

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393440 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.20

(22) Дата подачи заявки
2022.07.05

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

(31) 63/203,032

(32) 2021.07.06

(33) US

(86) PCT/CN2022/103864

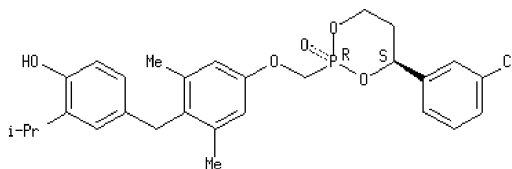
(87) WO 2023/280152 2023.01.12

(71) Заявитель:
ГАННЕКС ФАРМА КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Ву Цзиньцзы Джейсон (CN)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), приготовленное для хранения при комнатной температуре, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.



A1

202393440

202393440

A1

PCT/CN2022/103864

МПК: *A61K 9/00* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение в целом относится к фармацевтическим композициям и медицинскому лечению, в частности к фармацевтическим композициям и медицинскому лечению заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) представляет собой накопление избыточного жира в клетках печени, не вызванного алкоголем. Для печени нормально содержать некоторое количество жира. Однако, если более 5%-10% массы печени составляет жир, это называют жировым гепатозом (стеатозом). Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) может подразделяться гистологически на неалкогольный жировой гепатоз или неалкогольный стеатогепатит (NASH). Распространенность NAFLD в мире составляет приблизительно 25%, а у NASH варьирует от 1,5% до 6,45%. Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) представляет собой кликопатологический термин, охватывающий спектр заболеваний, варьирующий от простого накопления триглицеридов в гепатоцитах до стеатоза печени с воспалением (неалкогольный стеатогепатит, NASH) до фиброза и цирроза. Резистентность печени к инсулину ассоциирована со стеатозом.

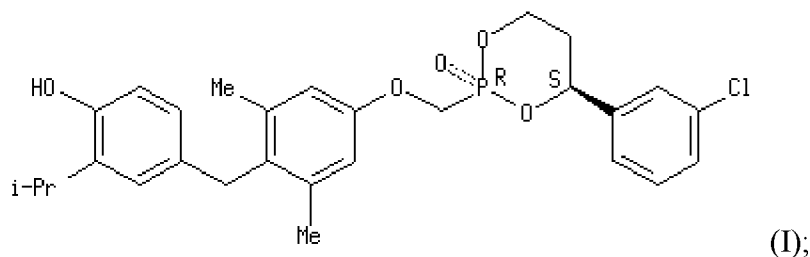
[0003] Наиболее тяжелая форма NAFLD называется неалкогольным стеатогепатитом (NASH). NASH вызывает отек и повреждение печени. Повышение триглицеридов печени может привести к усиленному окислительному стрессу в гепатоцитах и прогрессированию стеатоза печени в NASH. Окислительный стресс является следствием дисбаланса между прооксидантными и антиоксидантными химическими соединениями, приводящего к окислительному повреждению. Окисление жирных кислот является важным источником активных форм кислорода (ROS). Некоторыми следствиями повышения ROS является истощение АТФ (аденозинтрифосфат), разрушение мембран посредством перекисного окисления липидов и высвобождение провоспалительных цитокинов. Повышение триглицеридов печени может привести к усиленному окислительному стрессу в гепатоцитах и прогрессированию стеатоза печени в NASH.

Печени людей с NASH имеют повышенное перекисное окисление липидов и нарушенную функцию митохондрий. Это может приводить к гибели клеток, активации звездчатых клеток печени и фиброзу и воспалению. Все эти активности могут приводить пациентов с NAFLD к риску развития NASH, более серьезного заболевания с более высоким риском цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

[0004] Существует постоянная потребность в эффективном лечении NAFLD и, в частности, NASH. Композиции, способы и наборы, описанные в настоящем документе, направлены на удовлетворение этой потребности.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I):



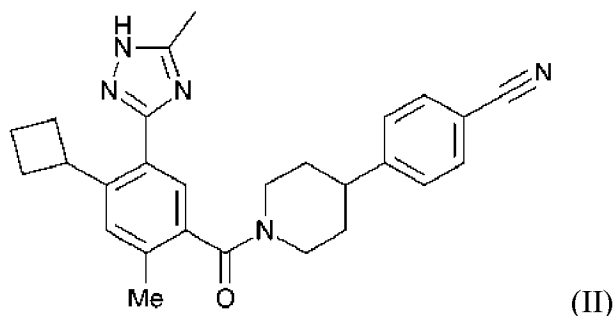
и один или более дополнительных терапевтических агентов,

где соединение формулы (I) приготовлено для хранения при комнатной температуре.

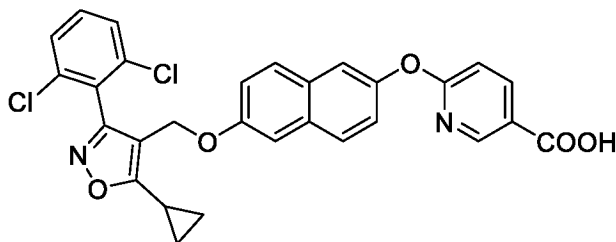
[0006] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) приготовлено в виде стабилизирующей композиции, обеспечивающей хранение соединения при комнатной температуре по меньшей мере в течение шести месяцев.

[0007] В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) и один или более дополнительных терапевтических агентов в синергетически эффективном количестве. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[0008] В некоторых воплощениях указанные один или более дополнительных терапевтических агентов содержат соединение формулы (II)



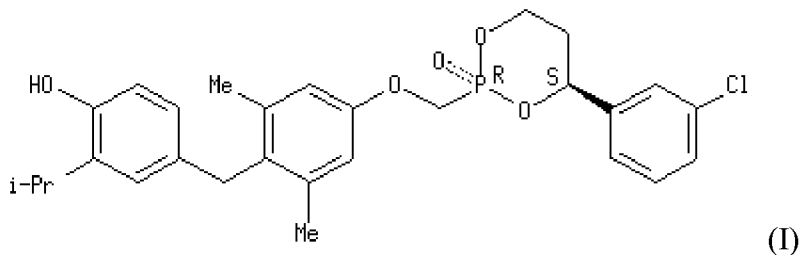
[0009] В некоторых воплощениях указанные один или более дополнительных терапевтических агентов содержат соединение формулы (III) или капсулу.



[0010] В некоторых воплощениях указанные один или более дополнительных терапевтических агентов содержат натриевую соль соединения формулы (III).

[0011] В некоторых воплощениях указанные один или более дополнительных терапевтических агентов содержат агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR).

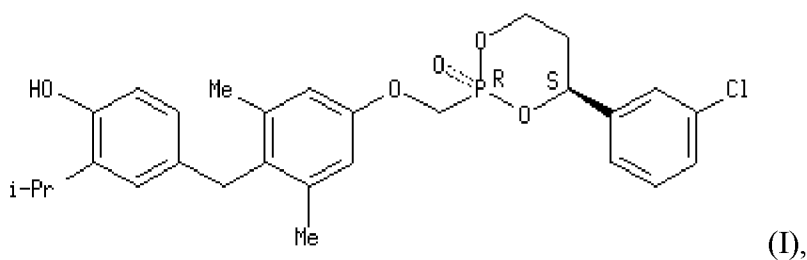
[0012] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания у субъекта. Способ включает стадию введения субъекту (1) соединения формулы (I)



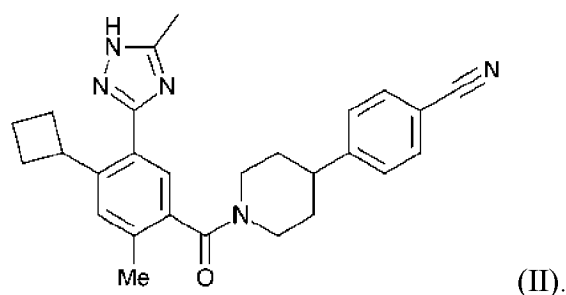
и (2) одного или более дополнительных терапевтических агентов, где соединение формулы (I) приготовлено для хранения при комнатной температуре.

[0013] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят в синергетически эффективном количестве. В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат соединение формулы (II).

[0014] Конкретным воплощением настоящего изобретения является комбинированная терапия, где вводят соединение формулы (I) в композиции, которая является стабильной при комнатной температуре.



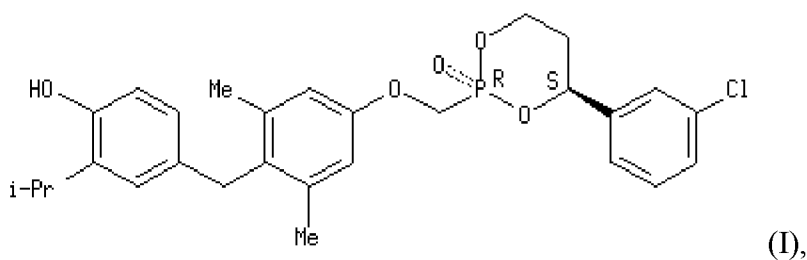
и дополнительный терапевтический агент, где дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение формулы (II):



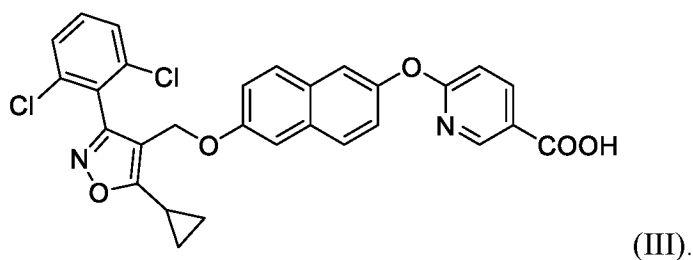
[0015] В некоторых воплощениях соединения формулы (I) и формулы (II) вводят вместе в таблетке или капсуле с фиксированной дозой. В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 1-25 мг соединения формулы (I) и 25-300 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5-15 мг соединения формулы (I) и 25-250 мг соединения формулы (II).

[0016] В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 50 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 75 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 50 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 75 мг соединения формулы (II).

[0017] Другим конкретным воплощением настоящего изобретения является комбинированная терапия, где вводят соединение формулы (I) в композиции, которая является стабильной при комнатной температуре.



и дополнительный терапевтический агент, где дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение формулы (III) или его соль:

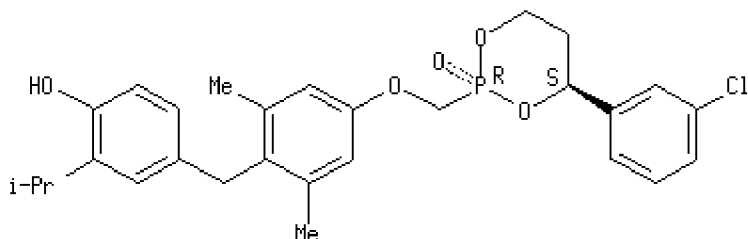


[0018] В еще одном воплощении соль представляет собой натриевую соль соединения формулы (III).

[0019] В некоторых воплощениях соединения формулы (I) и формулы (III) вводят вместе в таблетке или капсуле с фиксированной дозой. В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 1-25 мг соединения формулы (I) и 5-100 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5-10 мг соединения формулы (I) и 5-60 мг соединения формулы (III). В следующих воплощениях соединение формулы (III) вводят в виде натриевой соли.

[0020] В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 10 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 20 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 30 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 10 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 20 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 30 мг соединения формулы (III). В следующих воплощениях соединение формулы (III) вводят в виде натриевой соли.

[0021] Другим конкретным воплощением настоящего изобретения является комбинированная терапия, где вводят соединение формулы (I) в композиции, которая является стабильной при комнатной температуре:



и дополнительный терапевтический агент, где дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR).

[0022] В частном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и ланифибранор. В частном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и ланифибранор.

[0023] В некоторых воплощениях агонист PPAR выбран из одного или более из группы, содержащей тиазолидиндионы, глитазоны, росиглитазон, троглитазон, пиоглитазон, энглитазон, балаглитазон, ривоглитазон, циглитазон, лобеглитазон, нетоглитазон, GW 9578, GW 7647, GW 590735, GFT505, агонисты PPAR-альфа (PPAR- α), агонисты PPAR-гамма (PPAR- γ), агонисты PPAR-эпсилон (PPAR- δ), двойные агонисты PPAR- α/γ , двойные агонисты PPAR- α/δ , пан-PPAR агонисты, мишенями которых являются все три изоформа PPAR (то есть $\alpha/\beta/\gamma$), безафибрат, фенофибрат, пемафибрат, гемфиброзил, клофибрат и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (Ω -PUFAs), Омакор, INT131, MSDC-0602K, GW501516, селадельпар, сароглитазар, элафибранор, ланифибранор, нетоглитазон, GW677964, DRL-605 и GW25019 и аналоги, пегилированные варианты и комбинации вышеупомянутых агонистов PPAR.

[0024] В некоторых воплощениях совместное введение синергетически эффективного количества обеспечивает по меньшей мере один эффект, выбранный из группы, состоящей из: (а) более низкой дозы по меньшей мере одного соединения формулы (I) и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента; (б) более короткой схемы лечения; и (в) пониженной частоты или тяжести побочных эффектов по сравнению с эффектом, получаемым при введении соединения, содержащего соединение формулы (I)

и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, в отсутствие другого соединения.

[0025] В некоторых воплощениях раскрытого здесь способа совместное введение включает любое из: одновременного введения, последовательного введения, перекрывающегося введения, сочетанного введения, интервального введения, непрерывного введения, единовременного введения или любой их комбинации. В некоторых таких воплощениях способа последовательное введение осуществляют в любом порядке.

[0026] В некоторых воплощениях способа соединение формулы (I) вводят перорально, а по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент вводят перорально или парентерально, например посредством внутривенного введения, внутриартериального введения, внутримышечного введения, подкожного введения, внутрикостного введения, интратекального введения или их комбинации.

[0027] В некоторых воплощениях результатом введения фармацевтической комбинации содержащей соединение формулы (I) и дополнительный терапевтический агент, является предупреждение, лечение или облегчение одного или более симптомов, ассоциированных с жировой болезнью печени у субъекта. Примеры жировых болезней печени для лечения включают, без ограничения, простой стеатоз, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) и любую их комбинацию.

[0028] В других воплощениях результатом введения фармацевтической комбинации, содержащей соединение формулы (I) и дополнительный терапевтический агент, является одна или более характеристик, отражающих изменения, ассоциированные с лечением жировой болезни печени. Например, в некоторых воплощениях результатом введения соединения формулы (I) и дополнительного терапевтического агента является снижение количества белков внеклеточного матрикса, присутствующих в одной или более тканях субъекта с жировой болезнью печени.

[0029] В некоторых воплощениях результатом введения соединения формулы (I) и дополнительного терапевтического агента является снижение количества коллагена, присутствующего в одной или более тканях субъекта с жировой болезнью печени.

[0030] В некоторых воплощениях результатом введения соединения формулы (I) и дополнительного терапевтического агента является снижение количества коллагена I типа, Ia типа или III типа, присутствующих в одной или более тканях субъекта с жировой болезнью печени.

[0031] Другим аспектом изобретения является применение фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, в изготовлении лекарственного средства для лечения жировой болезни печени, такой как, без ограничения, простой стеатоз, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) и любой их комбинации.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0032] ФИГ. 1 представляет собой кривую растворения композиций, приготовленных согласно составам A1 - F1 в Экспериментальном Примере 1 (n равно 6) Примера 1.

[0033] ФИГ. 2 представляет собой кривую растворения композиций, приготовленных согласно составам a2 - e2 в Сравнительных Примерах 1 - 3 (n равно 6) Примера 1.

[0034] ФИГ. 3 представляет собой кривую растворения композиций, приготовленных согласно составам G1-L1 в Экспериментальном Примере 2 (n равно 6) Примера 1.

[0035] ФИГ. 4 представляет собой кривую растворения композиций, приготовленных согласно составам e2-g2 в Сравнительных Примерах 4-5 (n равно 6) Примера 1.

[0036] ФИГ. 5 представляет собой приведенную для примера хроматограмму примесей, обнаруженных способом, описанным в Примере 1.

[0037] Настоящее изобретение будет далее описано более подробно, в сочетании с приведенными в качестве примера воплощениями, однако оно не ограничено частными воплощениями, проиллюстрированными в графических материалах и в прилагающейся формуле изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0038] Будет сделана подробная ссылка на некоторые аспекты и приведенные в качестве примеров воплощения изобретения, иллюстрирующие примеры в сопроводительных структурах и графических материалах. Аспекты изобретения будут описаны вместе с приведенными в качестве примера воплощениями, включая способы, материалы и примеры, такое описание не является ограничивающим, а объем изобретения охватывает все эквиваленты, альтернативы и модификации, как общеизвестные, так и или включенные в настоящий документ. Если не указано иное, все технические и научные

термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Специалисту в данной области техники известны многие методики и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, которые можно использовать на практике согласно аспектам и воплощениям настоящего изобретения. Описанные аспекты и воплощения изобретения не ограничены описанными способами и материалами.

I. Определения

[0039] В описании и формуле изобретения термины «включающий» и «содержащий» являются открытыми терминами и должны интерпретироваться как означающие «включающие, без ограничения...». Эти термины охватывают более узкие термины «по существу состоящий из» и «состоящий из».

[0040] В настоящем описании и в следующей далее формуле изобретения термины в единственном числе охватывают термины во множественном числе, если из контекста явным образом не следует иное.

[0041] В настоящем документе диапазоны могут быть выражены как от «приблизительно» одного конкретного значения и/или до «приблизительно» другого конкретного значения. Когда указан такой диапазон, другое воплощение включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогично, когда значения выражаются как приближенные значения, с использованием предшествующего «приблизительно», будет понятно, что конкретное значение образует другое воплощение. Далее будет понятно, что предельные значения каждого из диапазонов значимы как в привязке к другому предельному значению, так и независимо от другого конечного значения. Также понятно, что в настоящем документе раскрыт ряд значений, и что помимо самого значения в настоящем документе каждое значение также изложено как «приблизительно» равное этому конкретному значению. Например, если раскрыто значение «10», то также раскрыто «приблизительно 10». Также понятно, что когда раскрыто значение, то также изложены «меньше или равно значению», «больше или равно значению» и возможные диапазоны между значениями, как это понятно специалисту в данной области техники. Например, если раскрыто значение «10», то также раскрыто значение «меньше или равно 10», а также «больше или равно 10».

[0042] Следует отметить, что в описании и формуле изобретения все термины в единственном числе охватывают указанные объекты во множественном числе, если из контекста явным образом не следует противоположное. Кроме того, термины в

единственном числе, а также термины «один или более чем один» и «по меньшей мере один» в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо. Также следует отметить, что термины «содержащий», «включающий», «характеризующийся» и «имеющий» могут использоваться взаимозаменяемо. Кроме того, любые концентрации реагентов, описанные в настоящем документе, следует рассматривать как описанные в соотношении масса к массе (масс./масс.), если не указано иное (например, моль к моль, масса к объему (масс./об.) и так далее.

[0043] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в области техники, к которой относится настоящая заявка. Все публикации и патенты, специально упомянутые в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки для всех целей, включая описание и раскрытие химических веществ, инструментов, статистических анализов и методологий, которые представлены в публикациях, которые могут быть использованы в связи с изобретением. Все ссылки, цитируемые в настоящем описании, следует рассматривать как характеризующие уровень техники в данной области. Ничто в настоящем документе не должно быть истолковано как признание того, что заявка не может предшествовать такому раскрытию в силу предшествующего изобретения.

[0044] Термин «агонист» относится к соединению, способному выявляемо увеличивать экспрессию или активность данного белка или рецептора. Агонист может увеличивать экспрессию или активность на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более по сравнению с контролем в отсутствие агониста. В воплощениях экспрессия или активность в 1,5, 2, 3, 4, 5, 10 или более раз выше, чем экспрессия или активность в отсутствие агониста. Например, «агонист FXR (фарнезоидного X-рецептора)» представляет собой соединение, повышающее активность FXR; повышенная активность FXR косвенно подавляет синтез желчных кислот и может снижать уровни триглицеридов у пациентов с гипертриглицеридемией.

[0045] Термин «антагонист» или «ингибитор» относится к соединению, способному выявляемо снижать экспрессию или активность данного белка или рецептора. Агонист может снижать экспрессию или активность на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% или более по сравнению с контролем в отсутствие антагониста. В воплощениях экспрессия или активность в 1,5, 2, 3, 4, 5, 10 или более раз ниже, чем экспрессия или активность в отсутствие антагониста.

[0046] «Субъект» в настоящем документе означает человека или млекопитающее, не являющееся человеком, включая, без ограничения, собаку, кошку, лошадь, осла, мула, корову, домашнего буйвола, верблюда, ламу, альпаку, бизона, яка, козу, овцу, свинью, лося, оленя, домашнюю антилопу или примата, не являющегося человеком, выбранного для лечения или терапии.

[0047] «Субъект, у которого подозревают наличие» означает субъекта, у которого проявляются один или более клинических показателей заболевания или состояния.

[0048] «Субъект, нуждающийся в этом» означает субъекта, идентифицированного как нуждающийся в терапии или лечении.

[0049] «Терапевтический эффект» в некоторой степени облегчает один или более симптомов заболевания или расстройства и включает излечение заболевания или расстройства. «Излечение» означает устранение симптомов активного заболевания. Однако некоторые долгосрочные или перманентные последствия заболевания могут существовать даже после достижения излечения (например, обширное повреждение тканей).

[0050] Выражение «терапевтически эффективное количество», используемое в настоящем документе, относится к количеству соединения или комбинации соединений, которое облегчает, ослабляет или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания или состояния или предотвращает, модифицирует или задерживает начало одного или более симптомов конкретного заболевания или состояния.

[0051] Термин «синергетический», используемый в настоящем документе, относится к терапевтической комбинации, которая более эффективна, чем аддитивные эффекты двух или более отдельных агентов. Определение синергетического взаимодействия между соединением и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом может быть основано на результатах, полученных в результате описанных здесь анализов.

[0052] Термин «синергетически эффективное количество», используемый в настоящем документе, относится к количеству комбинации двух или более агентов, которое приводит к синергетическому эффекту. Например, если введение 5 г вещества А приводит к снижению артериального давления на 10%, введение 5 г вещества В приводит к снижению артериального давления на 10%, а введение 10 г комбинации АВ с 5 г А и 5 г В приводит к снижению артериального давления на 30%, 10 г комбинации АВ с соотношением А к В, равным 1, является синергетически эффективным количеством. С другой стороны, если введение 8 г вещества А приводит к снижению артериального давления на 16%, введение 2

г вещества В приводит к снижению артериального давления на 4%, а введение 10 г комбинации АВ с 8 г А и 2 г В приводит к снижению артериального давления на 20%, 10 г комбинации АВ с 8 г А и 2 г В не является синергетически эффективным количеством.

