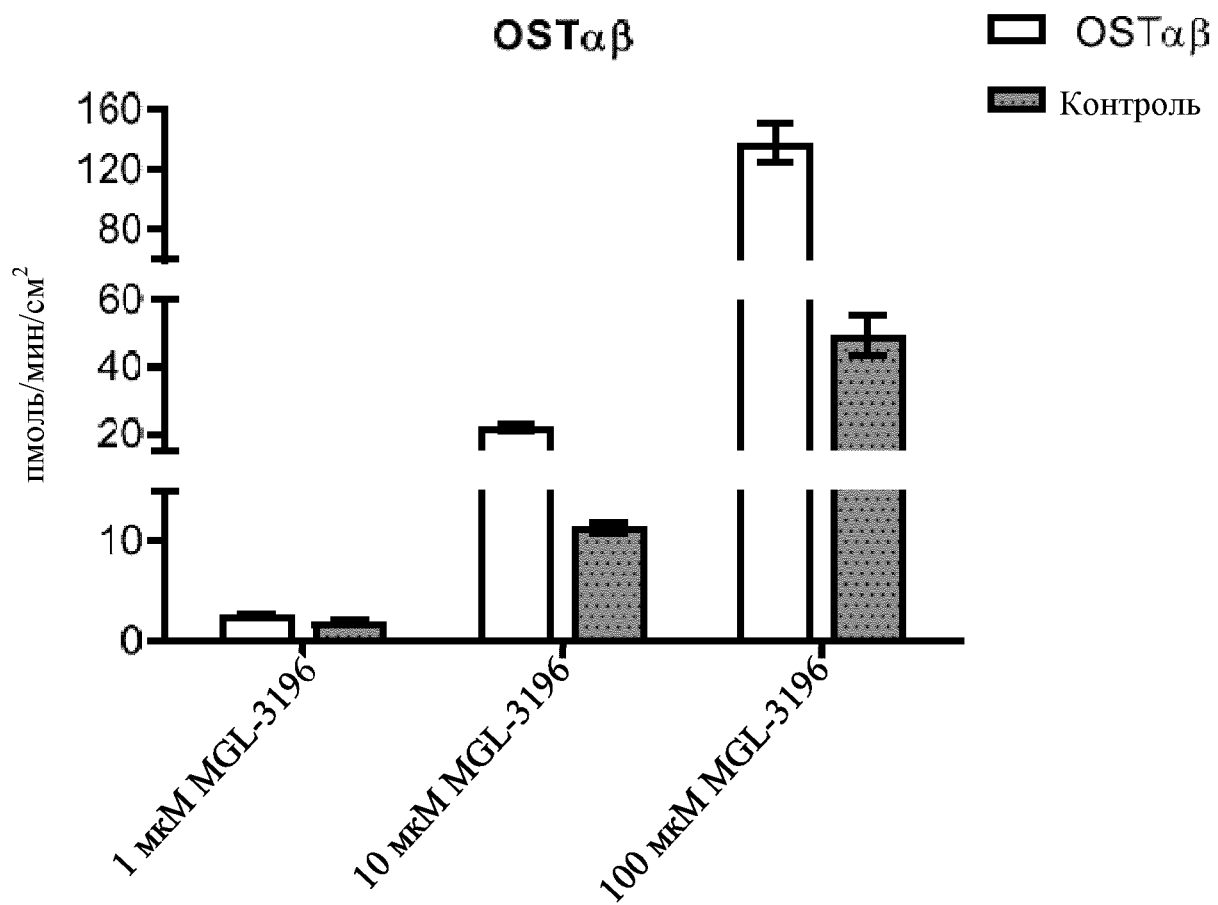
Триглицериды - Аро СIII



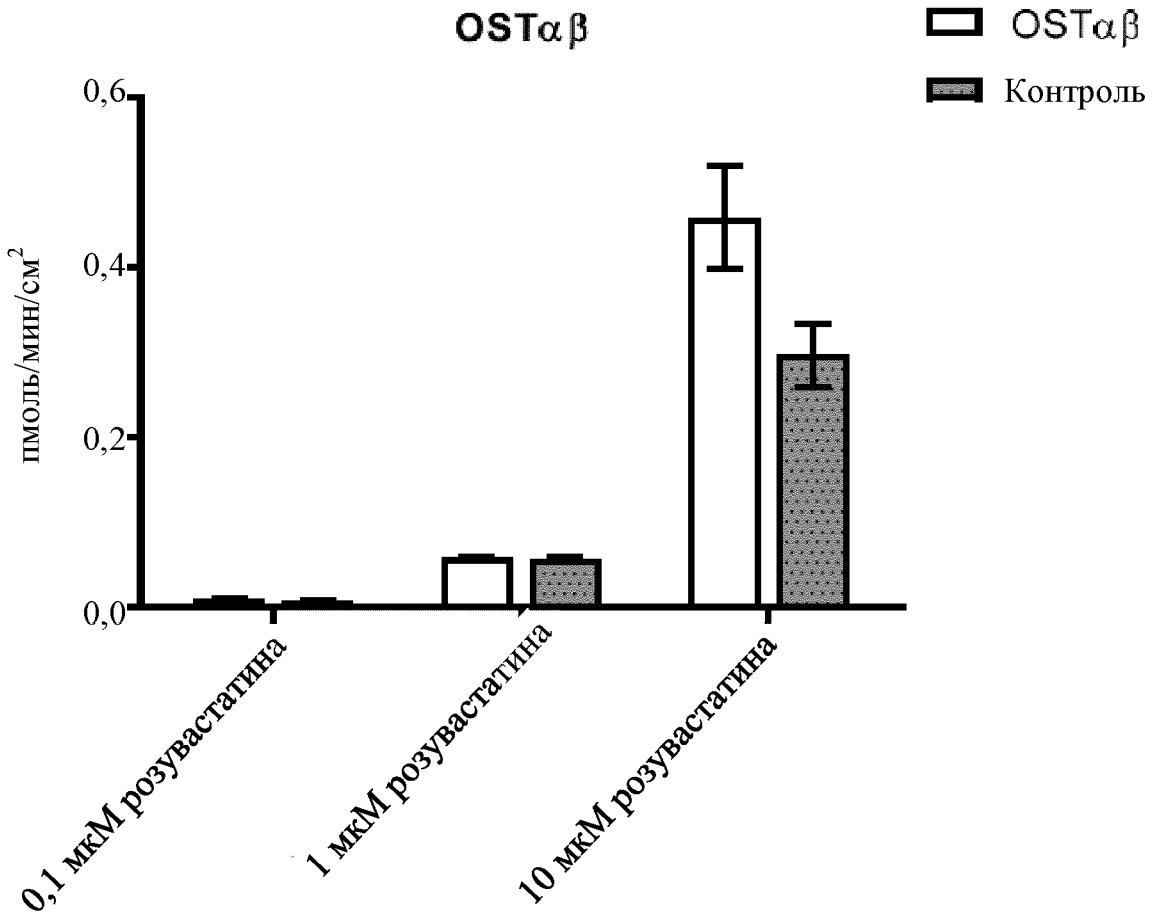
ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8