[0053] «Лечить», «лечение» и «осуществлять лечение» в настоящем документе относятся к введению фармацевтической композиции в профилактических и/или терапевтических целях. Термин «профилактическое лечение» относится к лечению пациента, у которого еще нет соответствующего заболевания или расстройства, но который восприимчив или иным образом подвержен риску возникновения конкретного заболевания или расстройства, при этом лечение снижает вероятность того, что у пациента разовьется заболевание или расстройство. Термин «терапевтическое лечение» относится к введению лечения пациенту, уже имеющему заболевание или расстройство.

[0054] «Предупреждать» или «предупреждение» относится к задержке или предотвращению возникновения, развития или прогрессирования состояния или заболевания на период времени, включая недели, месяцы или годы.

[0055] «Облегчение» означает уменьшение тяжести по меньшей мере одного показателя состояния или заболевания. В некоторых воплощениях облегчение включает задержку или замедление прогрессирования одного или более показателей состояния или заболевания. Тяжесть показателей может быть определена с помощью субъективных или объективных критериев, известных специалистам в данной области.

[0056] «Модуляция» означает нарушение функции или активности. В некоторых воплощениях модуляция означает увеличение экспрессии генов. В некоторых воплощениях модуляция означает снижение экспрессии генов. В некоторых воплощениях модуляция означает увеличение или снижение суммарного уровня определенного белка в сыворотке. В некоторых воплощениях модуляция означает увеличение или снижение уровня свободного определенного белка в сыворотке. В некоторых воплощениях модуляция означает увеличение или снижение суммарного уровня определенного небелкового фактора в сыворотке. В некоторых воплощениях модуляция означает увеличение или снижение уровня свободного определенного небелкового фактора в сыворотке. В некоторых воплощениях модуляция означает увеличение или снижение общей биодоступности определенного белка. В некоторых воплощениях модуляция означает увеличение или снижение общей биодоступности определенного небелкового фактора.

[0057] «Введение» означает предоставление субъекту фармацевтического агента или композиции и включает, без ограничения, введение медицинским работником и самостоятельное введение.

[0058] Введение соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, или дополнительных терапевтических агентов, раскрытых в настоящем документе, можно осуществлять посредством любого из общепринятых способов введения для агентов, которые служат аналогичным целям, включая, без ограничения, пероральный, подкожный, внутривенный, интраназальный, местный, чрескожный, внутрибрюшинный, внутримышечный, внутрилегочный, вагинальный, ректальный или внутриглазной. Пероральное и парентеральное введение являются общепринятыми при лечении показаний, которые являются объектом предпочтительных воплощений.

[0059] «Парентеральное введение» означает введение посредством инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает, без ограничения, подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение и внутричерепное введение.

[0060] «Подкожное введение» означает введение непосредственно под кожу.

[0061] «Внутривенное введение» означает введение в вену.

[0062] «Внутриартериальное введение» означает введение в артерию.

[0063] Термин «агент» включает любое вещество, молекулу, элемент, соединение, частицу или их комбинацию. Он включает, без ограничения, например, белок, полипептид, пептид или миметик, малую органическую молекулу, полисахарид, полинуклеотид и тому подобное. Это может быть натуральный продукт, синтетическое соединение, химическое соединение или комбинация двух или более веществ.

[0064] «В комбинации» или «комбинация» относится к соединению формулы (I) и по меньшей мере одному дополнительному терапевтическому агенту, которые одновременно существенно эффективны в организме. Оба могут быть введены по существу одновременно или оба могут быть введены в разное время, но оказывают воздействие на организм одновременно. Например, «в комбинации» включает введение соединения формулы (I) перед введением по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента и последующее введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента при по существу сохраняющемся действии соединения формулы (I) в организме. Кроме того, «в комбинации» включает введение по меньшей мере одного

дополнительного терапевтического агента перед введением соединения формулы (I) и последующее введение соединения формулы (I) при по существу сохраняющемся действии по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента в организме. Когда фармацевтическая композиция описана как содержащая соединение формулы (I) и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент в комбинации, этот термин относится к обоим агентам, одновременно присутствующим в композиции. Термины «в комбинации» и «комбинация» могут дополнительно относиться к преимущественному применению соединения формулы (I) и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента при отсутствии сопутствующего лечения заболеваний печени, таких как NAFLD или NASH.

[0065] «Фармацевтический агент» означает вещество, которое обеспечивает терапевтический эффект при введении субъекту.

[0066] «Фармацевтическая композиция» означает смесь веществ, подходящую для введения индивидууму, включающую фармацевтический агент. Например, фармацевтическая композиция может содержать модифицированный олигонуклеотид и стерильный водный раствор.

[0067] «Активный фармацевтический ингредиент» означает вещество в фармацевтической композиции, которое обеспечивает желаемый эффект.

[0068] Выражение «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество или композиция должны быть химически и/или токсикологически совместимы с другими ингредиентами, содержащимися в композиции, и/или с млекопитающим, которого лечат ими.

[0069] Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает любые растворители, разбавители, эмульгаторы, связывающие вещества, буферы, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобные или любые другие подобные соединения, которые, как известно специалистам в данной области, эффективны при изготовлении фармацевтических композиций. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какие-либо стандартные среды или агенты несовместимы с активным ингредиентом, предполагается их использование в терапевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты. Кроме того, могут быть

включены различные адьюванты, которые обычно используются в данной области. Эти и другие подобные соединения описаны в литературе, например в Merck Index, Merck & Company, Rahway, N.J. Соображения относительно включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

[0070] «Стандартная лекарственная форма» относится к композиции, содержащей количество соединения, которое подходит для введения субъекту, в однократной дозе в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Однако, как дополнительно описано ниже, приготовление однократной или стандартной лекарственной формы не подразумевает, что лекарственную форму вводят один раз в день или один раз за курс терапии.

[0071] «Ударная доза» относится к начальной дозе соединения, которая выше последующих доз.

[0072] «Поддерживающая доза» относится к последующей дозе, которая следует за ударной дозой и осуществляется позже по времени, чем ударная доза. Специалисту в данной области техники известно, что лекарственная форма или способ введения поддерживающей дозы могут отличаться от используемых для ударной дозы. В любом из воплощений, раскрытых в настоящем документе, поддерживающая доза может включать введение стандартной лекарственной формы по любой схеме введения, предусмотренной в настоящем документе, включая, без ограничения, ежемесячно или несколько раз в месяц, раз в две недели или несколько раз каждые две недели, еженедельно или несколько раз в неделю, ежедневно или несколько раз в день. В рамках настоящего изобретения предполагается, что в период введения поддерживающей дозы могут быть включены лекарственные каникулы. Такие лекарственные каникулы могут иметь место сразу после введения ударной дозы или в любое время в течение периода введения поддерживающей дозы. В настоящем документе период введения поддерживающей дозы может называться «фазой поддержания» периода лечения.

[0073] «Субтерапевтическая доза» относится к количеству терапевтического агента, которое меньше эффективного количества этого агента, но в комбинации с эффективным или субтерапевтическим количеством другого агента может обеспечить желаемый результат благодаря, например, синергии в получаемых эффективных эффектах и/или уменьшению побочных эффектов. Например, рекомендации FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) могут предлагать

определенный уровень дозировки для лечения конкретного состояния, а субтерапевтическим количеством может быть любой уровень, который ниже уровня дозировки, рекомендованного FDA. Субтерапевтическое количество может быть приблизительно на 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 50, 75, 90 или 95% меньше количества, которое считается терапевтическим количеством. Терапевтическое количество можно оценивать для отдельных субъектов или для групп субъектов. Группой субъектов могут быть все потенциальные субъекты или субъекты, имеющие определенные характеристики, такие как возраст, вес, раса, пол или уровень физической активности.

[0074] Выражение «сниженная доза» относится к дозе, которая меньше общей суточной дозы, подлежащей введению субъекту.

[0075] Выражение «способ введения» относится к способу, которым соединение вводят субъекту. Таким образом, выражение охватывает лекарственную форму (например, таблетку, порошок, жидкий раствор, суспензию, эмульсию, аэрозоль и так далее) и механизм, посредством которого лекарственную форму применяют к субъекту (например, путем инъекции, такой как подкожная, внутримышечная, внутривенная, внутриаортальная, внутривенная или внутриаортальная; местно, например в виде крема, лосьона или пластыря; перорально, например в виде таблетки, жидкого раствора, пероральной суспензии, буккальной пленки или полоскания; через нос, например в виде назального аэрозоля, порошка или спрея или через глаза, например в виде глазных капель). «Способ введения» может дополнительно охватывать дозу, величину дозы и схему введения, посредством которой соединение вводят субъекту. Выражение «продолжительность лечения» относится к времени, начиная с введения первой дозы и заканчивая введением последней дозы, причем такая продолжительность времени определяется специалистом в области лечения данного заболевания.

[0076] Выражение «лекарственные каникулы» относится к периоду продолжительностью 24 часа или более, в течение которого субъекту либо не вводят дозу, либо субъекту вводят пониженную дозу.

[0077] «Жировые болезни печени» и печеночные расстройства включают первичные жировые болезни печени, стеатоз или неалкогольный жировой гепатоз (NAFL), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH) и гепатоцеллюлярную карциному (HCC). Жировые болезни печени обычно представляют собой состояния, при которых в клетках печени накапливаются большие вакуоли с триглицеридным жиром через процесс стеатоза (то есть аномальной задержки липидов

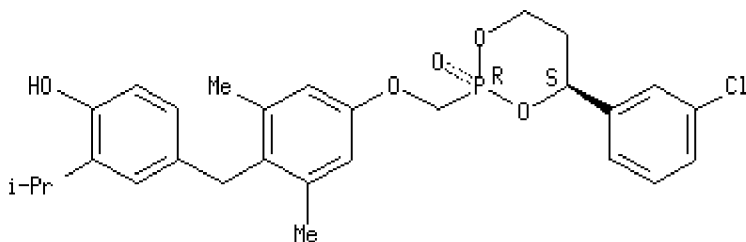
внутри клетки). Накопление жира может также сопровождаться прогрессирующим воспалением печени (гепатитом), называемым стеатогепатитом. С учетом вклада алкоголя, жировую болезнь печени можно назвать алкогольным стеатозом или неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD).

[0078] «Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD)» — это общий термин для группы состояний печени, которыми страдают люди, употребляющие мало алкоголя или не употребляющие алкоголь. Как следует из названия, основной характеристикой NAFLD является чрезмерное запасание жира в клетках печени. NAFLD становится все более распространенной во всем мире, особенно в западных странах. В Соединенных Штатах это наиболее распространенная форма хронического заболевания печени, которой страдает около четверти населения. У некоторых людей с NAFLD может развиваться «неалкогольный стеатогепатит (NASH)», агрессивная форма жировой болезни печени, которая характеризуется воспалением печени и может прогрессировать до повышенного рубцевания соединительной ткани (цирроз) и печеночной недостаточности. Это повреждение аналогично повреждению, вызванному злоупотреблением алкоголем.

[0079] Термин «количество продукта деградации», используемый в настоящем документе, относится к количеству продуктов деградации соединения формулы (I), измеренному посредством хроматографии, как описано в настоящем документе. В некоторых воплощениях продуктами деградации являются ASC41-A, GLC02-Z2, GLC02-Z3, GLC02-Z4, GLC02-Z6, GLC02-Z7 и GLC02-Z11, как описано в настоящем документе. В настоящем документе раскрыто неожиданное открытие, что соединения формулы (I) обладают большей стабильностью при получении посредством горячей экструзии, что приводит к образованию ряда продуктов деградации в виде примесей, описанных в настоящем документе.

II. Фармацевтические композиции

[0080] Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I):



в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом и возможно одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем. Название соединения формулы (I) согласно номенклатуре IUPAC представляет собой (2R,4S)-4-(3-хлорфенил)-2-[(4-{[4-гидрокси-3-(пропан-2-ил)фенил]метил}-3,5-диметилфеноксид)метил]-1,3,2-лямбда5-диоксафосфинан-2-он (номер CAS: 852948-13-1).

[0081] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) приготовлено в виде стабилизирующей композиции, обеспечивающей хранение фармацевтической композиции при комнатной температуре в течение по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

(а) Стабилизирующая композиция

[0082] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) приготовлено в виде стабилизирующей композиции, обеспечивающей хранение соединения при комнатной температуре. В некоторых воплощениях стабилизирующая композиция позволяет хранить соединение формулы (I) при комнатной температуре в течение по меньшей мере 6 месяцев.

[0083] В некоторых воплощениях стабилизирующая композиция представляет собой продукт экструзии горячего расплава из экструзионной смеси, который содержит (а) соединение формулы (I) и (б) экструзионную среду. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в аморфной форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме гидрата или сольвата.

[0084] Примеры экструзионной среды включают, без ограничения, коповидон и гидроксипропилметилцеллюлозу.

[0085] В некоторых воплощениях смесь для экструзии содержит в массовых частях следующие компоненты: (а) 1 часть соединения формулы (I) и (б) от 5 до 70 частей коповидона с температурой стеклования от 90°C до 130°C.

[0086] В некоторых воплощениях коповидон имеет температуру стеклования от 90°C до 120°C. В некоторых воплощениях коповидон имеет температуру стеклования от 100°C до 120°C. В некоторых воплощениях коповидон имеет температуру стеклования от 90°C до 110°C. В некоторых воплощениях коповидон имеет температуру стеклования от 100°C до 110°C.

[0087] В некоторых воплощениях коповидон представляет собой коповидон обычного типа или с крупным типом частиц. В некоторых воплощениях коповидон получают посредством сополимеризации 1-винил-2-пирролидона и винилацетата в массовом соотношении 3:2, в котором содержание азота [N] составляет от 7,0% до 8,0% и содержание сополимера винилацетата (C₄H₆O₂) составляет от 35,3% до 41,4% в пересчете на безводную основу. Номер CAS коповидона — 25086-89-9. Коповидон может иметь разные названия в соответствии с разными правилами наименования или традициями, например коповидон, поли (1-винилпирролидон-винилацетат), сополимер поливинилпирролидона-винилацетата, PVP/VA, сополимер PVP/VA, сополимер VP/VA 60/40, и так далее. Коповидон также может иметь разные торговые названия в соответствии с номенклатурой разных компаний, например Kollidon ® VA64 или Kollidon ® VA64 fine (мелкий порошок) от BASF, Plasdone ® S-630 от Ashland, KoVidone® VA64 от BOAI NKY MEDICAL Holdings и Stardone ® VA64 от Star-Tech & JRS Specialty Products.

[0088] В некоторых воплощениях массовое соотношение компонента (а) к компоненту (б) в смеси для экструзии составляет 1:5-70 или 1:22-33.

[0089] В некоторых воплощениях смесь для экструзии дополнительно содержит (в) от 0,03 до 10 частей одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых воплощениях один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов выбраны из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных и слабокислотных неорганических веществ и фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 130°C, 120°C, 110°C, 100°C, 90°C или 80°C.

[0090] Примеры нелетучих слабых кислот включают, без ограничения, безводную лимонную кислоту, моногидрат лимонной кислоты и их смеси. Примеры нейтральных и слабокислых неорганических веществ включают, без ограничения, маннит, моногидрат лактозы, безводную лактозу, сорбит, безводный двузамещенный фосфат кальция и коллоидный диоксид кремния.

[0091] В некоторых воплощениях один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов включают фармацевтически приемлемые эксципиенты, имеющие температуру плавления ниже 80°C. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемые эксципиенты, имеющие температуру плавления ниже 80°C, выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, таких как полиэтиленгликоль 4000 и полиэтиленгликоль 6000; липидных материалов, таких как триэтилцитрат,

полиэтиленгликольсукцинат; антиоксидантов, таких как 2,6-ди-трет-бутил-п-крезол и витамин Е; и поверхностно-активных веществ, таких как Поллоксамер 188 и Твин 8.

[0092] В некоторых воплощениях один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов имеют температуру плавления ниже 80°C и выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты и моногидрата лимонной кислоты. В некоторых воплощениях один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов выбраны из группы, состоящей из маннита, моногидрата лактозы, безводной лактозы, сорбита, безводного двузамещенного фосфата кальция и коллоидного диоксида кремния.

[0093] В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в смеси для экструзии составляет 1:22-33:0,03-10. В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в смеси для экструзии составляет 1:22-33:0,1-3. В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в смеси для экструзии составляет 1:22-33:0,2-2.

[0094] В некоторых воплощениях смесь для экструзии содержит, в массовых частях, следующие компоненты: (а) 1 часть соединения формулы (I); (б) от 15 до 45 частей коповидона с температурой стеклования от 100°C до 120°C; и (в) от 0,1 до 3,0 частей одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных и слабокислотных неорганических веществ и фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 80°C. В некоторых воплощениях коповидон в (б) имеет температуру стеклования от 100°C до 110°C. В некоторых воплощениях смесь лекарственных средств содержит от 20 до 40 частей, предпочтительно от 20 до 35 частей, более предпочтительно от 22 до 33 частей коповидона.

[0095] В некоторых воплощениях смесь для экструзии содержит, в массовых частях, следующие компоненты: (а) 1 часть соединения формулы (I) и (б) от 3 до 40 частей гидроксипропилметилцеллюлозы с температурой стеклования от 90°C до 130°C. Соединение формулы (I) находится в форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в аморфной форме без растворителя или кристаллизационной воды. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) находится в форме гидрата или сольвата.

[0096] В некоторых воплощениях гидроксипропилметилцеллюлоза имеет температуру стеклования от 90°C до 120°C. В некоторых воплощениях коповидон имеет температуру стеклования от 100°C до 120°C. В некоторых воплощениях

гидроксипропилметилцеллюлоза имеет температуру стеклования от 90°C до 110°C. В некоторых воплощениях гидроксипропилметилцеллюлоза имеет температуру стеклования от 100°C до 110°C. В некоторых воплощениях гидроксипропилметилцеллюлоза имеет температуру стеклования от 100°C до 110°C. В некоторых воплощениях гидроксипропилметилцеллюлоза имеет номер CAS 9004-65-3. В некоторых воплощениях подходящей гидроксипропилметилцеллюлозой является AFFINISOL® от Tao Chemical с вязкостью 15 сП (HME15LV) или вязкостью 100 сП (HME100LV).

[0097] В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б) в смеси для экструзии составляет 1:9-15.

[0098] В некоторых воплощениях смесь для экструзии дополнительно содержит (в) от 0,03 до 10 частей одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых воплощениях один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов в (в) выбраны из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных и слабокислотных неорганических веществ и фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 130°C, 120°C, 110°C, 100°C, 90°C или 80°C. Примеры нелетучих слабых кислот включают, без ограничения, безводную лимонную кислоту, моногидрат лимонной кислоты и их смеси. Примеры нейтральных и слабокислых неорганических веществ включают, без ограничения, маннит, моногидрат лактозы, безводную лактозу, сорбит, безводный двузамещенный фосфат кальция и коллоидный диоксид кремния.

[0099] В некоторых воплощениях один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов имеют температуру плавления ниже 80°C и выбраны из группы, состоящей из полиэтиленгликолей, таких как полиэтиленгликоль 4000 и полиэтиленгликоль 6000; липидных материалов, таких как триэтилцитрат, полиэтиленгликольсукцинат; антиоксидантов, таких как 2,6-ди-трет-бутил-п-крезол и витамин Е; и поверхностно-активных веществ, таких как Полосамер 188 и Твин 8.

[0100] В некоторых воплощениях один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов имеют температуру плавления ниже 80°C и выбраны из группы, состоящей из безводной лимонной кислоты и моногидрата лимонной кислоты. В некоторых воплощениях один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов выбраны из группы, состоящей из маннита, моногидрата лактозы, безводной лактозы, сорбита, безводного двузамещенного фосфата кальция и коллоидного диоксида кремния.

[0101] В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в смеси для экструзии составляет 1:9-15:0,03-10. В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в смеси для экструзии составляет 1:9-15:0,1-3. В некоторых воплощениях массовое соотношение компонентов (а):(б):(в) в смеси для экструзии составляет 1:9-15:0,2-2.

[0102] В некоторых воплощениях смеси для экструзии содержит, в массовых частях, следующие компоненты: (а) 1 часть соединения формулы (I); (б) от 6 до 20 частей гидроксипропилметилцеллюлозы с температурой стеклования от 100°C до 120°C; и (в) от 0,1 до 3,0 частей одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из нелетучих слабых кислот, нейтральных неорганических веществ, слабокислых неорганических веществ и других фармацевтически приемлемых эксципиентов с температурой плавления ниже 80°C.

[0103] В частном воплощении стабилизирующая композиция позволяет соединению формулы (I) находиться при температуре 30°C±2°C и относительной влажности 65%±5% в течение 6 месяцев с количеством продукта разложения менее 0,5% по массе.

2) Дополнительные терапевтические агенты

[0104] В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) и один или более дополнительных терапевтических агентов в синергетически эффективном количестве.

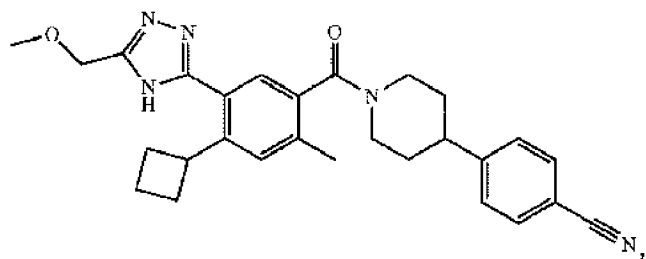
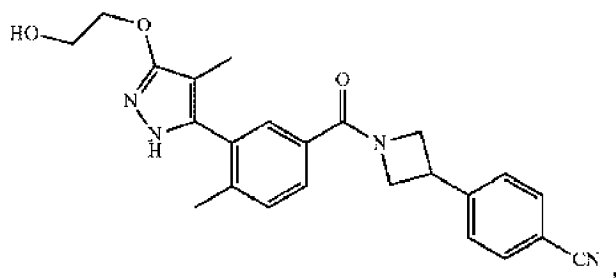
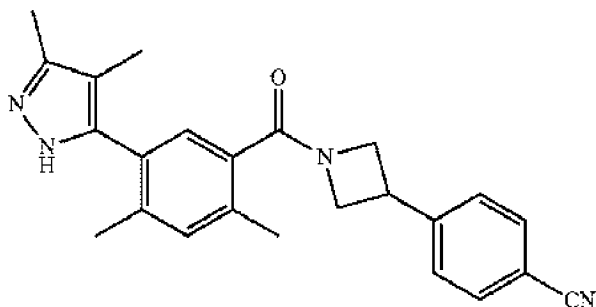
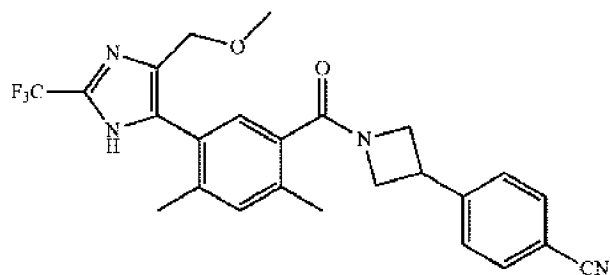
[0105] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из ингибиторов синтазы жирных кислот (FASN), агонистов фарнезоидного X-рецептора (FXR) и агонистов рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR). В частном воплощении таблетка с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и ланифибранор.

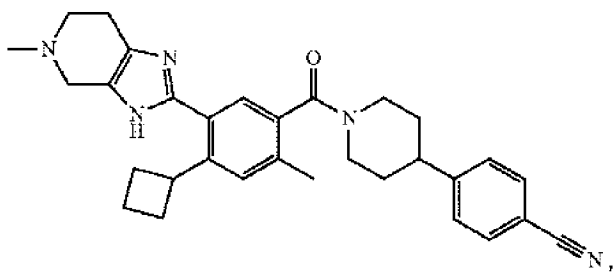
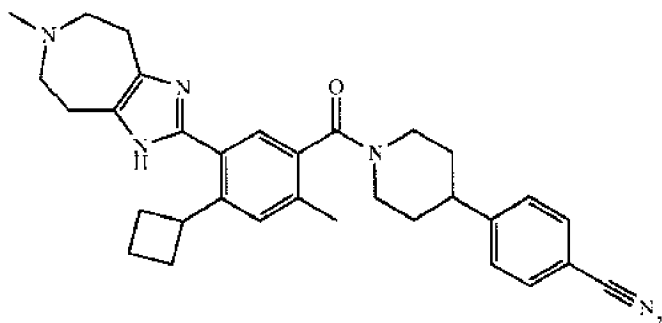
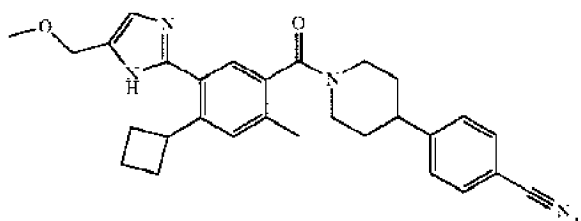
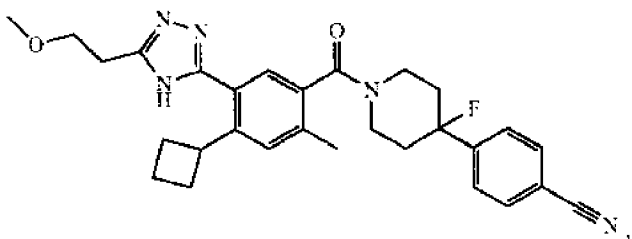
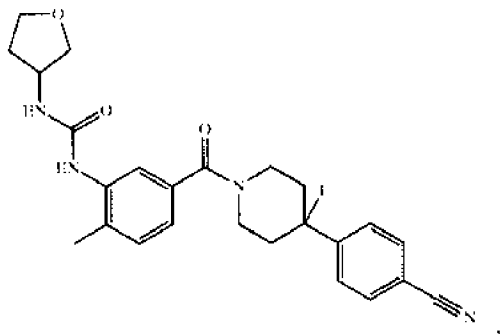
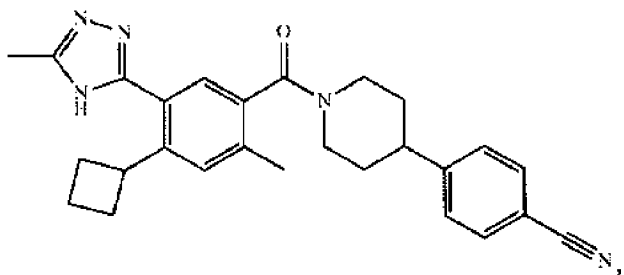
[0106] В дополнительных воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из ингибиторов стеароилкоэнзим А-десатуразы 1 (SCD1) и конъюгатов жирных кислот и желчных кислот (FABAC), агонистов рецептора витамина D (VDR), аналогов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и агонистов рецептора GLP-1, ингибиторов ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), агонистов аденозинового рецептора A₃, антагонистов альдостерона и антагонистов минералокортикоидов, стимулятора АМР(аденозинмонофосфат)-активируемой протеинкиназы, агониста амилинового рецептора и агонистов кальцитонинового рецептора, ингибиторов родственного ангиопоэтину белка-3, антител против LPS

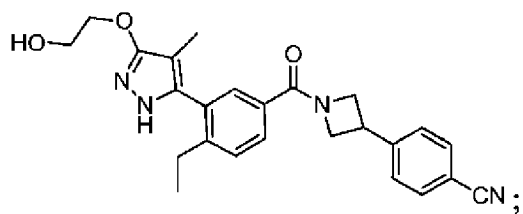
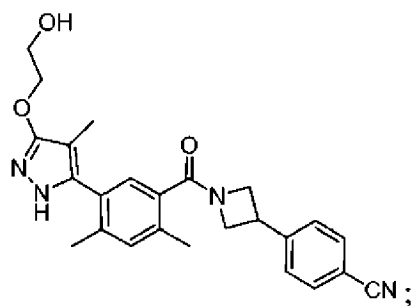
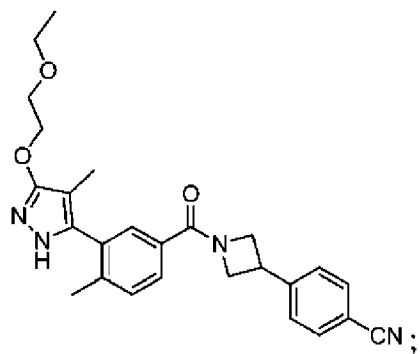
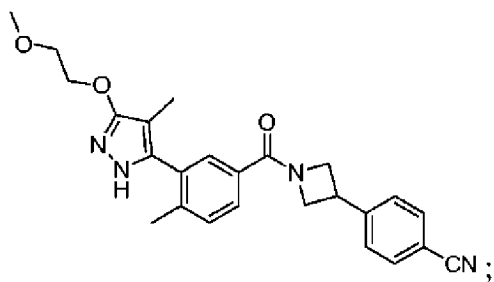
(липополисахарид); ингибиторов апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот, биоактивных липидов, антагонистов каннабиноидных рецепторов CB1, ингибиторов каспазы, ингибиторов катепсина, антагонистов хемокиновых рецепторов (CCR), модуляторов хемокинов CCR3 и ингибиторов лиганда эотаксина 2, ингибиторов диацилглицерин-О-ацилтрансферазы (DGAT), ингибиторов дипептидил пептидазы IV (DPP4), инсулина, аналога инсулина и агонистов инсулиновых рецепторов, сенсibilизатора инсулина и антагонистов рецептора-1 МСН (меланинконцентрирующего гормона), ингибиторов NOX (NADPH-оксидазы), модуляторов белков внеклеточного матрикса, лигандов рецептора фактора роста фибробластов 19 (FGF-19), лигандов рецептора FGF-21, ингибиторов галектина 3, желудочных ингибирующих пептидов (GIP), аналогов GIP, модуляторов рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), антагонистов рецепторов, сопряженных с G-белком, ингибиторов лиганда фактора роста соединительной ткани и агонистов рецептора 1 свободных жирных кислот, ингибиторов клеточного сигнального пути hedgehog, ингибиторов интегринов, ингибиторов кетогексокиназы, ингибиторов лейкотриенов (LT), ингибиторов фосфодиэстеразы (PDE), ингибиторов липоксигеназы (LO), ингибиторов гомолога 2 лизилоксидазы (ингибиторов LOXL2), макролидов, модуляторов метил-СpG-связывающего белка 2, ингибиторов транслутаминазы, антагонистов миРНК (малые интерферирующие РНК), ингибиторов семейства митохондриальных переносчиков, ингибиторов митохондриального белка-переносчика фосфатов; моноклональных антител, ингибиторов миелопероксидазы, модуляторов mTOR, стимулятора NAD-зависимой деацетилазы сиртуина; ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (PDE 5), агонистов рецептора никотиновой кислоты (GPR109), лигандов ядерных рецепторов, агонистов белка P2Y13, стимуляторов фенилаланингидроксилазы, антагонистов протеазо-активируемого рецептора (PAR)-2, модуляторов протеинкиназы, ингибиторов rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2), ингибиторов транспорта натрия-глюкозы (SGLT) 1, ингибиторов SGLT2, ингибиторов сигнал-регулирующей киназы 1 (ASK1), антагонистов toll-подобного рецептора 2 (TLR-2), антагонистов TLR-4, ингибиторов естественных киллерных Т-клеток I типа, модуляторов рецепторных тирозинкиназ (RTK), ингибиторов уратного анионообменника 1, ингибиторов ксантиноксидазы, ингибиторов белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1), противодиабетических агентов, противofiброзных соединений, антиоксидантов, противовоспалительных соединений, агентов, снижающих уровень

липидов, рыбьего жира и производных рыбьего жира, модуляторов метаболизма, и их аналогов и пегилированных вариантов.

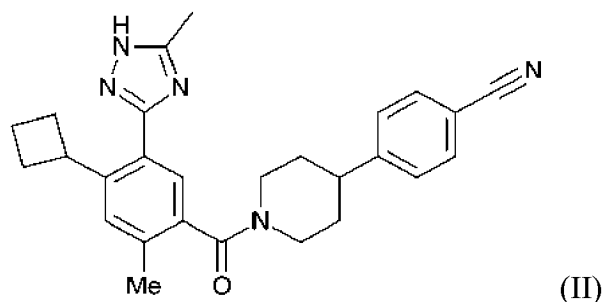
[0107] Примеры ингибиторов FASN включают, без ограничения, TVB-2640; TVB-3664; TVB-3166, TVB-3150, TVB-3199, TVB-3693BZL-101, 2-октадециновую кислоту, MDX-2, Fasnall, MT-061, G28UCM, MG-28, HS-160, GSK-2194069, KD-023 и цилостазол и соединения, перечисленные ниже:





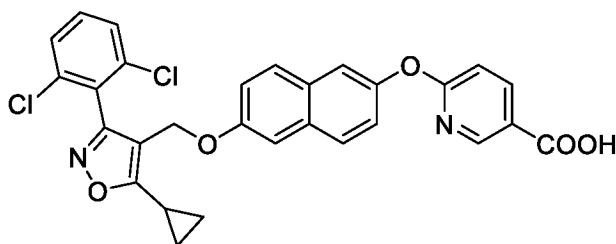


[0108] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержит соединение формулы (II) (которое также обозначено как TVB-2640 или бензонитрил или 4-[1-[4-циклобутил-2-метил-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)бензоил]-4-пиперидинил]).



[0109] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов представляет собой соединение формулы (II).

[0110] Термин «агонист FXR» относится к соединениям, которые действуют путем нацеливания на и селективного связывания FXR и которые активируют FXR по меньшей мере на 40% выше фонового уровня в анализе, описанном Maloney et al., J. Med. Chem., Vol. 43, pp. 2971-2974 (2000). Примеры агонистов FXR включают, без ограничения, INT-767, обетихолевую кислоту (OCA), GS-9674, LJM-452 or LJM452, LMB763, EDP-305, AKN-083, INT-767, GNF-5120, LY2562175, INV-33, NTX-023-1, EP-024297, P_x-103 и SR-45023. В некоторых воплощениях агонист FXR представляет собой соединение формулы (III)



(III).

В еще одном воплощении агонист FX представляет собой соль соединения формулы (III). В еще одном воплощении агонист FX представляет собой натриевую соль соединения формулы (III).

[0111] Примеры агонистов PPAR включают, без ограничения, элафибранор, селадепар, фенофибрат, ципрофибрат, пемафибрат, гемфиброзил, клофибрат, бинифибрат, клинофибрат, клофибриновую кислоту, никофибрат, пирифибрат, плафибрид, ронифибрат, теофибрат, токофибрат, SR10171, пиоглитазон, дейтерированный пиоглитазон, росиглитазон, эфатутазон, ATx08-001, OMS-405, CHS-131, THR-0921, SER-150-DN, KDT-501, GED-0507-34-Levo, CLC-3001, ALL-4, GW501516 (эндурабол или (4-[(4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метил]сульфанил]-2-метилфенокси)уксусная кислота), MBX8025 (селадельпар или {2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2H-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]-фенокси}-уксусную кислоту), GW0742 ([4-[[[2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил]метил]тио]-2-метилфенокси]уксусную кислоту), L165041, HPP-593, NCP-1046, сароглитазар, алеглитазар, мураглитазар, тесаглитазар, DSP-8658, T913659,

конъюгированную линолевую кислоту (CLA), T3D-959, IVA337 (ланифибранор), ТТА (тетрадецилтиоуксусную кислоту), бавахинин, GW4148, GW9135, GW 9578, GW 7647, GW 590735, GFT505, INT131, MSDC-0602K, GW677964, DRL-605, GW25019, безафибрат, лобеглитазон, CS038, тиазолидиндионы и глитазоны, например росиглитазон, троглитазон, пиоглитазон, энглитазон, балаглитазон, ривоглитазон, циглитазон, лобеглитазон и нетоглитазон.

[0112] Примеры ингибиторов SCD1 и FABAC включают, без ограничения, арамохол.

[0113] Примеры агонистов VDR включают, без ограничения, предшественники витамина D (пролекарства), витамин D, аналоги витамина D и их активные метаболиты, которые индуцируют лиганд-опосредованную активацию VDR *in vivo*, такие как кальциферол, альфакальцидол, 1,25-дигидроксивитамин D₃, витамин D₂, витамин D₃, кальцитриол, витамин D₄, витамин D₅, дигидротахистерин, кальципотриол, такальцитол 1, 24-дигидроксивитамин D₃ и парикальцитол.

[0114] Примеры аналогов GLP-1 и агонистов рецептора GLP-1 включают, без ограничения, альбиглутид, дулаглутид, эфпегленатид, эксенатид/эксендин-4, таспоглутид, ликсисенатид, лираглутид, ликсисенатид, локсенатид, семаглутид, BRX-0585, CJC-1134-PC (эксендин-4, конъюгированный с человеческим альбумином), LY3298176, LY-3305677, MKC-253, DLP-205, ORMD-0901 и оксинтомодулин.

[0115] Примеры ингибиторов ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC) включают, без ограничения, GS-0976, ND-654, AC-8632, PF05221304, CP640186, гемкабен, МК-4074 и PF05175157.

[0116] Примеры агонистов аденозинового рецептора A₃ включают, без ограничения, 2-(1-гексинил)-N-метиладенозин, пиклиденозон CF-101 (IB-МЕСА), намоденозон CF-102, 2-CI-IB-МЕСА, CP-532,903, инозин, LUF-6000 и MRS-3558.

[0117] Примеры антагонистов альдостерона и антагонистов минералокортикоидных рецепторов включают, без ограничения, апараренон (MT 3995), амилорид, спиронолактон, эплеренон, канренон и канреноат калия, прогестерон, дроспиренон, гестоден и бенидипин.

[0118] Примеры стимуляторов активируемой АМР протеинкиназы включают, без ограничения, PXL- 770, MB-1 1055 Debio-0930B метформин, CNX-012, O-304, кальциевую соль мангиферина, элтромбопаг, каротуксимаб и имеглимин.

[0119] Примеры агонистов амилинового рецептора и агонистов кальцитонинового рецептора включают, без ограничения, KBP-042 и KBP-089.

[0120] Примеры ингибиторов родственного ангиопоэтину белка-3 включают, без ограничения, ARO-ANG3, IONIS-ANGGPTL3-LRx или AKCEA-ANGPTL3LRx, эвинакумаб и ALN-ANG.

[0121] Примеры апикального натрий-зависимого ингибитора переносчика желчных кислот включают, без ограничения, A-4250, воликсibat, мараликсibat, ранее известный как SHP-625, GSK-2330672, элобиксibat и CJ-14199.

[0122] Примеры желчных кислот включают, без ограничения, обетихолевую кислоту (OCA) и UDCA (урсодезоксихолевую кислоту), норурсодезоксихолевую кислоту и урсодиол.

[0123] Примеры биоактивных липидов включают, без ограничения, 5-гидроксиэйкозапентаеновую кислоту (15-HEPE, DS-102), ненасыщенные жирные кислоты, такие как 25-арахидоновая кислота, икозапентэтиловый сложный эфир,эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота.

[0124] Примеры антагонистов каннабиноидных рецепторов CB1 включают, без ограничения, намацизумаб, GRC-10801, MRI-1569, MRI-1867, DBPR-21 1, AM-6527: AM-6545, NESS- 1 1 -SM, CXB-029, GCC-2680, TM-38837, Org-50189, PF-514273, BMS-812204, ZYO-1, AZD-2207, AZD-1 175, отенабант, ибипинабант, суринабант, римонабант, дринабант, SLV-326, V-24343 и O-2093.

[0125] Примеры ингибиторов каспаз включают, без ограничения, эмрикасан, белнакасан, нивокасан, IDN-7314, F-573, VX-166, YJP-60107, MX-1 122, IDN-6734, TLC-144, SB- 234470, IDN-1965, VX-799, SDZ-220-976.

[0126] Примеры ингибиторов катепсина включают, без ограничения, VBY-376, VBY-825, VBY- 036, VBY-129, VBY-285, Org-219517, LY3000328, RG-7236 и BF/PC-18.

[0127] Примеры антагонистов CCR включают, без ограничения, антагонисты CCR2/5, такие как ценикривирок; PG-092, RAP-310, INCB-10820, RAP-103, PF-04634817 и CCX-872.

[0128] Примеры модуляторов хемокинов CCR3 и ингибиторов лиганда эотаксина 2 включают, без ограничения, бертилимумаб, CM-101 (гуманизированный), CM-102 и RNS-60.

[0129] Примеры ингибиторов DGAT включают, без ограничения, IONIS-DGAT2RX (formerly ISIS-DGAT2Rx), LY-3202328, BH-03004, KR-69530, OT-13540, AZD-7687, PF-06865571 , PF-06424439 и АВТ-046.

[0130] Примеры ингибиторов дипептидилпептидазы IV включают, без ограничения, эвоглиптин, видаглиптин, фотаглиптин, алоглиптин, саксаглиптин, тилоглиптин, анаглиптин, ситаглиптин, ретаглиптин, мелоглиптин, госоглиптин, трелаглиптин, тенелиглиптин, дутоглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, йоглиптин, бетаглиптин, имиглиптин, омариглиптин, видаглиптин и денаглиптин.

[0131] Примеры инсулина, аналога инсулина и агонистов инсулиновых рецепторов включают, без ограничения, Humulin® R, инсулин лизпро (Humalog®), инсулин аспарт (Novolog®), инсулин глулизин (Apidra®), инсулин цинк быстрого действия (Semilente®), инсулин гларгин (Lantus®), инсулин детемир (Levemir®), изофан инсулин, инсулин цинк (Lente®), пролонгированный инсулин цинк (Ultralente®), инсулин деглюдок, Exubera® и Afrezza®.

[0132] Примеры сенсibilизаторов инсулина и антагонистов рецептора MCH включают, без ограничения, MSDC-0602k, MSDC-0602, CSTI-100 и AMRI.

[0133] Примеры ингибиторов NADPH-оксидазы (NOX) включают, без ограничения, AS2870, VAS3947, производные фенотиазина, пергексиллин, плюмбагин, ML090, 3-метил-1-фенил-2-пиразолин, имипрамин, GSK2795039, GKT137831 (сетанаксиб), и пептид tat-gp91ds.

[0134] Примеры модуляторов белков внеклеточного матрикса включают, без ограничения, CNX-024, CNX-025 и SB-030.

[0135] Примеры ингибиторов лиганда фракталкина включают, без ограничения, E-601 1 и KAN-0440567.

[0136] Примеры лиганда рецептора FGF-19 включают, без ограничения, NGM-282.

[0137] Примеры лиганда рецептора FGF-21 включают, без ограничения, PEG-FGF21 (ранее BMS-986036), YH-25348, BMS-986171, YH-25723, LY-3025876 и NNC-0194-0499.

[0138] Примеры ингибиторов галектина 3 включают, без ограничения, GR-MD-02, TD-139, ANG-4021, галектин-3C, LJPC-201, TFD-100, GR-MD-03, GR-MD-04, GM-MD-01, GM-CT-01, GM-CT-02, Gal-100 и Gal-200.

[0139] Примеры модуляторов рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), включают, без ограничения, CNX-023.

[0140] Примеры антагониста рецептора 84, сопряженного с G-белком (антагониста GPR84), ингибитора лиганда фактора роста соединительной ткани и агониста рецептора 1 свободных жирных кислот (агониста FFAR1) включают, без ограничения, PBI-4050, PBI-4265, PBI-4283, и PBI-4299.

[0141] Примеры ингибиторов клеточного сигнального пути Hedgehog включают, без ограничения, висмодегиб, ТАК-441, IPI-926, саридегиб, сонидегиб/эрисмодегиб, BMS-833923/XL139, PF-04449913, таладегиб/LY2940680, ETS-2400, SHR-1539 и CUR61414.

[0142] Примеры ингибиторов котранспортера натрия и желчных кислот в подвздошной кишке включают, без ограничения, А-4250, GSK-2330672, воликсibat, CJ-14199 и элобиксibat.

[0143] Примеры иммуномодуляторов включают, без ограничения, PBI-4050, PBI-4265, PBI-4283, PBI-4299 и AIC-649.

[0144] Примеры ингибиторов интегрина включают, без ограничения, ProAgio и GSK-3008348.

[0145] Примеры ингибиторов кетогексокиназы включают, без ограничения, JNJ-28165722; JNJ-42065426; JNJ-42152981; JNJ-42740815; JNJ-42740828 и PF-06835919.

[0146] Примеры ингибиторов лейкотриенов/фосфодиэстеразы/липоксигеназы включают, без ограничения, типелукаст (ранее MN-001), томелукаст, сулукаст, масилукаст, зафирлукаст, пранлукаст, монтелукаст, гемилукаст, верлукаст, аклукаст, побиликаст, циналукаст и иралукаст.

[0147] Примеры ингибиторов гомолога 2 лизилоксидазы включают, без ограничения, Rapraport, InterMune, Pharmaxis, АВ-0023, симтузумаб, PXS-5382А и PXS-5338.

[0148] Примеры макролидов включают, без ограничения, солитромицин, азитромицин и эритромицин.

[0149] Примеры модуляторов маннозного рецептора макрофагов включают, без ограничения, АВ-0023, МТ-1001, [18F] FB18mHSA, Хемус, технеций Tc 99m тилманоцепт и CDX-1307.

[0150] Примеры модулятора метил-SpG-связывающего белка 2 и ингибиторов трансглутаминазы (включают), без ограничения, цистеамин, ЕС цистеамин, битартрат цистеамина с кишечнорастворимой оболочкой, битартрат цистеамина (с кишечнорастворимой оболочкой), Vennu, битартрат цистеамина (с кишечнорастворимой оболочкой), Raptor, битартрат цистеамина, DR Цистеамин, битартрат цистеамина замедленного высвобождения с кишечнорастворимой оболочкой, меркаптамин, меркаптамин (с кишечнорастворимой оболочкой), Vennu, меркаптамин (с кишечнорастворимой оболочкой), Raptor, RP-103, RP-104, PROCYSBI и меркаптамин (с кишечнорастворимой оболочкой).

[0151] Примеры антагонистов миРНК включают, без ограничения, RG-125 (ранее AZD4076), RGLS-5040, RG-101, MGN-5804 и MRG-201.

[0152] Примеры стимуляторов металлопротеазы-9 (ММР-9) включают, без ограничения, стимулятор ММР-9 от Elastomics Ab.

[0153] Примеры ингибитора семейства митохондриальных носителей и ингибитора митохондриального белка-переносчика фосфатов включают, без ограничения, TRO-19622, Trophos, олезоксим, RG-6083 или RO-7090919.

[0154] Примеры ингибиторов миелопероксидазы включают, без ограничения, PF-06667272.

[0155] Примеры моноклональных антител (mAb) включают, без ограничения, бертилимумаб, NGM-313, mAb, нацеленные на IL-20 (интерлейкин-20), фрезолимумаб (антиTGF3) (ранее GC1008), тимолумаб, ранее ВТТ-1023, намацизумаб, омализумаб, ранибизумаб, бевацизумаб, лебрикизумаб, эпрутузумаб, фелвизумаб, матузумаб, монализумаб, реслизумаб, форалумаб (NI-0401, анти-CD3), симтизумаб (GS-6624) mAb против LOXL2, устекинумаб, инебилизумаб, антитела против IL20, антитела против TGF3, антитела против CD3, антитела против LOXL2 и антитела против TNF.

[0156] Примеры модуляторов mTOR включают, без ограничения, MSDC-0602 и генную терапию AAV, применяемую совместно с SVP-сиролимусом.

[0157] Примеры NAD-зависимого стимулятора деацетилазы сиртуина; ингибитор PDE5 включают, без ограничения, NS-0200.

[0158] Примеры ингибиторов NF-каппа В включают, без ограничения, LC-280126.

[0159] Примеры агонистов рецептора никотиновой кислоты (GPR109) включают, без ограничения, ARI-3037MO, MMF, LUF 6283, ацифран, IBC 293, МК-1903, GSK256073, МК-6892, МК-0354, SLx-4090, ломитапид, лексибулин, апабеталон, ацифран, ларопипрант, дапоринад, анацетрапид, INCB-19602, ST-07-02, ломефлоксацин, ниацин и ларопипрант с контролируемым высвобождением.

[0160] Примеры лигандов ядерных рецепторов включают, без ограничения, DUR-928.

[0161] Примеры агонистов белка P2Y13 включают, без ограничения, CER-209.

[0162] Примеры модуляторов PDGFR включают, без ограничения, BOT-501 и BOT-191.

[0163] Примеры стимуляторов фенилаланингидроксилазы включают, без ограничения, пегвалиазу, сапроптерин, AAV-PAH, CDX-61 14, сепиаптерин, RMN-168, ALTU-236, ETX-101, НераStem, ролипрам и алпростадил.

[0164] Примеры антагонистов активируемого протеазой рецептора (PAR)-2, включают, без ограничения, PZ-235 и NP-003.

[0165] Примеры модуляторов протеинкиназы включают, без ограничения, CNX-014, MB-1 1055, ALF-1, мангиферин, амлексанокс, GS-444217, REG-101 и валин.

[0166] Примеры ингибиторов Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2) включают, без ограничения, KD-025, TRX-101, BA-1049, LYC-53976, INS-1 17548 и RKI-1447.

[0167] Примеры ингибиторов киназы 1, регулирующей сигнал (ASK1), включают, без ограничения, селонсертиб (ранее GS-4997).

[0168] Примеры ингибиторов натрий-глюкозного транспортера (SGLT) 1 включают, без ограничения, LX-4212/LX-421 1/сотаглифлозин, SAR-439954, LIK-066 (ликоглифозин), LX-2761, GSK-161235, LP- 925219, KGA-2727, SAR-7226, SAR-474832, SY-008 и AVX-3030.

[0169] Примеры ингибиторов транспорта натрия-глюкозы (SGLT) 2 включают, без ограничения, ремоглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин, ипраглифлозин, тианагфлозин, канаглифлозин, тофоглифлозин, джанаглифлозин, бексаглифлозин, лузеогфлозин, серглифлозин, HEC-44616, AST-1935 и PLD-101.

[0170] Примеры ингибиторов стеароил-КоА-десатуразы-1/конъюгаты жирных кислот и желчных кислот включают, без ограничения, арамхол, GRC-9332, стимхол, TSN-2998, GSK-1940029 и XEN-801.

[0171] Примеры антагонистов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 (TLR-2) включают, без ограничения, CI-201, также известный как VB-201.

[0172] Примеры антагонистов Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4) включают, без ограничения, налтрексон, ЖКВ-121, также известный как налмефен, M-62812, резаторвид, дендрофилин, CS-4771, AyuV-1, AyuV-25, NI -0101, EDA-HPVE7 и эриторан.

[0173] Примеры ингибиторов Т-клеток естественных киллеров I типа включают, без ограничения, GRI-0621. Приведенные в качестве иллюстрации модуляторы рецепторных тирозинкиназ (RTK) включают, без ограничения, CNX-025, КВР-7018, нинтеданиб и сорафениб.

[0174] Примеры ингибиторов уратного анионообменника 1 типа и ингибиторов ксантиноксидазы включают, без ограничения, лезинурад, RLBN-1001, веринурад, KUX-1 151 и лезинурад + аллопуринол.

[0175] Примеры ингибиторов белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1) включают, без ограничения, PXS-4728A.

[0176] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат агент, повышающий секрецию инсулина. В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат агент, который увеличивает чувствительность клеток-мишеней, тканей или органов к инсулину. В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат агент, снижающий уровень глюкозы в крови.

[0177] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат ингибитор АТФ-чувствительного K^+ -канала в бета-клетках поджелудочной железы. В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат сульфонилмочевину. В дополнительном воплощении сульфонилмочевина выбрана из толбутамида (Orinase®), ацетогексамида (Dymelor), толазамида (Tolinase®), хлорпропамида (Diabinese®), карбутамида (Glucidoral®), метагексамида, глипизиды (Glucotrol®), глибуриды или глибенкламида (Micronase®), гликопирамида, глихидона (Glurenorm), гликлазида (Uni Diamicron), глиборнуриды, глисоксепиды, глимепириды (Amaryl®) и JB253 (Broichhagen et al., Nature Comm. 5, Article No. 5116 (2014)). В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов включают один или более агентов, выбранных из меглитинида, репаглинида (Prandin®), натеглинида (Starlix®), митиглинида и линоглириды.

[0178] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат агонист FFA1/GPR40 (рецептор 1 свободных жирных кислот). В еще одном воплощении агонист FFA1/GPR40 представляет собой фасиглифам.

[0179] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат ингибитор дипептидилпептидазы-4 (DPP-4, также известный в данной области техники как DPP-IV). В дополнительном воплощении ингибитор DPP-4 выбран из вилдаглиптина (Galvus®), ситаглиптина (Januvia®), саксаглиптина (Onglyza®), линаглиптина (Tradjenta®), алоглиптина, септаглиптина, анаглиптина, гемиглиптина, тенелиглиптина, кармеглиптина, госоглиптина, дутоглиптина, берберина и лупеола.

[0180] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат бигуанид. В еще одном воплощении бигуанид выбран из метформина, буформина и фенформина.

[0181] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат секвестрант желчных кислот. В дополнительном воплощении секвестрант желчных кислот выбран из анионообменной смолы, четвертичных аминов (например, холестирамина или колестипола) и ингибитора переносчика желчных кислот подвздошной кишки.

[0182] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат агент, который облегчает метаболизм глюкозы (например, фосфорилирование глюкозы). В одном воплощении по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой активатор глюкокиназы. В еще одном воплощении активатор глюкокиназы представляет собой соединение, описанное в WO 2000/058293.

[0183] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат агент, который снижает всасывание глюкозы в кишечнике. В некоторых воплощениях по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор альфа-глюкозидазы. В еще одном воплощении ингибитор альфа-глюкозидазы выбран из миглитола (Glyset®), акарбозы (Precose®) и воглибозы.

[0184] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат агент, который замедляет опорожнение желудка и/или подавляет глюкагон. В одном воплощении по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой амилин или аналог амилина. В еще одном воплощении аналогом амилина является прамлинтид.

[0185] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов (МТР). В дополнительном воплощении ингибитор МТР выбран из мидаглизола, изаглидола, дериглидола, идазоксана, эфароксана и флупароксана.

[0186] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат одно или более производных рыбьего жира, включая, без ограничения, алкиловые эфиры омега-3-жирных кислот, включая этиловые эфиры омега-3-жирных кислот, такие как этил (5Z,8Z,11Z,14Z, 17Z)-эйкоза-5, 8,11,14, 17-пентаеноат, этил (4Z,7 Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-докоза-4,7, 10, 13, 16, 19-гексаеноат, этил (7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-

докозапентаеноат, этилгексадекатриеноат, этиловый эфир α -линоленовой кислоты, этил (6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-октадекатетраеноат, этилэйкозатриеноат, этилэйкозатетраеноат, этилгенейкозапентаеноат, этиликозапентаеноат, этилгенейкозапентаеноат, этилтетракозапентаеноат и этиловый сложный эфир низиновой кислоты. В других воплощениях производное рыбьего жира представляет собой триглицерид омега-3-жирной кислоты.

[0187] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более противодиабетических агентов, включая, без ограничения, агонисты гормонов инкретинов, включая агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1RA), GLP-1RA включают дулаглутид, семаглутид, эксенатид, лираглутид, альбиглутид, ликсисенатид, семаглутид, инсулин гларгин, глюкагон (GCG) и его агонисты, и агонисты глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP); ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP4), ингибиторы DPP4 включают ситаглиптин и вилдаглиптин; ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 1 и/или 2 (SGLT1, SGLT2 и двойные ингибиторы SGLT1/SGLT2), ингибиторы SGLT2 включают дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин, ликоглифлозин (LIK066; двойной SGLT1/2); пероральный инсулин, а также его двойные или тройные агонисты. Приведенным в качестве примера двойным агонистом рецептора GLP-1/GCG является котадутид (MEDI0382). Приведенные в качестве примера двойные агонисты рецептора GLP-1/GIP включают СТ868 и тризепатид (LY3298176). Приведенным в качестве примера тройным агонистом GLP-1/GCG/GIP является HM15211. Приведенным в качестве примера двойным агонистом GLP-1/FGF21 является YH25724. Дополнительные противодиабетические лекарственные средства включают метформин, пиоглитазон и росиглитазон, а также аналоги, пегилированные варианты и комбинации вышеуказанных противодиабетических агентов.

[0188] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из одного или более антифибротических лекарственных средств, выбранных из антагонистов CCR2 и/или CCR5, таких как ценикривирок (двойной антагонист CCR2/CCR5); ингибиторов киназы 1, регулирующей сигнал к апоптозу (ASK1), таких как селонсертиб; блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), таких как лозартан; ингибиторов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), таких как галунисертиб; фактора роста фибробластов 19 (FGF19) и аналогов FGF19, таких как NGM282; FGF21 и аналогов FGF21, таких как пегбельфермин (BMS-986036), PF-

05231023, AKR-001 и BIO89-100; агонистических антител против FGFR1c/KLB, таких как NGM313 (МК-3655) и BFKB8488A; активаторов сопряженного с G-белком Takeda-рецептора 5 (TGR5), таких как INT-777; RDX8940; антагонистов галектина-3, таких как белапектин (GR-MD-02) и GB1211; антагонистов Hsp47, таких как siRNA ND-LO2-s0201; mAb против лизилоксидазоподобного белка 2 (LOXL-2), таких как симтузумаб; ингибиторов IL-11, а также аналогов, пегилированных вариантов и их комбинаций.

[0189] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из одного или более антифибротических лекарственных средств, выбранных из ингибиторов рецепторных тирозинкиназ (RTKI), таких как нинтеданиб и сорафениб; блокаторов рецепторов ангиотензина II (AT1), ингибитора фактора роста соединительной ткани (CTGF) или антифибротического соединения, способного вмешиваться в пути, активируемые TGF β и BMP, включая активаторы латентного комплекса TGF β , такие как MMP2, MMP9, THBS1 или интегрин клеточной поверхности, рецепторы TGF- β типа I (TGFBR1) или типа II (TGFBR2) и их лиганды, такие как TGF- β , активин, ингибин, Нодал, антимюллеров гормон, GDF и BMP; вспомогательных корецепторов (также известных как рецепторы типа III); компонентов SMAD-зависимого канонического пути, включая регуляторные или ингибирующие белки SMAD; членов SMAD-независимых или неканонических путей, включая различные ветви передачи сигналов MAPK, TAK1, сигнальных путей Rho-подобной ГТФазы, путей фосфатидилинозитол-3 киназы/АКТ и процессов эпителиально-мезенхимного перехода (EMT), индуцированных TGF- β ; канонических и неканонических сигнальных путей Hedgehog, включая лиганды Hh; ингибиторов представителей канонического и неканонического сигнального пути типа wntless (wnt) и Notch, включая те, которые зависят от сигналов TGF- β ; пирфенидона; нинтеданиба; коллагеназы, такой как коллагеназа *Clostridium histolyticum*; стероидов (например, кортикостероидов, таких как преднизолон); антагонистов BMP9 и/или BMP10; иммуносупрессивных и/или противовоспалительных агентов, таких как гамма-интерферон, циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, пеницилламин, циклоспорин, колхицин, антиtimoцитарный глобулин, микофенолата мофетил и гидроксихлорохин; блокаторов кальциевых каналов (например, нифедипина); парааминобензойной кислоты (ПАВА); диметилсульфоксида; ингибиторов пан-каспаз; модификаторов передачи сигнала TGF- β , таких как релаксин, SMAD7, HGF и BMP7, а также ингибиторов TGF- β 1, TGF- β RI, TGF- β R II, EGR-1 и CTGF; антагонистов цитокинов и цитокиновых рецепторов (ингибиторов IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-13, IL-21, IL-4R, IL-13R α 1,

GM-CSF, TNF α , онкостатина M, WISP-1 и PDGF), цитокинов и хемокинов, таких как IFN- γ , IFN- α/β , IL-12, IL-10, HGF, CXCL10 и CXCL11; антагонистов хемокинов, включая ингибиторы CXCL1, CXCL2, CXCL12, CCL2, CCL3, CCL6, CCL17 и CCL18; антагонистов хемокиновых рецепторов, включая ингибиторы CCR2, CCR3, CCR5, CCR7, CXCR2 и CXCR4; антагонистов TLR, включая ингибиторы TLR3, TLR4 и TLR9; антагонистов ангиогенеза, таких как VEGF-специфические антитела, и заместительной терапии аденозиндезаминазой, антигипертензивных средств, включая бета-блокаторы и ингибиторы ANG II, ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и альдостерона; вазоактивных веществ, таких как антагонисты рецептора ET-1 и бозетан; ингибиторов ферментов, синтезирующих и процессирующих коллаген, в том числе ингибиторов пролилгидроксилазы; антагонистов В-клеток, таких как ритуксимаб; антагонистов интегринов/молекул адгезии, которые блокируют интегрин $\alpha 1\beta 1$ и $\alpha v\beta 6$, а также ингибиторов интегрин-связанной киназы; антител и низкомолекулярных ингибиторов против ICAM-1 или VCAM-1; проапоптотических лекарственных средств, нацеленных на миофибробласты; ингибиторов MMP2, MMP9 или MMP12; антител и низкомолекулярных ингибиторов против TIMP-1.

[0190] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат, без ограничения, антиоксиданты, включая витамин E, глутатион (GSH), L-глутамил-L-цистеинилглицин, урсодезоксихолевую кислоту (UDCA), ресвератрол, силимарин, метадоксин, а также аналоги, пегилированные варианты и их комбинации.

[0191] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат, без ограничения, одно или более противовоспалительных соединений, включая ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) и/или ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), такие как пентоксифиллин (PTX); L-карнитин; селонцертиб; типелукаст; витамин D3; сопряженный с G-белком рецептор 84 (GRP84); урсодезоксихолевую кислоту (UDCA); ингибиторы белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1)/семикарбазид-чувствительной аминоксидазы (SSAO), такие как BI 1467335 (PXS-4728A), LJP-1586 и LJP-1207; ингибиторы каспазы, такие как эмрикасан и GS-9450; антагонисты toll-подобного рецептора (TLR)-4, такие как JKB-121; ингибиторы нуклеотидсвязывающего домена и домена олигомеризации (NOD)-подобного рецептора (NLR), такие как ингибитор содержащего пириновый домен белка 3 семейства NLR (NLRP3), MCC950; ингибиторы JAK/STAT, глюкокортикоиды, NSAID, циклофосфамид, нитромочевины, аналоги фолиевой кислоты, аналоги пуринов, аналоги пиримидинов метотрексат, азатиоприн,

меркаптопурин, циклоспорин, мириоцин, такролимус, сиролимус, производные микофеноловой кислоты, финголимод и другие модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата, моноклональные и/или поликлональные антитела против таких мишеней, как провоспалительные цитокины и рецепторы провоспалительных цитокинов, Т-клеточный рецептор и интегрины, их аналоги; их пегилированные варианты; и их комбинации.

[0192] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов включают один или более агентов, снижающих уровень липидов, включая, без ограничения, эзетимиб; ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (статины), включая липофильные статины, такие как аторвастатин, симвастатин, ловастатин и флувастатин, и гидрофильные статины, такие как розувастатин, правастатин и питавастатин; ингибиторы стеароил-КоА-десатуразы 1 (SCD-1), такие как ASC41; ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), такие как GS-0976, PF-05221304, PF-05175157, NDI-010976, фирсокостат, ND-630 и ND-654; ингибиторы диацилглицерин-О-ацилтрансферазы-2 (DGAT-2), такие как PF-06865571 и IONIS-DGAT2rx; ингибиторы синтазы жирных кислот (FAS), такие как TVB-2640 и FT-4101.

[0193] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более ингибиторов ацетил-КоА-карбоксилазы; агонисты аденозинового рецептора A3; антагонисты альдостерона и антагонисты минералокортикоидов; стимулятор АМР-активируемой протеинкиназы; агонист рецептора амилина и агонисты рецептора кальцитонина; ингибиторы родственного ангиопоэтину белка-3; антитела против LPS; ингибиторы апикального натрийзависимого переносчика желчных кислот; безводный бетаин или RM-003; биоактивные липиды; антагонисты каннабиноидных рецепторов CB1; двойной ингибитор каннабиноидного рецептора CB1/iNOS; ингибиторы каспазы; ингибиторы катепсина; антагонисты CCR; модуляторы хемокинов CCR3 и ингибиторы лиганда эотаксина 2; ингибиторы диацилглицерин-О-ацилтрансферазы (DGAT); ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4); лиганд инсулин и агонисты инсулинового рецептора; сенсibilизатор инсулина и антагонист рецептора-1 MCH (меланин-концентрирующего гормона); ингибиторы NOX (NADPH-оксидазы), такие как двойные ингибиторы NOX 1 и 4; модуляторы белков внеклеточного матрикса; ингибиторы стеароил-КоА-десатуразы-1/конъюгаты жирных кислот и желчных кислот (FABAC); ингибиторы синтазы жирных кислот (FAS); лиганды рецептора фактора роста фибробластов 19 (FGF-19), такие как белок рекомбинантного фактора роста фибробластов 19 (FGF-19) или функциональный модифицированный вариант белка FGF-19; лиганды

рецептора фактора роста фибробластов 21 (FGF-21), такие как белок фактора роста фибробластов 21 (FGF-21) или функциональный модифицированный вариант белка FGF-21; агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR); ингибиторы галектина 3; аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и агонисты рецептора GLP-1; модуляторы сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR); антагонист сопряженного с G-белком рецептора 84, ингибитор лиганда фактора роста соединительной ткани и агонисты рецептора 1 свободных жирных кислот; ингибиторы клеточного сигнального пути Hedgehog; ингибиторы интегринов; ингибиторы кетогексокиназы, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDEy) липоксигеназы (LO) лейкотриенов (LTy); ингибиторы гомолога 2 лизилоксидазы (ингибиторы LOXL2); макролиды; модулятор метил-СpG-связывающего белка 2 и ингибиторы трансклутаминазы; антагонисты миРНК; ингибитор семейства митохондриальных переносчиков и ингибитор митохондриального белка-переносчика фосфатов; моноклональные антитела; ингибиторы миелопероксидазы; модуляторы mTOR; NAD-зависимый стимулятор деацетилазы сиртуина; ингибитор PDE 5; агонисты рецептора никотиновой кислоты (GPR109); лиганды ядерных рецепторов; агонисты белка P2Y13; стимуляторы фенилаланингидроксилазы; антагонисты протеазо-активируемых рецепторов (PAR)-2; модуляторы протеинкиназы; ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2); ингибиторы натрий-глюкозного транспорта (SGLT) 1; ингибиторы натрий-глюкозного транспорта (SGLT) 2; ингибиторы стеароил-КоА-десатуразы-1; ингибиторы киназы 1, регулирующей сигнал к апоптозу (ASK1), агонисты рецептора тиреоидных гормонов β (THR β), антагонисты Toll-подобного рецептора 2 (TLR-2), антагонисты Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4); ингибиторы естественных киллерных Т-клеток I типа; модуляторы рецепторных тирозинкиназ (RTK); ингибиторы уратного анионообменника 1 и ингибиторы ксантиноксидазы; ингибиторы белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1); ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы; антитела против LPS; ингибиторы апикальных натрий-зависимых транспортеров желчных кислот; биоактивные липиды; антагонисты каннабиноидных рецепторов CB1; двойной ингибитор каннабиноидного рецептора CB1/iNOS; ингибиторы каспаз; ингибиторы катепсина; антагонисты CCR; ингибиторы диацилглицерин-О-ацилтрансферазы (DGAT); ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DPP4); ингибиторы NOX (NADPH-оксидазы), такие как двойные ингибиторы NOX 1 и 4; модуляторы белков внеклеточного матрикса; ингибиторы стеароил-КоА-десатуразы-1/конъюгатов жирных кислот и желчных кислот (FABAC); ингибиторы галектина 3; аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1); модуляторы сопряженных с G-белком

рецепторов (GPCR); ингибиторы интегринов; ингибиторы лейкотриенов (LT)/фосфодиэстеразы (PDE)/липоксигеназы (LO); макролиды; антагонисты мiРНК; моноклональные антитела; модуляторы mTOR; лиганды ядерных рецепторов; агонисты белка P2Y13; лиганды рецептора фактора роста фибробластов 19 (FGF-19), такие как рекомбинантный белок фактора роста фибробластов 19 (FGF-19) или функциональный модифицированный вариант белка FGF-19; лиганды рецептора фактора роста фибробластов 21 (FGF-21), такие как белок фактора роста фибробластов 21 (FGF-21) или функциональный модифицированный вариант белка FGF-21.

[0194] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов включают антибиотики, такие как рифаксимин, норфлоксацин и аугментин; пептиды митохондриального происхождения, такие как MOTS-c и CB4211; агонисты фактора роста/дифференцировки (GDF15), такие как NGM395, NN-9215 и (LA-GDF15); антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как спиронолактон, эплеренон и апараренон (MT-3995); адипокины, такие как лептин, адиполептин, метрелептин и осмотин; ингибиторы переносчика желчных кислот подвздошной кишки (IBAT)/апикального натрий-зависимого переносчика желчных кислот (ASBT), такие как A4250 и воликсibat; агонисты рецептора тиреоидных гормонов β (THR β), такие как ресметиром (MGL-3196); ингибиторы TNF- α , такие как инфликсимаб и талидомид; антагонисты рецептора IL-1, такие как анакинра; пробиотики, такие как VSL#3 и *Lactobacillus rhamnosus* GG; модуляторы митохондриальных мембранных транспортных белков; модуляторы андрогеновых рецепторов; модуляторы эстрогеновых рецепторов; бицикллол; докозагексановая кислота (DHA); битартрат цистеамина (CB); PXL065 (DRX-065); орлистат; IL-22; G-CSF; Imm-124E; пирфенидон, нинтеданиб и/или антагонист рецептора фактора роста фибробластов и/или коллагеназу, такую как аналоги коллагеназы *Clostridium histolyticum*; их пегилированные варианты; и их комбинации.

(в) Разовая доза

[0195] Композиции, описанные в настоящем документе, предпочтительно предоставлены в стандартной лекарственной форме. В настоящем документе «стандартная лекарственная форма» представляет собой композицию, содержащую количество соединения, подходящее для введения субъекту, в однократной дозе в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Однако приготовление однократной или стандартной лекарственной формы не подразумевает, что лекарственную форму вводят один раз в день или один раз за курс терапии. Стандартная лекарственная форма может включать разовую

суточную дозу или дробную субдозу, где следует вводить несколько стандартных лекарственных форм в течение суток, чтобы получить суточную дозу. Согласно настоящему изобретению, стандартную лекарственную форму можно вводить чаще или реже, чем один раз в день, и можно вводить более одного раза в течение курса терапии. Такие лекарственные формы можно вводить любым способом, соответствующим их композиции, в том числе перорально, парентерально, и их можно вводить в виде инфузии в течение определенного периода времени (например, от приблизительно 30 минут до приблизительно 2-6 часов). Хотя непосредственно предусмотрены однократные введения, композиции, вводимые согласно описанным здесь способам, также можно вводить в виде непрерывной инфузии или посредством имплантируемой инфузионной помпы.

[0196] В некоторых воплощениях разовая доза соединения формулы (I) составляет 1 мг, 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 12,5 мг, 15 мг или 20 мг. В некоторых воплощениях разовая доза соединения формулы (II) составляет 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг. В некоторых воплощениях разовая доза соединения формулы (III) составляет 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг, 60 мг, 75 мг или 100 мг. В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме соли. В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме натриевой соли.

[0197] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и формулы (II) вводят вместе в таблетке или капсуле с фиксированной дозой. В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 1-25 мг соединения формулы (I) и 25-300 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5-15 мг соединения формулы (I) и 25-150 мг соединения формулы (II).

[0198] В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг, 62,5 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг, 62,5 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 7,5 мг соединения формулы (I) и 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг, 62,5 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 10 мг соединения формулы (I) и 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг, 62,5 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг

соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 12,5 мг соединения формулы (I) и 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг, 62,5 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 15 мг соединения формулы (I) и 12,5 мг, 25 мг, 37,5 мг, 50 мг, 62,5 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг или 300 мг соединения формулы (II).

[0199] В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 25 мг соединения формулы (II). В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 50 мг соединения формулы (II). В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 75 мг соединения формулы (II).

[0200] В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 25 мг соединения формулы (II). В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 50 мг соединения формулы (II). В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 75 мг соединения формулы (II).

[0201] В некоторых воплощениях соединения формулы (I) и формулы (III) вводят вместе в таблетке или капсуле с фиксированной дозой. В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 1-25 мг соединения формулы (I) и 5-100 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5-10 мг соединения формулы (I) и 5-60 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях соединение формулы (III) присутствует в таблетке или капсуле с фиксированной дозой в форме соли. В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме натриевой соли.

[0202] В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг или 60 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг или 60 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 7,5 мг соединения формулы (I) и 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг или 60 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула

с фиксированной дозой содержит 10 мг соединения формулы (I) и 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг или 60 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 12,5 мг соединения формулы (I) и 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг или 60 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 15 мг соединения формулы (I) и 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 45 мг или 60 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в таблетке или капсуле с фиксированной дозой в форме соли. В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме натриевой соли.

[0203] В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 10 мг соединения формулы (III). В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 20 мг соединения формулы (III). В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 30 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в таблетке или капсуле с фиксированной дозой в форме соли. В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме натриевой соли.

[0204] В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 10 мг соединения формулы (III). В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 20 мг соединения формулы (III). В конкретном воплощении таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 30 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в таблетке или капсуле с фиксированной дозой в форме соли. В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме натриевой соли.

[0205] В некоторых воплощениях таблетки или капсулы с фиксированной дозой получают путем (1) приготовления стабильной композиции соединения формулы (I) посредством экструзии горячего расплава, (2) смешивания гранул или порошков указанной стабильной композиции с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как соединение формулы (II), соединение формулы (III) или агонист PPAR, для получения смеси и (3) прессования указанной смеси в таблетки с фиксированной дозой или заполнения указанной смесью капсул с фиксированной дозой.

[0206] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят в дозировках, по существу тех же, что и

дозировки, в которых их вводят при соответствующих монотерапиях. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) вводят в дозе, которая составляет менее (например, менее 90%, менее 80%), менее 70%, менее 60%>, менее 50, менее 40%, менее 30%>, менее 20% или менее 10%>) его дозы при монотерапии. В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов вводят в дозе, которая составляет менее (например, менее 90%, менее 80%, менее 70%, менее 60%, менее 50, менее 40 %, менее 30%, менее 20% или менее 10%) от его дозы при монотерапии. В одном аспекте как первое соединение, так и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (например, дополнительные терапевтические агенты, описанные в настоящем документе) вводят в дозе, которая составляет менее (например, менее 90%, менее 80%, менее 70 %, менее 60%, менее 50, менее 40%, менее 30%, менее 20% или менее 10%) от их соответствующих доз при монотерапии.

[0207] Фактическая единичная доза активных соединений, описанных в настоящем документе, зависит от конкретного соединения и от состояния, подлежащего лечению. В некоторых воплощениях доза может составлять от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 120 или более мг/кг массы тела, от приблизительно 0,05 мг/кг или менее до приблизительно 70 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг массы тела, от приблизительно 1,0 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела, от приблизительно 5,0 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела или от приблизительно 10,0 мг/кг до приблизительно 20,0 мг/кг массы тела.

[0208] В некоторых воплощениях разовая доза может составлять менее 100 мг/кг, 90 мг/кг, 80 мг/кг, 70 мг/кг, 60 мг/кг, 50 мг/кг, 40 мг/кг, 30 мг/кг, 25 мг/кг, 20 мг/кг, 10 мг/кг, 7,5 мг/кг, 6 мг/кг, 5 мг/кг, 4 мг/кг, 3 мг/кг, 2,5 мг/кг, 1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,005 мг/кг массы тела. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 0,05, 0,07, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 5,0, 10,0 или 25,0 мг/кг массы тела. Таким образом, для введения человеку массой 70 кг диапазон доз будет составлять от приблизительно 0,1 мг до 70 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 35 мг или менее до приблизительно 700 мг или более, от приблизительно 7 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 300 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 2000 мг.

[0209] В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 2,5 мг. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 5 мг. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 7,5 мг. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 10 мг. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 15 мг. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 20 мг. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 25 мг. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 250 мг или менее. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 100 мг или менее. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 70 мг или менее. В некоторых воплощениях фактическая разовая доза составляет 5 мг.

[0210] В некоторых воплощениях способ введения включает введение ударной дозы с последующим введением поддерживающей дозы. В некоторых воплощениях ударная доза составляет 300 мг или менее; 250 мг или менее, 200 мг или менее, 150 мг или менее или 100 мг или менее. В некоторых воплощениях поддерживающая доза составляет 300 мг или менее; 200 мг или менее, 100 мг или менее, 50 мг или менее, 40 мг или менее, 25 мг или менее, 10 мг или менее, 5 мг или менее или 1 мг или менее.

[0211] В некоторых воплощениях ударную дозу вводят в течение периода, составляющего один день. В некоторых воплощениях ударную дозу вводят в течение периода, составляющего 2 дня. В некоторых воплощениях ударную дозу вводят в течение периода, составляющего 3 дня. В некоторых воплощениях ударную дозу вводят в течение периода, составляющего 4 дня. В некоторых воплощениях ударную дозу вводят в течение периода, составляющего 5, 6 или 7 дней. В некоторых воплощениях ударную дозу вводят в течение периода, составляющего 8-14 дней или менее. В некоторых воплощениях ударную дозу вводят в течение периода, составляющего 14 дней.

(г) Фармацевтически приемлемые носители

[0212] В некоторых воплощениях фармацевтическое применение дополнительно включает фармацевтически приемлемый носитель. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают, без ограничения, карбонат кальция, фосфат кальция, диоксид кремния, сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин, стеарилфумарат натрия, полимеры, такие как полиэтиленгликоли, воду, физиологический раствор, забуференный фосфатом физиологический раствор, декстрозу, глицерин, этанол, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, и хлорид натрия. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит смачивающие или

эмульгирующие агенты, консерванты или забуферивающие реагенты, которые увеличивают срок хранения или эффективность терапевтических агентов.

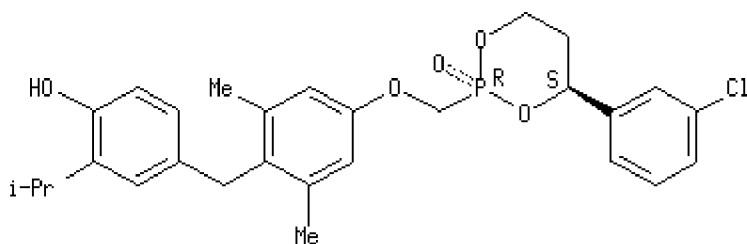
[0213] В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция приготовлена для перорального введения. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция приготовлена в виде таблетки, капсулы, гранулы или сухой суспензии. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция приготовлена в виде таблетки или капсулы. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция приготовлена в виде капсулы из гидроксипропилцеллюлозы.

[0214] Примеры веществ, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями или их компонентами, включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; твердые смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота и стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло какао; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; альгиновую кислоту; эмульгаторы, такие как TWEEN; смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия; красители; корригенты; таблетлирующие агенты, стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор и фосфатные буферные растворы.

[0215] Выбор фармацевтически приемлемого носителя для использования в сочетании с рассматриваемым соединением определяется способом введения соединения.

III. Способы лечения

[0216] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания печени или состояния у субъекта. Способ включает стадию введения субъекту (1) соединения формулы (I):



в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом и одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

[0217] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) приготовлено в виде состава, описанного в разделе II (a) настоящей заявки. Один или более дополнительных терапевтических агентов описаны в разделе II (b) настоящей заявки.

[0218] В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов приготовлены в той же фармацевтической композиции, что и соединение формулы (I). В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов приготовлены в другой фармацевтической композиции и вводятся отдельно. Отдельное введение одного или более дополнительных терапевтических агентов может происходить одновременно или последовательно с введением соединения формулы (I).

[0219] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят в синергетически эффективном количестве. В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов включают соединение формулы (II), соединение формулы (III) или агонист PPAR. В некоторых воплощениях один или более дополнительных терапевтических агентов состоят из соединения формулы (II), соединения формулы (III) или агониста PPAR.

[0220] В некоторых воплощениях комбинированная терапия обеспечивает введение соединения формулы (I) и дополнительного терапевтического агента и демонстрирует терапевтические эффекты, где указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение формулы (II), также называемое бензонитрилом, 4-[1-[4-циклобутил-2-метил-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)бензоил]-4-пиперидинил]. В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме соли. В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме натриевой соли.

[0221] В некоторых воплощениях соединения формулы (I) и (II) вводят в виде таблетки или капсулы с фиксированной дозой, содержащей 2,5 мг соединения формулы (I) и 50 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях соединения формулы (I) и (II) вводят в виде таблетки или капсулы с фиксированной дозой, содержащей 2,5 мг соединения формулы (I) и 75 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях соединения формулы (I) и (II) вводят в виде таблетки или капсулы с фиксированной дозой, содержащей 5 мг соединения формулы (I) и 50 мг соединения формулы (II). В некоторых воплощениях соединения формулы (I) и (II) вводят в виде таблетки или капсулы с фиксированной дозой, содержащей 5 мг соединения формулы (I) и 75 мг соединения формулы (II).

[0222] В некоторых воплощениях комбинированная терапия обеспечивает введение соединения формулы (I) и дополнительного терапевтического агента и демонстрирует терапевтические эффекты, где указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение формулы (III). В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и соединение формулы (III) вводят в виде таблетки или капсулы с фиксированной дозой. В некоторых воплощениях таблетка или капсула содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и 10, 20 или 30 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях таблетка или капсула содержит 5 мг соединения формулы (I) и 10, 20 или 30 мг соединения формулы (III). В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме соли. В некоторых воплощениях соединение формулы (III) находится в форме натриевой соли формулы (III).

[0223] В некоторых воплощениях комбинированная терапия обеспечивает введение соединения формулы (I) и дополнительного терапевтического агента и демонстрирует терапевтические эффекты, где указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR). В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и агонист PPAR вводят в виде таблетки или капсулы с фиксированной дозой. В некоторых воплощениях таблетка или капсула содержит 2,5 мг соединения формулы (I) и ланифибранор. В некоторых воплощениях таблетка или капсула содержит 5 мг соединения формулы (I) и ланифибранор.

[0224] В некоторых воплощениях таблетки или капсулы с фиксированной дозой получают путем (1) получения продукта экструзии горячего расплава соединения формулы (I) в стабилизирующей композиции, (2) смешивания гранул или порошков продукта экструзии горячего расплава с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как соединение формулы (II), соединение формулы (III) и/или агонист PPAR, для получения смеси и (3) прессования указанной смеси в таблетки с фиксированной дозой или заполнения указанной смесью капсул с фиксированной дозой.

(а) Заболевания и состояния печени

[0225] В некоторых воплощениях заболевания и состояния печени представляют собой заболевания и состояния, связанные с THR β . В некоторых воплощениях заболевания и состояния печени представляют собой заболевания и состояния, связанные с FXR. В некоторых воплощениях заболевания и состояния печени представляют собой заболевания и состояния, связанные с FASN. В некоторых воплощениях заболевания и состояния печени представляют собой простой стеатоз, NAFLD и NASH.

[0226] В некоторых воплощениях заболевания и состояния печени представляют собой жировые болезни печени, фиброзные нарушения и воспалительные состояния, поражающие печень.

[0227] В некоторых воплощениях заболевания и состояния печени представляют собой вторичные жировые болезни печени, такие как алкогольная болезнь печени (ALD), жировой гепатоз, ассоциированный с инфекционным хроническим гепатитом, полное парентеральное питание (TPN), синдром Рейе, а также желудочно-кишечные расстройства, такие как избыточный бактериальный рост в тонкой кишке (IBO), гастропарез, синдром раздраженного кишечника (IBS) и тому подобные.

[0228] В некоторых воплощениях заболевания и состояния печени представляют собой фиброз печени, такой как стеатоз, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольный стеатогепатит (ASH), и гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

[0229] В некоторых воплощениях субъект, подлежащий лечению, имеет NAFLD. В некоторых воплощениях субъект имеет диабет. В некоторых воплощениях субъект имеет диабет 2 типа. В некоторых воплощениях субъект имеет диабет 1 типа. В некоторых воплощениях субъект с NAFLD имеет диабет 2 типа (T2DM). В некоторых воплощениях субъект с NAFLD имеет метаболический синдром (MS).

[0230] В некоторых воплощениях субъект имеет метаболическое заболевание или расстройство. Приведенные в качестве примера метаболические заболевания или расстройства, подлежащие лечению композициями по настоящему изобретению, включают диабет, метаболический синдром, ожирение, гиперлипидемию, высокий уровень холестерина, атеросклероз, гипертонию, NASH, NAFL, NAFLD, стеатоз печени и любую их комбинацию.

[0231] В некоторых воплощениях субъект имеет метаболический синдром (MS). В некоторых воплощениях субъект имеет одно или более из указанных заболеваний или расстройств. В некоторых воплощениях субъект имеет риск развития одного или более из указанных заболеваний.

[0232] В некоторых воплощениях субъект имеет резистентность к инсулину, повышенные концентрации глюкозы в крови, высокое кровяное давление, повышенные уровни холестерина, повышенные уровни триглицеридов или имеет ожирение.

[0233] В некоторых воплощениях субъект имеет синдром поликистозных яичников.

[0234] В некоторых воплощениях пациент, проходящий лечение, имеет риск развития фиброза или цирроза печени.

[0235] В некоторых воплощениях фиброз включает нецирротический фиброз печени.

[0236] В некоторых воплощениях фиброз печени является выраженным.

[0237] В некоторых воплощениях заболевание поражает ткань, выбранную из группы, состоящей из печени, почек, кожи, эпидермиса, эндодермы, мышц, сухожилий, хрящей, сердца, поджелудочной железы, легких, матки, нервной системы, яичек, полового члена, яичников, надпочечников, артерий, вен, толстой кишки, кишечника (например, тонкого кишечника), желчных путей, мягких тканей (например, средостения или брюшинного пространства), костного мозга, фиброза суставов и желудка, в частности фиброза печени, кишечника, легких, сердца, почки, мышц, кожи, мягких тканей, костного мозга, кишечника, глаз и суставов.

[0238] В некоторых воплощениях заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), заболеваний печени, вызванных приемом лекарственных средств, заболеваний печени, вызванных алкоголем, заболеваний печени, вызванных инфекционными агентами, воспалительных заболеваний печени, заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертонии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный холангит (PBC), билиарной атрезии, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 3 типа (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, келоида, старого инфаркта миокарда, склеродермии/системного склероза, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, рака, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, менингиомы, ассоциированной с нейрофиброматозом, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, экзокринных опухолей поджелудочной железы, лейкоза, миелопролиферативных/миелодиспластических заболеваний, мастоцитоза, дерматофибросаркомы, солидных опухолей, включая рак молочной железы, легкого, щитовидной железы или колоректальный рак, рака предстательной железы, фиброза или цирроза печени любого происхождения, фиброза или цирроза печени, вызванных

метаболическими заболеваниями, фиброза или цирроза печени, вызванных NAFLD, фиброза или цирроза печени, вызванных NASH, фиброза или цирроза печени, вызванных алкоголем, фиброза или цирроза печени, вызванных лекарственными средствами, фиброза или цирроза печени, вызванных инфекционными агентами, фиброза или цирроза печени, вызванных паразитарной инфекцией, фиброза или цирроза печени, вызванных бактериальной инфекцией, фиброза или цирроза печени, вызванных вирусной инфекцией, фиброза или цирроза печени, вызванных инфекцией HBV (вирус гепатита В), фиброза или цирроза печени, вызванных инфекцией HCV (вирус гепатита С), фиброза или цирроза печени, вызванных HIV(вирус иммунодефицита человека)-инфекцией, фиброза или цирроза печени, вызванных двойной HCV и HIV-инфекцией, фиброза или цирроза печени, вызванных лучевой или химиотерапией, фиброза желчевыводящих путей, фиброза или цирроза печени вследствие любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишечника любой этиологии, фиброза, индуцированного болезнью Крона, фиброза, вызванного язвенным колитом, фиброза кишечника (например, тонкого кишечника), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза кожи, фиброза эпидермиса, фиброза эндодермиса, фиброза кожи вследствие склеродермии/системной склеродермии, фиброза легких, фиброза легких вследствие хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как COPD (хроническая обструктивная болезнь легких), астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, фиброза легких, идиопатического фиброза легких (IPF), фиброза сердца, фиброза почек, нефрогенного системного фиброза, фиброза мышц, фиброза мягких тканей (например, средостения или забрюшинного пространства), фиброза костного мозга, фиброза суставов, фиброза сухожилий, фиброза хряща, фиброза поджелудочной железы, фиброза матки, фиброза нервной системы, фиброза яичка, фиброза яичников, фиброза надпочечников, фиброза артерий, фиброза вен, фиброза глаз, эндомиокардиального фиброза, фиброза средостения, миелофиброза, забрюшинного фиброза, прогрессирующего массивного фиброза (осложнение в виде пневмокониоза, обусловленного воздействием угольной пыли), пролиферативного фиброза, неопластического фиброза, периимплантационного фиброза и асбестоза, артрофиброза, адгезивного капсулита.

[0239] В некоторых воплощениях заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), заболеваний печени, вызванных приемом лекарственных средств, заболеваний печени, вызванных алкоголем, заболеваний печени,

вызванных инфекционными агентами, воспалительных заболеваний печени, заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертонии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный холангит (PBC), билиарной атрезии, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 3 типа (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, колоректального рака, фиброза или цирроза печени, вызванных метаболическими заболеваниями, NAFLD-индуцированного фиброза или цирроза печени, NASH-индуцированного фиброза или цирроза печени, фиброза или цирроза печени, вызванных алкоголем, фиброза или цирроза печени, вызванных лекарственными средствами, фиброза или цирроза печени, вызванных инфекционными агентами, фиброза или цирроза печени, вызванных паразитарной инфекцией, фиброза или цирроза печени, вызванных бактериальной инфекцией, фиброза или цирроза печени, вызванных вирусной инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированных HBV-инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированных HCV-инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированных HIV-инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированных двойной HCV и HIV-инфекцией, фиброза или цирроза печени, вызванных лучевой или химиотерапией, фиброза желчевыводящих путей, фиброза или цирроза печени вследствие любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишечника любой этиологии, фиброза, вызванного болезнью Крона, фиброза, вызванного язвенным колитом, фиброза кишечника (например, тонкой кишки), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза легких, фиброза легких вследствие хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как COPD, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, фиброза легких, идиопатического фиброза легких (IPF).

[0240] В некоторых воплощениях результатом введения соединения формулы (I) по настоящему изобретению в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами является профилактика, лечение или облегчение простого стеатоза, NAFLD или NASH у субъекта

[0241] В некоторых воплощениях результатом введения соединения формулы (I) по настоящему изобретению является профилактика, лечение или облегчение простого стеатоза, NAFLD или NASH у субъекта, так что терапевтические эффекты,

сопровождающие совместное введение, являются синергетическими по сравнению с любым агентом в отдельности.

[0242] В некоторых воплощениях результатом введения соединения формулы (I) по настоящему изобретению является снижение количества коллагена, присутствующего в одной или более тканях субъекта с жировой болезнью печени.

[0243] В некоторых воплощениях результатом введения соединения формулы (I) по настоящему изобретению является снижение количества коллагена I типа, Ia типа или III типа, присутствующего в одной или более тканях субъекта с жировой болезнью печени.

[0244] В некоторых воплощениях настоящего изобретения также предложен способ снижения уровня билирубина у субъекта. В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению снижает количество билирубина в сыворотке у субъекта по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% по сравнению с контрольным субъектом (например, субъектом, которому не вводили композицию по настоящему изобретению). В одном примере субъект имеет повышенный уровень билирубина по сравнению со здоровым субъектом (например, индивидуумом без заболевания или состояния, таких как описанные в настоящем документе). В одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень билирубина до нормального уровня (например, аналогичного уровню билирубина у индивидуума без заболевания или состояния, таких как описанные в настоящем документе). В еще одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень билирубина ниже 10 мг/л, 9 мг/л, 8 мг/л, 7 мг/л, 6 мг/л, 5 мг/л, 4 мг/л, 3 мг/л, 2 мг/л, 1,5 мг/л, 1,2 мг/л или 1 мг/л. В еще одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень билирубина ниже 2 мг/л, 1,5 мг/л, 1,2 мг/л или 1 мг/л.

[0245] В некоторых воплощениях настоящего изобретения также предложен способ снижения уровня фермента печени в сыворотке субъекта. В некоторых воплощениях фермент печени выбран из группы, состоящей из щелочной фосфатазы (ALP, AP или Alk Phos), аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), гамма-глутамилтранспептидазы (GGT), лактатдегидрогеназы (LDH) и 5'-нуклеотидазы. В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению снижает количество одного или более ферментов печени по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% по сравнению с контрольным субъектом (например, субъектом, которому не вводили композицию по настоящему изобретению). В некоторых воплощениях настоящего изобретения также предложен способ снижения уровней билирубина у субъекта, где субъект имеет повышенные уровни одного или более ферментов печени по сравнению со

здоровым субъектом (например, индивидуумом без заболевания или состояния, таких как описанные в настоящем документе).

[0246] В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению снижает уровень ALP в сыворотке субъекта ниже 500 МЕ/л (международных единиц на литр), 400 МЕ/л, 300 МЕ/л, 200 МЕ/л, 180 МЕ/л, 160 МЕ/л или 150 МЕ/л. В еще одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень ALP от приблизительно 40 МЕ/л до приблизительно 150 МЕ/л. В еще одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень ALT ниже 200 МЕ/л (международных единиц на литр), 150 МЕ/л, 100 МЕ/л, 80 МЕ/л, 60 МЕ/л или 50 МЕ/л. В еще одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень ALT от приблизительно 5 МЕ/л до приблизительно 50 МЕ/л.

[0247] В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению снижает уровень AST у субъекта ниже 200 МЕ/л (международных единиц на литр), 150 МЕ/л, 100 МЕ/л, 80 МЕ/л, 60 МЕ/л, 50 МЕ/л или 40 МЕ/л. В еще одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень AST от приблизительно 10 МЕ/л до приблизительно 50 МЕ/л.

[0248] В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению снижает уровень GGT у субъекта ниже 200 МЕ/л (международных единиц на литр), 150 МЕ/л, 100 МЕ/л, 90 МЕ/л, 80 МЕ/л, 70 МЕ/л или 60 МЕ/л. В еще одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень GGT от приблизительно 15 МЕ/л до приблизительно 50 МЕ/л или от приблизительно 5 МЕ/л до приблизительно 30 МЕ/л.

[0249] В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению снижает уровень LDH у субъекта ниже 500 МЕ/л (международных единиц на литр), 400 МЕ/л, 300 МЕ/л, 200 МЕ/л, 180 МЕ/л, 160 МЕ/л, 150 МЕ/л или 130 МЕ/л. В еще одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень LDH от приблизительно 120 МЕ/л до приблизительно 220 МЕ/л.

[0250] В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению снижает уровень 5'-нуклеотидазы у субъекта ниже 50 МЕ/л (международных единиц на литр), 40 МЕ/л, 30 МЕ/л, 20 МЕ/л, 18 МЕ/л, 17 МЕ/л, 16 МЕ/л, 15 МЕ/л, 14 МЕ/л, 13 МЕ/л, 12 МЕ/л, 11 МЕ/л, 10 МЕ/л, 9 МЕ/л, 8 МЕ/л, 7 МЕ/л, 6 МЕ/л или 5 МЕ/л. В еще одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровень 5'-нуклеотидазы от приблизительно 2 МЕ/л до приблизительно 15 МЕ/л.

[0251] В некоторых воплощениях настоящего изобретения также предложен способ снижения уровней глюкозы у субъекта, где субъект имеет повышенные уровни глюкозы по

сравнению со здоровым субъектом (например, индивидуумом без заболевания или состояния, таких как описанные в настоящем документе). В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению снижает уровни постпрандиальной глюкозы ниже 800 мг/л, 700 мг/л, 600 мг/л, 500 мг/л, 400 мг/л, 350 мг/л, 300 мг/л, 250 мг/л, 240 мг/л, 230 мг/л, 220 мг/л, 210 мг/л, 200 мг/л, 190 мг/л, 180 мг/л, 170 мг/л, 160 мг/л или 150 мг/л. В одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровни постпрандиальной глюкозы ниже 200 мг/л, 190 мг/л, 180 мг/л, 170 мг/л, 160 мг/л или 150 мг/л. В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению снижает уровни глюкозы натошак 70-800 мг/л, 70-700 мг/л, 70-600 мг/л, 70-500 мг/л, 70-400 мг/л, 70-350 мг/л, 70-300 мг/л, 70-250 мг/л, 70-240 мг/л, 70-230 мг/л, 70-220 мг/л, 70-210 мг/л, 70-200 мг/л, 70-190 мг/л, 70-180 мг/л, 70-170 мг/л, 70-160 мг/л, 70-150 мг/л, 70-140 мг/л, 70-130 мг/л, 70-120 мг/л, 70-110 мг/л, 70-100 мг/л, 90-130 мг/л, 90-120 мг/л, 90-110 мг/л или 90-100 мг/л. В одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровни постпрандиальной глюкозы до 70-200 мг/л, 70-190 мг/л, 70-180 мг/л, 70-170 мг/л, 70-160 мг/л, 70-150 мг/л, 70-140 мг/л, 70-130 мг/л, 70-120 мг/л, 70-110 мг/л, 70-100 мг/л, 90-130 мг/л, 90-120 мг/л, 90-110 мг/л или 90-100 мг/л.

[0252] В настоящем изобретении также предложен способ снижения уровней гемоглобина Ale (HbA1c) (то есть количества HbA1c), например, в крови, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых воплощениях способ снижает уровни HbA1c по меньшей мере на 10%>, 20%>, 30%>, 40%>, 50%), 60%), 70%), 80%) или 90%> по сравнению с контрольным субъектом (например, субъектом, которому не вводили композицию по настоящему изобретению). В одном примере субъект имеет повышенные уровни HbA1c по сравнению со здоровым субъектом (например, индивидуумом без заболевания или состояния, таких как описанные в настоящем документе). В одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровни HbA1c до нормальных уровней (например, аналогичных уровням HbA1c у индивидуума без заболевания или состояния, таких которые описаны в настоящем документе).

[0253] В некоторых воплощениях субъект имеет повышенные уровни HbA1c по сравнению со здоровым субъектом (например, индивидуумом без заболевания или состояния, таких как описанные в настоящем документе). В одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровни HbA1c ниже 10%, 9,5%, 9,0%, 8,5%, 8,0%, 7,5%, 7,0%, 6,5%, 6,4%, 6,3%, 6,2%, 6,1%, 6,0%, 5,9%, 5,8%, или 5,7%. В одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровни HbA1c ниже 8,0%, 7,9%, 7,8%, 7,7%, 7,6%,

7,5%, 7,4%, 7,3%, 7,2%, 7,1%, 7,0%, 6,9%, 6,8%, 6,7%, 6,6%, 6,5%, 6,4%, 6,3%, 6,2%, 6,1%, 6,0%, 5,9%, 5,8% или 5,7%. В одном примере способ по настоящему изобретению снижает уровни HbA1c ниже 6,5%, 6,4%, 6,3%, 6,2%, 6,1%, 6,0%, 5,9%, 5,8% или 5,7%.

[0254] В настоящем изобретении также предложен способ увеличения секреции инсулина (то есть количества инсулина), включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых воплощениях способ по настоящему изобретению увеличивает секрецию инсулина по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% по сравнению с контрольным субъектом (например, субъектом, которому не вводили композицию по настоящему изобретению). В одном примере у субъекта снижена секреция инсулина по сравнению со здоровым субъектом (например, индивидуумом без заболевания или состояния, таких которые описаны в настоящем документе). В одном примере способ по настоящему изобретению увеличивает секрецию инсулина так, что уровень инсулина составляет 2-9,0 мЕд/мл, 2-8,0 мЕд/мл, 2-7,0 мЕд/мл, 2-6,0 мЕд/мл, 3-9,0 мЕд/мл, 3-8,0 мЕд/мл, 3-7,0 мЕд/мл, 3-6,0 мЕд/мл, 4-9,0 мЕд/мл, 4-8,0 мЕд/мл, 4-7,0 мЕд/мл, 4-6,0 мЕд/мл, 5-9,0 мЕд/мл, 5-8,0 мЕд/мл, 5-7,0 мЕд/мл или 5-6,0 мЕд/мл.

[0255] В настоящем изобретении также предложен способ повышения чувствительности к инсулину (то есть снижения инсулинорезистентности), включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом. В одном примере способ по настоящему изобретению увеличивает чувствительность к инсулину (то есть снижает инсулинорезистентность) по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% по сравнению с контрольным субъектом (например, субъектом, которому не вводили композицию по настоящему изобретению). В некоторых воплощениях у субъекта снижена чувствительность к инсулину (то есть повышена инсулинорезистентность) по сравнению со здоровым субъектом (например, индивидуумом без заболевания или состояния, таких как описанные в настоящем документе).

[0256] (б) Пути введения, схема введения и дозы

[0257] Введение активных агентов, описанных в настоящем документе, можно осуществлять путем модулирования схемы введения таким образом, чтобы периодически имело место частичное или полное снижение дозировки субъектам в течение фиксированных промежутков времени с последующим возобновлением дозирования.

[0258] В некоторых воплощениях дозы вводят ежедневно в течение от одного до тридцати дней, после чего следуют лекарственные каникулы продолжительностью от одних до тридцати дней.

[0259] В некоторых воплощениях во время лекарственных каникул дозу не вводят.

[0260] В следующих воплощениях позволяют соединениям формулы (I) и его метаболитам быть полностью выведенными из организма субъекта перед введением следующей дозы.

[0261] В некоторых других воплощениях во время лекарственных каникул вводят дозу, меньшую, чем обычная суточная доза.

[0262] В некоторых следующих воплощениях во время лекарственных каникул внутри субъекта может оставаться количество введенного соединения формулы (I), меньшее, чем терапевтически эффективное количество.

[0263] В некоторых следующих воплощениях во время лекарственных каникул внутри субъекта может оставаться количество введенного соединения формулы (I), достаточное для поддержания терапевтических уровней в пораженных тканях.

[0264] В некоторых воплощениях максимальная концентрация соединения формулы (I) в сыворотке в ходе дозирования составляет менее 120 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее более 70 нг/мл, менее 60 нг/мл или менее 50 нг/мл.

[0265] В некоторых воплощениях минимальная концентрация соединения формулы (I) в сыворотке в ходе дозирования составляет менее 10 нг/мл, менее 1 нг/мл, менее 0,1 нг/мл, менее 0,01 нг/мл или менее 0,001 нг/мл.

[0266] В некоторых воплощениях уровень соединения формулы (I), введенного в ходе дозирования, может быть недетектируемым в течение некоторой части лекарственных каникул.

[0267] В некоторых воплощениях максимальная концентрация соединения формулы (I) в сыворотке в ходе дозирования выше во время начальной фазы введения и ниже на последующих фазах.

[0268] В некоторых воплощениях максимальная концентрация соединения формулы (I) в сыворотке во время начальной (ударной) фазы введения составляет менее 500 нг/мл, менее 400 нг/мл, менее 300 нг/мл, менее 200 нг/мл, менее 150 нг/мл, менее 120 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг /мл или менее 50 нг/мл.

[0269] В некоторых таких воплощениях максимальная концентрация соединения формулы (I) в сыворотке во время начальной фазы введения составляет от 5 нг/мл до 250 нг/мл. В некоторых воплощениях максимальная концентрация соединения формулы (I) в сыворотке во время последующей (поддерживающей) фазы введения составляет менее 350 нг/мл, менее 200 нг/мл, менее 120 нг/мл, менее 100 нг/мл, менее 90 нг/мл, менее 80 нг/мл, менее 70 нг/мл, менее 60 нг/мл или менее 50 нг/мл, менее 40 нг/мл, менее 35 нг/мл или менее 10 нг/мл.

[0270] Специалисту в данной области техники знакомы такие существующие в данной области способы мониторинга концентраций фармацевтических веществ в сыворотке, а также средства корректировки дозировок соединений, раскрытых в настоящем документе, для достижения желаемых концентраций в сыворотке. В некоторых воплощениях недельная доза, которую следует вводить, составляет 600 мг или менее. В некоторых воплощениях недельная доза, которую следует вводить, составляет 500 мг или менее, 400 мг или менее, 300 мг или менее, 200 мг или менее, 100 мг или менее, 50 мг или менее, 40 мг или менее, 25 мг или менее, 10 мг или менее или 5 мг или менее, или находится в пределах диапазона, определенного любыми двумя из вышеперечисленных.

[0271] Согласно настоящему изобретению, схема введения может быть изменена для достижения желаемого терапевтического эффекта. В частности, описанные изменения в схеме введения могут повторяться на протяжении всего лечения.

[0272] Например, в некоторых воплощениях первая доза может быть выше, ниже или такой же, как дозы, следующие за первой дозой. Кроме того, ударная доза может предшествовать раскрытой схеме введения, а за введением ударной дозы могут следовать или не следовать лекарственные каникулы.

[0273] В способах, описанных в настоящем документе, можно использовать любую из множества подходящих форм для различных путей введения, например для перорального, назального, ректального, местного (в том числе чрескожного), глазного, внутримозгового, внутричерепного, интратекального, внутриартериального, внутривенного, внутримышечного или других парентеральных путей введения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что композиции для перорального и назального применения включают композиции, которые вводятся путем ингаляции и изготовлены с использованием доступных методик. В зависимости от конкретного желаемого пути введения можно использовать различные фармацевтически приемлемые носители, хорошо известные в данной области техники. Фармацевтически приемлемые

носители включают, например, твердые или жидкие наполнители, разбавители, гидротропные вещества, поверхностно-активные вещества и инкапсулирующие вещества. Могут быть включены необязательные фармацевтически активные материалы, которые существенно не влияют на активность соединения. Количество носителя, используемого вместе с соединением, достаточно для обеспечения практического количества материала для введения разовой дозы соединения. Методики и композиции для изготовления лекарственных форм, полезных в способах, описанных в настоящем документе, описаны, например, в *Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10* (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1989) и Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition* (2004).

[0274] Могут быть использованы различные пероральные лекарственные формы, включая такие твердые формы, как таблетки, капсулы, гранулы и нерасфасованные порошки. Таблетки могут быть прессованными, растертыми, покрытыми кишечнорастворимой оболочкой, сахарной оболочкой, пленочной оболочкой или многократно прессованными, содержащими подходящие связывающие агенты, смазывающие агенты, разбавители, дезинтегрирующие агенты, красители, корригенты, вещества, способствующие текучести, и плавящие агенты. Жидкие пероральные лекарственные формы включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул, содержащие подходящие растворители, консерванты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, разбавители, подсластители, плавящие агенты, красители и корригенты.

[0275] Другие композиции, полезные для системной доставки активного агента (агентов), включают сублингвальные, буккальные и назальные лекарственные формы. Такие композиции обычно содержат одно или более растворимых веществ-наполнителей, таких как сахароза, сорбит и маннит; и связывающих агентов, таких как гуммиарабик, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Также могут быть включены агенты, способствующие скольжению, смазывающие агенты, подсластители, красители, антиоксиданты и корригенты, описанные выше.

[0276] Консерванты, которые можно использовать в раскрытых здесь фармацевтических композициях, включают хлорид бензалкония, РНМВ (полигексаметилен-бигуанид), хлорбутанол, тимеросал, фенилртуть, ацетат и нитрат

фенилртути. Полезным поверхностно-активным веществом является, например, Твин 80. Аналогично, другие эффективные носители, используемые в описанных здесь офтальмологических препаратах, могут включать, без ограничения, поливиниловый спирт, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, полоксамеры, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и очищенную воду.

[0277] Регуляторы тоничности могут быть добавлены по мере необходимости или для удобства. Регуляторы тоничности включают, без ограничения, соли, в частности хлорид натрия, хлорид калия, маннит и глицерин, или любой другой подходящий офтальмологически приемлемый регулятор тоничности.

[0278] Для внутривенного введения соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно растворить или диспергировать в фармацевтически приемлемом разбавителе, таком как физиологический раствор или раствор декстрозы. Для достижения желаемого рН могут быть включены подходящие наполнители, включая, без ограничения, NaOH, карбонат натрия, ацетат натрия, HCl и лимонную кислоту. В различных воплощениях рН конечной композиции находится в диапазоне от 2 до 8 или предпочтительно от 4 до 7. Антиоксидантные эксципиенты могут включать бисульфит натрия, 3-гидроксипропан-1-сульфонат натрия, формальдегид натрия, сульфоксилат, тиомочевину и EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота). Другие неисчерпывающие примеры подходящих эксципиентов, обнаруживаемых в конечной композиции для внутривенного введения, могут включать фосфаты натрия или калия, лимонную кислоту, винную кислоту, желатин и углеводы, такие как декстроза, маннит и декстран. Дополнительные приемлемые эксципиенты описаны Powell, et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311 and Nema et al., *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65287-332. Для получения бактериостатического или фунгистатического раствора также могут быть включены антимикробные агенты, включая, без ограничения, нитрат фенилртути, тимеросал, хлорид бензетония, хлорид бензалкония, фенол, крезол и хлорбутанол.

[0279] Композиции для внутривенного введения можно предоставлять лицам, осуществляющим уход, в форме еще одного твердого вещества, которое разбавляют подходящим разбавителем, таким как стерильная вода, физиологический раствор или декстроза в воде незадолго до введения. В других воплощениях композиции представлены в виде раствора, готового для парентерального введения. В других воплощениях

композиции представлены в виде раствора, который дополнительно разбавляют перед введением. В воплощениях, которые включают введение комбинации соединения, описанного в настоящем документе, и другого агента, эту комбинацию можно предоставлять осуществляющим уход лицам в виде смеси, или осуществляющие уход лица могут смешивать два агента перед введением, или два агента можно вводить по отдельности.

[0280] Соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов в соответствии со способами по настоящему изобретению, описанными в настоящем документе, можно вводить посредством перорального, внутривенного, внутриартериального, кишечного, ректального, вагинального, назального, легочного, местного, внутрикожного, чрескожного, трансбуккального, транслингвального, сублингвального или офтальмологического введения или любой их комбинации.

[0281] Когда соединение формулы (I) вводят в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, указанные один или более фармацевтических агентов можно вводить одновременно или последовательно. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят путем совместного введения. Термин «совместное введение», используемый здесь и далее, относится к любому из следующих: одновременное введение, последовательное введение, перекрывающееся введение, сочетанное введение, интервальное введение, непрерывное введение, единовременное введение, или любой их комбинации. В некоторых таких воплощениях способа последовательное совместное введение осуществляют в любом порядке.

[0282] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят через день на протяжении лечения. В других воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят два из каждых трех дней на протяжении лечения. В следующих воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят два из каждых четырех дней на протяжении лечения.

[0283] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят ежедневно в течение одного дня, после чего следуют двухдневные лекарственные каникулы. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят ежедневно в течение одного дня, после чего следуют двухдневные лекарственные

каникулы. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят ежедневно в течение 15-20 дней, после чего следуют 20-25-дневные лекарственные каникулы. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят ежедневно в течение 15-20 дней, после чего следуют 15-20-дневные лекарственные каникулы. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят ежедневно в течение 15-20 дней, после чего следуют 10-15-дневные лекарственные каникулы. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят ежедневно в течение 15-20 дней, после чего следуют 5-10-дневные лекарственные каникулы. В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и/или один или более дополнительных терапевтических агентов вводят ежедневно в течение 15-20 дней, после чего следуют 1-5-дневные лекарственные каникулы.

[0301] В любом из воплощений суточную дозу можно вводить в виде одной дозы, вводимой один раз или в день, или в виде двух или более разделенных доз, вводимых несколько раз в день. Например, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день.

[0302] В некоторых воплощениях соединение формулы (I) и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят в синергетически эффективном количестве.

[0303] Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется следующими примерами, которые не следует рассматривать как исчерпывающие. Содержание всех ссылок, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых в настоящем документе, а также фигур и таблиц включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0304] Пример 1. Получение и характеристика композиции, стабилизирующей соединение формулы (I) (ASC 41)

[0305] Получение композиций, стабилизирующих ASC41

[0306] 1. Предварительная обработка API (активный фармацевтический ингредиент) и эксципиентов: API и эксципиенты, которые будут использоваться для исследования композиции, должны быть измельчены, просеяны и высушены стандартными для технологии изготовления способами, чтобы устранить слеживание при хранении и снизить

содержание влаги в легко гигроскопичных эксципиентах для соответствия стандартам при последующем приготовлении;

[0307] 2. Составление смеси: API и эксципиенты для влажного гранулирования в соответствии с соотношением композиции и масштабом получения;

[0308] 3. Смешивание: При составлении смеси API и эксципиенты полностью смешать стандартными для технологии получения способами;

[0309] 4. Экструзия горячего расплава: Установить температуру экструзии в различных частях экструдера, соответственно; после предварительного нагрева до заданной температуры поддерживать температуру в течение 15–30 минут, равномерно добавляя смешанные API и эксципиенты посредством ручной подачи или подачи с использованием автоматического весового питателя, экструдировать с заданной скоростью экструзии; регулируя температуру, скорость шнека и скорость подачи в различных частях цилиндра экструдера, обеспечить температуру экструзионной головки в диапазоне от 100°C до 130°C, поддерживать крутящий момент шнека в стабильном диапазоне и обеспечивать прозрачность материала после экструзии; регулировать скорость экструзии и скорость подачи так, чтобы время нахождения материала в цилиндре экструдера горячего расплава было в пределах 30 минут;

[0310] 5. Измельчение экструдата: Охлажденный экструдат измельчить стандартными для технологии получения средствами;

[0311] 6. Итоговое смешивание: Добавить дополнительные эксципиенты в соответствии с соотношением композиции и смешать вышеуказанные материалы при помощи стандартных для технологии получения средств смешивания;

[0312] 7. Приготовление: Состав b2 прессовали в таблетки в форме капсулы размером 13 мм-6 мм (длина * ширина) и испытывали прочность таблеток при 70 Н ~ 130 Н; капсулы из гидроксипропилцеллюлозы VcapsPlus типа 4 заполняли итоговой смесью композиции c2.

[0313] 8. Упаковывание: Флаконы из этилена высокой плотности заполнить таблетками композиций b2 и капсулами композиций c2 и запечатать алюминиевой фольгой;

[0314] 9. Хранение: Таблетки или капсулы с соединениями, указанными в формуле (I), хранить упакованными в флаконы при комнатной температуре (не выше 30°C).

Экспериментальный Пример 1

[0315] Состав композиции:

Таблица 1. Состав композиции для Экспериментального Примера 1

Состав композиции (мг)	Номер композиции					
	A1	B1	C1	D1	E1	F1
Соединение Формулы (I)	5	1	1	5	5	10
Коповидон Коллидон VA64	0	45	40	0	165	0
Коповидон Пласдон S-630	75	0	0	110	0	200
Полиэтиленгликоль 6000	0	3	1	4	3.5	0
Безводная лимонная кислота	0	0	0	0	1.5	0
Коллоидный диоксид кремния	0	1	0	1	0	0
Масса экструдата	80	50	42	120	175	210
Экципиенты	A1	B1	C1	D1	E1	F1
Двухосновный кальция фосфат	60	0	12	42	42	72
Маннит	136	39	35	116	116	379
Коллоидный диоксид кремния	1,5	0,5	0,4	1,5	1	5
Натрия стеарилфумарат	2,5	0,5	0,6	2,5	3	4
Общее количество эксципиентов	200	40	48	162	162	460
Итого	280	90	90	282	337	670

Способ:

[0316] 1. Предварительная обработка API и эксципиентов: API и эксципиенты, которые будут использоваться для исследования композиции, должны быть измельчены, просеяны и высушены стандартными для технологии изготовления способами, чтобы устранить слеживание при хранении и снизить содержание влаги в легко гигроскопичных эксципиентах для соответствия стандартам при последующем приготовлении;

[0317] 2. Составление смеси: Взвесить API и эксципиенты для экструзии горячего расплава в соответствии с соотношением композиции и масштабом получения;

[0318] 3. Смешивание: при составлении смеси полностью смешать API и эксципиенты стандартными для технологии получения способами;

[0319] 4. Экструзия горячего расплава: Установить температуру экструзии в различных частях экструдера, соответственно; после предварительного нагрева до заданной температуры поддерживать температуру в течение 15–30 минут, равномерно добавляя смешанные API и эксципиенты посредством ручной подачи или подачи с использованием автоматического весового питателя, экструдировать с заданной скоростью

экструзии; регулируя температуру, скорость шнека и скорость подачи в различных частях цилиндра экструдера, обеспечить температуру экструзионной головки в диапазоне от 100°C до 130°C, поддерживать крутящий момент шнека в стабильном диапазоне и обеспечивать прозрачность экструдированного материала; регулировать скорость экструзии и скорость подачи так, чтобы время нахождения материала в цилиндре экструдера горячего расплава было в пределах 30 минут;

[0320] 5. Измельчение экструдата: Охлажденный экструдат измельчить стандартными для технологии получения средствами;

[0321] 6. Итоговое смешивание: Добавить дополнительные эксципиенты в соответствии с соотношением композиции и смешать вышеуказанные материалы при помощи стандартных для технологии получения средств смешивания;

[0322] 7. Приготовление: Композиции A1, D1 и E1 прессовали в таблетки в форме капсулы размером 13 мм x 6 мм (длина x ширина), и испытывали прочность таблеток при 70 Н ~ 130 Н; состав F1 прессовали в таблетки в форме капсулы размером 17,2 мм x 8,1 мм (длина x ширина) и испытывали прочность таблеток при 90 Н - 160 Н. Заполнить капсулы из гидроксипропилцеллюлозы VcapsPlus No. 4 итоговой смесью композиций B1 и C1.

[0323] 8. Упаковывание: Флаконы из этилена высокой плотности заполнить таблетками композиций A1, D1, E1 и F1 и капсулами композиций B1 и C1 и запечатать алюминиевой фольгой;

[0324] 9. Хранение: Хранить таблетки или капсулы с соединением, указанным в формуле (I) упакованными в флаконы при комнатной температуре (не выше 30°C).

Экспериментальный Пример 2

[0325] Состав композиции:

[0326] Таблица 2. Состав композиции из Примера 2

Композиция (мг)	Состав №					
	G1	H1	I1	J1	K1	L1
Соединене формулы (I)	5	5	5	5	5	5
Коповидон Коллидон VA64	165	82,5	165	150	82,5	82,5
Полиэтиленгликоль 6000	5	2,5	0	0	0	0
Полоксамер 188	0	0	5	20	5	0
Витамина Е полиэтиленгликоль сукцинат (TPGS)	0	0	0	0	0	5
Масса экструдата	175	90	42	175	92,5	92,5

Способ получения:

[0327] 1. Предварительная обработка АРІ и материалов эксципиентов: АРІ и эксципиенты, которые будут использованы при испытании композиции, измельчают, просеивают и высушивают стандартными для технологии получения способами, чтобы предотвратить слеживание при хранении и снизить содержание влаги в гигроскопичных эксципиентах для соответствия стандартам при последующем приготовлении;

[0328] 2. Составление смеси: АРІ и эксципиенты для экструзии горячего расплава взвешивают в соответствии с соотношением композиции и масштабом получения;

[0329] 3. Смешивание: АРІ и эксципиент смешивали до однородности стандартными для технологии получения способами;

[0330] 4. Экструзия горячего расплава: Установить температуру экструзии для разных частей экструдера. После предварительного нагрева до заданной температуры поддерживать температуру в течение 15–30 минут, добавляя смешанные до однородности АРІ и эксципиент посредством ручной подачи или равномерной подачи с использованием автоматического весового питателя и экструдировать с заданной скоростью экструзии. Регулируя температуру в различных частях цилиндра экструдера, скорости шнека и скорости подачи, обеспечить температуру экструзионной головки от 100°C до 130°C, поддерживать крутящий момент шнека в стабильном диапазоне и обеспечивать прозрачность экструдированного материала. Регулировать скорость экструзии и скорость подачи так, чтобы время нахождения материалов в цилиндре экструдера горячего расплава было в пределах 30 минут;

[0331] 5. Измельчение экструдата: Охлажденный экструдат измельчить стандартными для технологии получения средствами и пропустить через сито 40 меш;

Сравнительный Пример 1.

[0332] Получали в соответствии с композицией а2 из Таблицы 2 и следующим способом получения

Таблица 3. Состав композиции для Сравнительного Примера 1

Состав композиции (мг)	а2
Гранулирование	/
Соединение формулы (I)	5
Бета-циклодекстрин	99
Безводная лимонная кислота	0,5
Коллоидный диоксид кремния	0,5
Итого, влажное гранулирование	105

Экципиенты	/
Двухосновный кальция фосфат	45
маннит	126
Коллоидный диоксид кремния	1,5
Натрия стеарилфумарат	2,5
Общее количество эксципиентов	175
Количество	280

Способ получения:

[0333] 1. Предварительная обработка АРІ и эксципиентов: АРІ и эксципиенты, которые будут использоваться при испытании композиции, должны быть измельчены, просеяны и высушены стандартными для технологии получения способами во избежание слеживания при хранении и для снижения содержания влаги в легко гигроскопичных эксципиентах для соответствия стандартам при последующем приготовлении;

[0334] 2. Составление смеси: АРІ и эксципиенты для влажного гранулирования в соответствии с соотношением композиции и масштабом получения;

[0335] 3. Смешивание: АРІ и эксципиенты полностью смешать при составлении смеси стандартными для технологии получения способами;

[0336] 4. Влажное гранулирование: Используя воду в качестве связывающего вещества, равномерно добавлять ее к смешанным АРІ и эксципиентам для гранулирования, пропустить через сито 24 меш из нержавеющей стали для гранулирования, после гранулирования взять влажные гранулы и высушить их в сушильном шкафу при температуре 65°С до тех пор, пока содержание влаги не составит менее 3% (быстрое определение содержания влаги по уменьшению массы при нагреве инфракрасным излучением до 105°С).

[0337] 5. Гранулирование: Гранулировать высушенные гранулы путем пропускания их через сито 24 меш из нержавеющей стали;

[0338] 6. Итоговое смешивание: Добавить другие эксципиенты в соответствии с соотношением композиции и смешать вышеуказанные материалы с помощью стандартных для технологии получения средств смешивания;

[0339] 7. Приготовление: спрессовать все смешанные гранулы в таблетки в форме капсулы размером 13 мм-6 мм (длина * ширина) и испытать прочность таблеток при 70 Н ~ 130 Н;

[0340] 8. Упаковывание: поместить таблетки композиции a2 во флаконы из этилена высокой плотности и запечатать алюминиевой фольгой;

[0341] 9. Хранение: Хранить таблетки с соединением, указанным в формуле (I), упакованными в флаконы при комнатной температуре (не выше 30°C).

Сравнительный Пример 2.

[0342] Состав композиции:

Таблица 4. Состав композиции для Сравнительного Примера 2

Состав композиции (мг)	Номер композиции	
	b2	c2
Соединение формулы (I)	5	5
Сополимер полиэтиленгликоля капролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля Soluplus	110	0
Коповидон Коллидон VA64	0	55
Полиэтиленгликоль 6000	0	1.5
Безводная лимонная кислота	0,5	0,5
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0
Экструдат	116	62
Экципиенты	b2	c2
Безводный гидрофосфат кальция	24	0
Маннит	136	29
Коллоидный диоксид кремния	1,5	0,5
Натрия стеарилфумарат	2,5	0,5
Общее количество эксципиентов	164	30
Общее количество	280	92

Способ получения:

[0343] 1. Предварительная обработка API и эксципиентов: API и эксципиенты, которые будут использоваться при испытании композиции, должны быть измельчены, просеяны и высушены стандартными для технологии получения способами во избежание слеживания при хранении и для снижения содержания влаги в легко гигроскопичных эксципиентах для соответствия стандартам при последующем приготвлении;

[0344] 2. Составление смеси: API и эксципиенты для влажного гранулирования в соответствии с соотношением композиции и масштабом получения;

[0345] 3. Смешивание: При составлении смеси API и эксципиенты полностью смешать стандартными для технологии получения способами;

[0346] 4. Экструзия горячего расплава: Установить температуру экструзии в различных частях экструдера, соответственно; после предварительного нагрева до заданной температуры поддерживать температуру в течение 15–30 минут, равномерно добавляя смешанные API и эксципиенты посредством ручной подачи или подачи с использованием автоматического весового питателя, экструдировать с заданной скоростью экструзии; регулируя температуру, скорость шнека и скорость подачи в различных частях цилиндра экструдера, обеспечить температуру экструзионной головки в диапазоне от 100°C до 130°C, поддерживать крутящий момент шнека в стабильном диапазоне и обеспечивать прозрачность материала после экструзии; регулировать скорость экструзии и скорость подачи так, чтобы время нахождения материала в цилиндре экструдера горячего расплава было в пределах 30 минут;

[0347] 5. Измельчение экструдата: Охлажденный экструдат измельчают стандартными для технологии получения средствами;

[0348] 6. Итоговое смешивание: Добавить дополнительные эксципиенты в соответствии с соотношением композиции и смешать вышеуказанные материалы при помощи стандартных для технологии получения средств смешивания;

[0349] 7. Приготовление: Состав b2 прессовали в таблетки в форме капсулы размером 13 мм-6 мм (длина * ширина) и испытывали прочность таблеток при 70 Н ~ 130 Н; капсулы из гидроксипропилцеллюлозы VcapsPlus типа 4 заполняли итоговой смесью композиции c2.

[0350] 8. Упаковывание: Флаконы из этилена высокой плотности заполнить таблетками композиции b2 и капсулами композиции c2 и запечатать алюминиевой фольгой;

[0351] 9. Хранение: Таблетки или капсулы с соединениями, указанными в формуле (I), хранить упакованными в флаконы при комнатной температуре (не выше 30°C).

Сравнительный Пример 3.

[0352] Получение осуществляли в соответствии с композицией E1 (как показано в Таблице 5 ниже) в Примере 1 заявки на патент Китая 202010105909.9 и следующим процессом получения.

Таблица 5. Состав композиции для Сравнительного Примера 3

Состав композиции (мг)	d2
Соединение формулы (I)	5
Полиэтиленгликоль 1000	300
Полиэтиленгликоль 6000	100
Полоксамер 188	90
Безводная лимонная кислота	5
Масса содержимого	500
Тип заполненной желатиновой капсулы	№1

Способ получения:

[0353] 1. Получение холостой матрицы: Полиэтиленгликоль 1000, полиэтиленгликоль 4000, полиэтиленгликоль 6000, полоксамер 188 и безводную лимонную кислоту последовательно добавляли при температуре 65°C и перемешивали до полного расплавления;

[0354] 2. Удаление пузырьков: Оставить в покое для полного удаления пузырьков;

[0355] 3. Добавление соединений, показанных в формуле (I): Добавить при перемешивании лекарственное вещество соединений, показанных в формуле (I), и продолжать перемешивание до их полного расплавления в матрице;

[0356] 4. Заполнение капсулы: Перенести подготовленное расплавленное содержимое в предварительно нагретый изолированный цилиндр машины для наполнения капсул, включить функцию перемешивания, наполнить расплавленным содержимым капсулу из твердого желатина с заданными параметрами наполнения (обеспечивая среднюю разницу в объеме наполнения $\leq 2,5\%$, разницу в объеме наполнения индивидуальных капсул $\leq 5,0\%$) и закрыть колпачок капсулы;

[0357] 5. Охлаждение: Уложить на горизонтальную поверхность при комнатной температуре для быстрого охлаждения и затвердевания содержимого;

[0358] 6. Упаковывание: Загружают капсулы во флаконы из этилена высокой плотности и запечатывают алюминиевой фольгой;

[0359] 7. Хранение: Хранить капсулы с соединением формулы (I) упакованными во флаконы при температуре 2 ~ 8°C.

Сравнительный Пример 4.

[0360] Получали в соответствии с композициями e2 and f2 из Таблицы 6 и следующим способом получения.

Таблица 6. Состав композиции для Сравнительного Примера 4

Состав композиции (мг)	Композиция №	
	e2	f2
Соединение формулы (I)	5,0	5,0
Коповидон Коллидон VA64	62,7	41,25
Полиэтиленгликоль 6000	1,9	1,25
Масса экструдата	69,6	47,5

Способ получения:

[0361] 1. Предварительная обработка API и эксципиента: API и эксципиент, которые будут использоваться при испытании композиции, измельчают, просеивают и высушивают стандартными для технологии получения способами во избежание слеживания при хранении и снижения содержания влаги гигроскопичного эксципиента, для соответствия стандартам при последующем приготовлении;

[0362] 2. Составление смеси: API и эксципиент для экструзии горячего расплава взвешивают в соответствии с соотношением композиции и масштабом получения;

[0363] 3. Смешивание: смешивали API и эксципиент до однородности стандартными для технологии получения способами;

[0364] 4. Экструзия горячего расплава: Установить температуру экструзии в различных частях экструдера; после предварительного нагрева до заданной температуры поддерживать температуру в течение 15–30 минут, равномерно добавлять смешанные API и эксципиенты посредством ручной подачи или равномерной автоматической подачи с использованием весового питателя и экструдировать с заданной скоростью экструзии; регулируя температуру в различных частях цилиндра экструдера, скорость шнека и скорость подачи, обеспечить температуру экструзионной головки в диапазоне от 100°C до 130°C, поддерживать крутящий момент шнека в стабильном диапазоне и обеспечивать прозрачность экструдированного материала; регулировать скорость экструзии и скорость подачи так, чтобы время нахождения материалов в цилиндре экструдера горячего расплава было в пределах 30 минут;

[0365] 5. Измельчение экструдата: Охлажденный экструдат измельчить стандартными для технологии получения средствами и пропустить через сито 40 меш;

Сравнительный Пример 5.

[0366] Получали в соответствии с рецептурой g2 из Таблицы 7 и следующим способом получения.

Таблица 7. Состав композиции для Сравнительного Примера 4

Состав композиции (мг)	g2
Соединение, представленное формулой (I)	5
Коповидон коллидон VA64	165
Маннит	150
Итого	320

Способ получения:

[0367] 1. Предварительная обработка API и эксципиента: API и эксципиент, которые будут использоваться при испытании композиции, измельчают, просеивают и высушивают стандартными для технологии получения способами, чтобы предотвратить слеживание при хранении и снизить содержание влаги гигроскопичного эксципиента для соответствия стандартам при последующем приготовлении;

[0368] 2. Составление смеси: взвесить API и эксципиента для сухого гранулирования в соответствии с соотношением композиции и масштабом получения;

[0369] 3. Смешивание: равномерно смешать API и эксципиент с готовыми ингредиентами стандартными для технологии получения способами;

[0370] 4. Сухое гранулирование: равномерно перемешанные API и наполнитель раскатать под давлением 5,0 МПа и сделать из них тонкие пласти.

[0371] 5. Разделение на фракции: разделение на фракции путем просеивания через сито из нержавеющей стали 24 меш;

[0372] 6. Упаковывание: упаковать гранулы, полученные согласно Композиции e2, в двойные алюминиевые блистеры в соответствии с дозировкой и запечатать;

[0373] 7. Хранение: упакованные таблетки с соединением, указанным в формуле (I), хранить при комнатной температуре (не выше 30°C).

Пример эффекта 1.

[0374] Взять гранулы, полученные посредством измельчения после экструзии горячего расплава, в соответствии с композициями A1~F1 из Экспериментального Примера 1, измельчить гранулы после влажного гранулирования и сушки в соответствии с композицией a2 из Сравнительного Примера 1, измельчить гранулы, полученные посредством измельчения после экструзии горячего расплава в соответствии с

композициями b2 и c2 из Сравнительного Примера 2, и приготовить капсулы в соответствии с композицией d2 из Сравнительного Примера 3 и сравнить кривые растворения в воде у 6 образцов каждого из перечисленного.

[0375] Условия растворения: В качестве среды растворения взять 900 мл дегазированной воды при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ и выполнить метод с использованием лопастной мешалки при 50 об/мин. В корзинку для вносимого материала помещают гранулы, которые непосредственно перед этим точно взвешивают, и капсулы, полученные в соответствии с композицией d2 из Сравнительного Примера 3. Отбирают образцы через 10, 20, 30, 45, 60, 90 и 120 мин, соответственно. Взять получаемый впоследствии фильтрат и развести его 75%-ным водным раствором ацетонитрила в равном соотношении. Определить концентрацию соединения, показанного в формуле (I), посредством HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография). Рассчитать общее количество растворившегося соединения, показанного в формуле (I), в разные моменты времени, выраженное в процентах.

[0376] Условия анализа посредством HPLC. Выбрать хроматографическую колонку, наполненную силикагелем с привитым октадецилсиланом (Welch Ultimate® XB-C18 4,6 * 150 мм, 5 мкм или эквивалентную хроматографическую колонку), и в качестве подвижной фазы водный раствор 0,05% трифторуксусной кислоты и ацетонитрил (30:70) при скорости тока 1,0 мл/мин, температуре колонки 30°C , детекции при длине волны 230 нм. Аккуратно ввести в колонку 20 мкл эталонного раствора и испытуемый раствор (50 мкл 1 мг композиции B1 и C1 и 10 мкл 10 мг композиции F1), соответственно, регистрировать хроматограммы и рассчитывать растворение каждой капсулы по площади пика методом внешнего стандарта.

Результаты:

[0377] I. Как показано в Таблице 8 и на Фиг. 1, соединения, показанные в формуле (I), при приготовлении в пропорциях, указанных в каждом воплощении настоящего изобретения, могут достигать результатов максимального растворения $> 85\%$, что схоже с результатами для полутвердой капсулы из заявки на патент Китая 202010105909.9 (сравните результаты для композиции d2 из Сравнительного Примера 3 в Таблице 9 и на Фиг. 2).

[0378] II. β -циклодекстрин является распространенным солюбилизующим эксципиентом, и растворение плохо растворимых лекарственных средств, как правило, можно до некоторой степени улучшить после влажного гранулирования посредством

метода с ним. Однако результаты экспериментов с использованием композиции а2 из Примера 1 показали, что растворимость соединений, показанных в формуле (I), составляла менее 1% при более высоком соотношении (1:19,8) дозы β -циклодекстрина. Это указывает на то, что произвольное применение общепринятых средств для солюбилизации не обязательно улучшает растворение соединений, показанных в формуле (I).

[0379] III. В композиции b2 Сравнительного Примера 2 привитый сополимер полиэтиленкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля Soluplus, популярный эксципиент для солюбилизации при экструзии горячего расплава, смешивали с соединением, показанным в формуле (I), в соотношении 22:1 и осуществляли экструзию горячего расплава, и результаты показали растворимость менее 1%. Это позволяет предположить, что произвольный выбор эксципиента для солюбилизации при экструзии горячего расплава не обязательно обеспечивает эффект солюбилизации соединений, показанных в формуле (I).

[0380] IV. В случае композиции b2 Сравнительного Примера 2 экструзия горячего расплава коповидона Коллидон VA64 и соединения, показанного в формуле (I), в соотношении 1:11 имела максимальную растворимость 57,9% в течение 2 часов, что составляло менее 85%. Можно заметить, что для разных эксципиентов пропорции, необходимые для достижения солюбилизации, также различаются.

Вывод:

[0381] Простое применение способов солюбилизации, таких как солюбилизация β -циклодекстрином, не подходит для увеличения растворения соединений, показанных в формуле (I); простое применение технологии экструзии горячего расплава без материалов скрининга, таких как сополимер полиэтиленкапролактама-поливинилацетата-полиэтиленгликоля Soluplus, не подходит для увеличения растворения соединений, показанных в формуле (I); простой выбор высокого соотношения эксципиентов, таких как коповидон Коллидон VA64, к соединениям, показанным в формуле (I), равного 1:11, не является идеальным. Следовательно, только благодаря выбору определенных солюбилизирующих материалов и поддержанию разумного соотношения можно обеспечить удовлетворительную солюбилизацию соединений, показанных в формуле (I).

Таблица 8. Результаты растворения в воде образцов композиции из Экспериментального Примера 1 (n=6)

Время мин	Степень растворения (среднее±SD, %)					
	A1	B1	C1	D1	E1	F1
10	79,1±6,6	41,9±5,6	68,0±8,8	92,3±1,9	98,8±2,1	70,0±14,7
20	87,2±2,3	81,8±10,2	73,6±10,5	84,1±3,9	98,1±1,8	78,7±7,1
30	89,5±2,0	87,0±1,7	85,6±13,7	82,8±4,6	95,6±4,5	84,7±2,7
45	79,0±6,2	86,1±6,8	83,6±17,3	84,0±8,7	97,6±1,9	86,9±4,5
60	77,0±4,5	80,2±15,8	68,2±16,2	83,5±4,1	102,6±9,4	87,5±5,1
90	76,9±10,6	65,9±13,4	54,2±15,1	80,1±4,0	98,1±2,8	86,8±7,2
120	75,8±11,6	57,6±8,4	46,7±22,7	84,1±2,4	96,3±2,6	84,5±5,5

Таблица 9. Результаты растворения в воде образцов композиций из Сравнительных Примеров

Время мин	Степень растворения (среднее±SD, %)			
	a2	b2	c2	d2
10	<1,0	9,2±2,0	52,2±2,5	1,6±0,4
20	<1,0	28,6±5,8	51,6±2,8	2,6±0,3
30	<1,0	27,0±4,6	52,9±5,5	3,4±0,8
45	<1,0	27,5±4,4	57,9±4,9	3,9±0,8
60	<1,0	28,2±4,1	53,2±5,4	2,6±0,6
90	<1,0	28,7±4,2	56,9±5,5	4,8±0,9
120	<1,0	28,9±3,9	55,9±10,2	5,0±0,6

Пример эффекта 2.

[0382] В желудочно-кишечном тракте человека рН пищеварительного сока повышается. Поддержание высокой степени перенасыщения после перорального введения является необходимым условием для всасывания нерастворимых лекарственных средств в системный кровоток и проявления их эффективности. В данном примере использовали простое испытание на растворение *in vitro* (испытание на растворение в течение 2 ч + 4 ч) для обоснования выбора соотношений в композициях и способа получения по настоящему изобретению.

[0383] Брали гранулы, полученные посредством экструзии горячего расплава в соответствии с композициями G1-L1 из Экспериментального Примера 2, гранулы, полученные посредством экструзии горячего расплава в соответствии с композициями g2-f2 из Сравнительного Примера 4, и гранулы, полученные посредством сухого гранулирования в соответствии с композицией g2 из Сравнительного Примера 5, и исследовали изменение рН и время поддержания перенасыщения в искусственном пищеварительном соке человека.

[0384] Условия растворения были следующими: вначале в качестве среды растворения использовали 750 мл дегазированного раствора соляной кислоты с рН 2,0 при температуре $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, растворение осуществляли при перемешивании со скоростью 50 об/мин лопастной мешалкой в течение 2 часов, затем дегазировали, добавляли 250 мл 200 мМ раствора фосфатного буфера с рН 6,8 и продолжали растворение при перемешивании со скоростью 50 об/мин лопастной мешалкой в течение 4 часов. Вносили гранулы, которые непосредственно перед этим точно взвешивали, и отбирали образцы через 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 210, 240 и 360 минут после внесения, и получаемый впоследствии фильтрат разводили 75%-ным водным раствором ацетонитрила в равном соотношении, и определяли концентрацию соединения, показанного в формуле (I), посредством HPLC, и проводили расчеты для формулы (I) в разные моменты времени.

[0385] Условия определения посредством HPLC были такими же, как в Примере Эффекта 1.

Результаты:

[0386] I. Как показано в Таблице 10 и на Фиг. 3, соединение, показанное в формуле (I), может достигать наиболее высокой степени растворения $> 60\%$ и степень растворения $> 30\%$ поддерживается в течение 6 часов.

[0387] II. Как показано в Таблице 11 и на Фиг. 4, когда доля коповидона снижается до менее чем 15 частей, как в e2 и f2 из Сравнительного Примера 4, когда доля коповидона снижается до 12,54 частей и 8,25 частей соответственно, наиболее высокая степень растворения составляет лишь 46,1% и 7,1%, а степень растворения через 6 часов составляет лишь 19,4% и 4,4%. Это указывает на то, что доля коповидона напрямую связана с эффектом солюбилизации, и когда доза составляет менее 15 частей, трудно поддерживать концентрацию перенасыщения в более высокой степени.

[0388] III. В композиции g2 из Сравнительного Примера 5 количество коповидона составляет 33 части, но поскольку вместо экструзии горячего расплава использовали метод

сухого гранулирования, результаты показывают, что растворение в течение 6 часов составляет менее 1%. Это указывает на то, что эффект солюбилизации соединения, показанного в формуле (I), может быть достигнут только после экструзии горячего расплава, и способ получения очень важен для реализации эффекта композиции.

Вывод:

[0389] Результаты Примера Эффекта 2 еще раз показывают, что только использование коповидона в определенном соотношении и определенного процесса экструзии горячего расплава позволяет достигать большего растворения и поддержания перенасыщения в течение более длительного времени.

[0390] Таблица 10. Результаты растворения образцов композиций из Экспериментального Примера 2 (n=6)

Время мин	Растворение (среднее \pm SD, %)					
	G1	H1	I1	J1	K1	L1
15	44,7 \pm 12,4	35,8 \pm 11,5	80,7 \pm 3,1	75,7 \pm 6,5	56,8 \pm 15,2	38,5 \pm 12,1
30	77,6 \pm 6,7	62,0 \pm 11,4	88,1 \pm 2,9	79,9 \pm 9,9	79,4 \pm 6,3	57,5 \pm 9,8
45	81,7 \pm 5,3	61,5 \pm 13,7	88,8 \pm 4,4	78,2 \pm 14,6	78,8 \pm 6,0	59,5 \pm 11,3
60	80,5 \pm 5,7	58,9 \pm 16,7	89,4 \pm 5,2	78,4 \pm 14,8	75,6 \pm 6,7	59,8 \pm 11,8
90	74,4 \pm 6,4	49,1 \pm 4,3	83,9 \pm 1,7	68,8 \pm 21,3	68,7 \pm 7,5	58,6 \pm 13,8
120	72,0 \pm 8,2	50,1 \pm 4,0	82,4 \pm 2,2	71,3 \pm 10,5	51,5 \pm 17,3	57,0 \pm 8,4
180	60,3 \pm 5,5	42,0 \pm 4,2	80,1 \pm 2,8	68,6 \pm 13,1	56,2 \pm 5,4	66,6 \pm 9,3
210	57,2 \pm 5,2	40,3 \pm 5,6	80,0 \pm 3,0	66,1 \pm 15,5	52,2 \pm 3,8	65,0 \pm 10,6
240	45,3 \pm 5,7	35,3 \pm 2,6	77,3 \pm 4,3	61,5 \pm 18,6	40,8 \pm 17,8	57,7 \pm 10,9
360	31,8 \pm 7,6	32,5 \pm 2,6	66,9 \pm 2,3	52,2 \pm 20,9	31,2 \pm 7,9	50,8 \pm 11,4

Таблица 11. Результаты растворения образцов композиций из Сравнительных Примеров 4-5 (n=6)

Время мин	Растворение (среднее±SD, %)		
	e2	f2	g2
15	46,1±3,2	3,1±1,1	<1,0
30	40,1±7,9	6,9±3,0	<1,0
45	43,1±11,3	7,1±3,1	<1,0
60	45,4±9,6	6,0±2,2	<1,0
90	32,4±13,9	4,6±1,5	<1,0
120	22,0±14,6	3,9±1,3	<1,0
180	36,6±8,8	4,0±2,0	<1,0
210	33,2±11,0	4,7±2,0	<1,0
240	27,2±12,4	4,3±1,7	<1,0
360	19,4±10,3	4,4±1,5	<1,0

Пример эффекта 3.

[0391] Взять капсулы, полученные в соответствии с композицией В1 из Экспериментального Примера 1, и таблетки, полученные в соответствии с композицией Е1, соответственно, поместить их во флаконы из полиэтилена высокой плотности, запечатать алюминиевой фольгой, а затем поместить их в условия с температурой 30°C ± 2°C и относительной влажностью 65% ± 5% для ускоренного испытания. Взять капсулы, полученные в соответствии с композицией d2 из Сравнительного Примера 3, поместить их во флаконы из полиэтилена высокой плотности, запечатать алюминиевой фольгой, а затем поместить их в условия с температурой 25°C ± 2°C и относительной влажностью 60%±10% для ускоренного испытания. В ускоренном испытании определяли родственные примеси для капсул Группы В1, таблеток Группы Е1 и капсул Группы d2 через 1 месяц.

[0392] Определение родственных примесей: Используя колонку, заполненную силикагелем с привитым октадецилсиланом (ACE UltraCore 2.5SuperC18 (4,6*150 мм) или эквивалентную) и 10 мМ водный раствор однозамещённого фосфата калия в качестве подвижной фазы А и ацетонитрил в качестве подвижной фазы В, выполнить градиентное элюирование согласно Таблице 12 (объемное соотношение); скорость тока: 1,0 мл/мин, детекция при длине волны: 278 нм, температура колонки: 45°C.

Таблица 12. Объемное отношение подвижных фаз

Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0,00	80	20
0,50	80	20
8,00	45	55
15,00	45	55
25,00	30	70
50,00	15	85
50,10	80	20
55,00	80	20

[0393] Взять соответствующее количество соединений, показанных в формуле (I), и стандартных образцов примесей, добавить ацетонитрил для растворения и развести с получением раствора, содержащего 0,5 мг соединений и 0,001 мг примесей на мл, как раствора для проверки пригодности системы. Аккуратно вводить 50 мкл в жидкостный хроматограф и снять хроматограмму. Разрешение между идентифицированными примесями и соседними пиками должно было составлять не менее 1,5. Взять 10 капсул, точно взвешенных, высыпать содержимое в мерную колбу вместимостью 100 мл, несколько раз промыть внутреннюю стенку капсулы ацетонитрилом и объединить промывную жидкость в мерной колбе (в случае таблеток взять 10 таблеток, точно взвешенных, измельчить в мелкий порошок, определить точный вес соответствующего количества порошка таблеток), растворить в ацетонитриле и приготовить раствор, содержащий 0,5 мг соединения, указанного в формуле (I), на мл в качестве раствора; точно отмерить 50 мкл испытуемого раствора, ввести его в жидкостный хроматограф и снять хроматограмму. Рассчитать сумму примесей и все примеси в капсулах (или таблетках) с соединением, показанным в формуле (I), методом нормализации площади пика. На Фиг. 5 показан пример хроматограммы примесей, обнаруженных описанным выше способом.

Результаты:

[0394] I. Как показано в Таблице 13 для Экспериментального Примера 1, капсулы и таблетки, полученные в соответствии с композициями В1 и Е1, подвергались ускоренному испытанию при $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $65\% \pm 5\%$ в течение 1 месяца, и результаты определения родственных примесей показывали отсутствие существенных изменений всех единичных идентифицированных примесей, единичных неидентифицированных примесей и суммы примесей соединений, показанных в формуле

(I), в частности, сумма GLC02-Z6 и GLC02-Z7 увеличилась только на 0,02% и 0,04%, соответственно. Что касается производственной партии, как показано в Таблице 14 для Экспериментального Примера 1, капсулы и таблетки, полученные в соответствии с композициями В1 и Е1, подвергались ускоренному испытанию при $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $65\% \pm 5\%$ в течение 6 месяцев, и результаты определения родственных примесей показывали отсутствие существенных изменений всех единичных идентифицированных примесей, единичных неидентифицированных примесей и суммы примесей соединений, показанных в формуле (I).

[0395] II. Как показано в Таблице 13 для Сравнительного Примера 3, после того, как капсулы, полученные в соответствии с композицией d2, подвергали ускоренному испытанию на стабильность при $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 10\%$ в течение 1 месяца, результаты определения родственных примесей показывали, что сумма GLC02-Z6 и GLC02-Z7 увеличивалась на 1,32%, сумма примесей увеличивалась на 1,14%, и родственные примеси существенно изменялись. Что касается производственной партии, как показано в Таблице 14 для Сравнительного Примера 3, после того, как капсулы, полученные в соответствии с композицией d2, подвергали ускоренному испытанию на стабильность при $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 10\%$ в течение 3 месяцев, результаты определения родственных примесей показывали, что сумма GLC02-Z6 и GLC02-Z7 увеличивалась на 2,69%, сумма примесей увеличивалась на 2,0%, и родственные примеси существенно изменялись.

Таблица 13. Влияние условий ускоренного испытания стабильности на родственные примеси в лекарственном продукте

Примеси	Родственные примеси (%)					
	Пример 1 Капсулы композиции В1		Пример 1 Таблетка композиции Е1		Сравнительный Пример 3 Капсулы композиции d2	
	0 мес	Ускорен. 1 мес	0 мес	Ускорен. 1 мес	0 мес	Ускорен. 1 мес
Соединение формулы (I)- SM1	Не опр.	Не опр.	Не опр.	Не опр.	0,04	0,04
Соединение формулы (I)- SM2	Не опр.	0,02	Не опр.	0,02	Не опр.	Не опр.

Примеси	Родственные примеси (%)					
	Пример 1 Капсулы композиции В1		Пример 1 Таблетка композиции Е1		Сравнительный Пример 3 Капсулы композиции d2	
	0 мес	Ускорен. 1 мес	0 мес	Ускорен. 1 мес	0 мес	Ускорен. 1 мес
Соединение формулы (I)-А	0,16	0,15	0,18	0,18	0,06	0,06
GLC02-Z2	Не опр.	Не опр.	0,04	0,03	0,02	0,08
GLC02-Z3	0,03	0,02	0,03	Не опр.	0,08	Не опр.
GLC02-Z4	Не опр.	Не опр.	Не опр.	Не опр.	Не опр.	Не опр.
GLC02-Z11	0,03	0,03	0,03	0,03	0,06	0,05
Сумма GLC02-Z6 и GLC02-Z7	0,07	0,09	0,10	0,14	0,08	1,40
Наибольшая единичная неидентифицированная примесь	0,21	0,21	0,21	0,24	0,10	0,14
Сумма примесей	1,00	1,02	1,30	1,34	0,66	1,80

Таблица 14. Влияние различных ускоренных испытаний стабильности на родственные примеси в составе производственной партии

Название примеси	Родственная примесь (%)														
	Пример 1 Капсула композиции В1 (производственная партия)					Пример 2 Таблетки композиции Е1 (производственная партия)					Пример 3 Капсула композиции d2 (производственная партия)				
	0 мес	Ускор 1 мес	Ускор 2 мес	Ускор 3 мес	Ускор 6 мес	0 мес	Ускор 1 мес	Ускор 2 мес	Ускор 3 мес	Ускор 6 мес	0 мес	Ускор 1 мес	Ускор 2 мес	Ускор 3 мес	Ускор 6 мес
ASC41-SM1	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
ASC41-SM2	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.
ASC41-A	0,15	0,22	0,16	0,08	0,13	0,15	0,21	0,16	0,07	0,13	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02
GLC02-Z2	0,08	0,09	0,08	0,07	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07	0,09	не опр.	0,03	0,05	0,07	0,14
GLC02-Z3	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	1,10	0,21	0,03	не опр.	не опр.
GLC02-Z4	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.	не опр.
GLC02-Z11	0,04	0,05	0,02	0,03	0,04	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,03	0,05	0,07	0,07	0,08
Сумма GLC02-Z6 и GLC02-Z7	не опр.	не опр.	0,05	0,04	не опр.	не опр.	не опр.	0,04	0,03	не опр.	0,11	0,52	0,95	1,40	2,80
Другая наибольшая единичная неидентифицированная примесь	0,02	не опр.	0,02	0,04	0,06	0,01	не опр.	0,02	0,03	0,07	0,05	0,05	0,05	0,05	0,10
Сумма примесей	0,28	0,35	0,32	0,29	0,32	0,26	0,32	0,32	0,21	0,31	1,70	1,20	1,60	2,10	3,70

Вывод:

[0396] Результаты ускоренных испытаний показали, что капсулы или таблетки с соединениями, показанными в формуле (I), полученные в соответствии с композицией из Экспериментального Примера 1, демонстрировали хорошие результаты ускоренного испытания стабильности в течение 6 месяцев при температуре $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $65\% \pm 5\%$, что указывает на возможность длительного хранения при комнатной температуре.

[0397] Предварительные результаты ускоренного испытания стабильности в течение 3 месяцев при температуре $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60\% \pm 10\%$ полутвердой капсулы с соединением, показанным в формуле (I), полученной в соответствии с композицией из Сравнительного Примера 3, показали, что родственные примеси, в частности, сумма GLC02-Z6 и GLC02-Z7, значительно изменилась, что указывало на то, что состав пригоден для длительного применения только при $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$, не пригоден для длительного хранения при комнатной температуре.

Примеси стабилизирующей композиции

[0398] Условия хроматографии. В качестве наполнителя использовали силикагель с привитым октадецилсиланом (рекомендуемая хроматографическая колонка YMC-Triart C18 250 *4,6 мм S-5 мкм 12 нм или эквивалентная); скорость тока составляла 1,0 мл/мин; детекцию осуществляли при длине волны 230 нм; температура колонки составляла 40°C ; вводили 20 мкл.

[0399] Подвижная фаза А: фосфатный буфер: ацетонитрил: тетрагидрофуран: бутанол – 690: 150: 80: 80;

[0400] Подвижная фаза В: 0,03 моль/л однозамещённый фосфат калия: ацетонитрил: тетрагидрофуран: бутанол – 250: 562: 108: 80

[0401] Фосфатный буфер: 0,056 моль/л однозамещённый фосфат калия: 0,003 моль/л двузамещённый фосфат калия – 1:1

[0402] Программа для градиента показана в Таблице 15 ниже:

[0403] Таблица 15. Программа для градиента

[0404]

Время (мин)	A(%)	B(%)
0,0	70	30
6,0	59	41
18,0	45	55
40,0	45	55
45,0	0	100
45,1	70	30
60,0	70	30

[0405] Точно взвесить приблизительно 6,25 мг эталонного вещества ASC41-SM1 и GLC02-Z11, 18,75 мг эталонного вещества GLC02-Z3, соответственно, и поместить их в одну мерную колбу на 50 мл, добавить раствор ацетонитрила для растворения и довести объем раствора до метки, тщательно встряхнуть. Использовать его в качестве матричного раствора 1 стандартного образца примесей.

[0406] Точно взвесить приблизительно 2,5 мг эталонного вещества GLC02-Z6, GLC02-Z7, ASC41-A и GLC02-Z2, соответственно, и поместить их в одну мерную колбу на 10 мл; добавить раствор ацетонитрила для растворения и довести объем раствора до метки, тщательно встряхнуть. Использовать его в качестве матричного раствора 2 стандартного образца примесей.

[0407] Точно взвесить приблизительно 25 мг эталонного вещества ASC41 в мерную колбу на 50 мл, затем к указанному раствору пипеткой добавить 1,0 мл матричных растворов 1 и 2 стандартных образцов примесей, добавить ацетонитрил для растворения и довести объем раствора до метки, тщательно встряхнуть. Использовать его в качестве раствора для проверки пригодности системы.

[0408] Взять соответствующее количество данного продукта, мелкодисперсного порошка, точно взвесить (приблизительно эквивалент 5 мг ASC41), перенести в мерную колбу на 10 мл и добавить соответствующий объем раствора ацетонитрила, тщательно встряхнуть для смешивания, подвергнуть воздействию ультразвука в течение 15 минут, охладить до комнатной температуры, довести объем раствора до метки, тщательно встряхнуть, профильтровать и взять фильтрат в качестве испытуемого раствора.

[0409] Способ определения: В жидкостный хроматограф ввести 20 мкл каждого из: холостого раствора, раствора для проверки пригодности системы и испытуемого раствора и снять хроматограмму.

[0410] В хроматограмме холостого раствора должна не должно быть интерференции со временем удерживания главного пика.

[0411] Разрешение между идентифицированными примесями и соседними с ними пиками в растворе для проверки пригодности системы должно составлять не менее 1,0.

[0412] Результаты для каждой примеси рассчитывали методом нормализации площади пика с поправочным коэффициентом. В Таблице 16 ниже показаны предельное содержание примесей, поправочный коэффициент и относительное время удерживания. На Фиг. 5 показан пример хроматограммы примесей, обнаруженных описанным выше способом.

[0413] Таблица 16. Характеристики примесей

Название соединения	Относительное время удерживания (RRT)	Относительная поправка	Предельное содержание примесей
ASC41-A	~0,19	2,68	≤0,5%
GLC02-Z7	~0,35	1,19	≤0,5%
GLC02-Z6	~0,37	1,80	≤0,5%
GLC02-Z11	~0,41	0,56	≤0,5%
ASC41	~1,00	Не опред.	Не опред.
GLC02-Z3	~1,05	1,27	≤1,5%
GLC02-Z2	~1,09	1,0	≤0,5%
ASC41-SM1	~1,24	1,0	≤0,5%
Неидентифицированная примесь	Не опред.	Не опред.	≤0,2%
Сумма примесей	Не опред.	Не опред.	≤3,0%

Пример 2. Получение фармацевтических композиций с фиксированной дозой, содержащих ASC41 и один или более дополнительных терапевтических агентов

[0414] Стабильный состав ASC41 получают методом экструзии горячего расплава, описанным в Примере 1. Гранулы или порошки экструдированного ASC41 смешивают с одним или более терапевтическими агентами, такими как ASC40 (соединение формулы (II)) или ASC42 (соединение формулы (III)) или агонист PPAR, с образованием смеси. Затем смесь прессуют в таблетки с фиксированной дозой или заполняют капсулы с фиксированной дозой.

[0415] **Пример 3.** Лечение NASH комбинацией ASC41/ASC40 или комбинацией ASC41/ASC42 на модели на крысах

[0416] Влияние лечения комбинацией ASC41 и ASC40 изучали на модели на крысах, в основе которой лежал дизайн эксперимента, показанный в Таблице 17.

Таблица 17. Лечение NASH у крыс SD.

Название исследования	Терапевтическая эффективность соединений при NASH, индуцированном DEN+HFD-CHOL у крыс SD					
Вид и род животных	Крысы SD			Количество животных	108	
Группы животных	Группа	Количество животных	Моделирование NASH	Воздействие	Вводимая доза (мг/кг)	Путь введения
	Группа-1	12	Нет	Плацебо	Плацебо	
	Группа-2	12	Да	Плацебо	Плацебо	
	Группа-3	12	Да	ASC40L	10	PO (перорально)
	Группа-4	12	Да	ASC40H	30	PO
	Группа-5	12	Да	ASC41	0,5	PO
	Группа-6	12	Да	ASC42	3	PO
	Группа-7	12	Да	ASC41 + ASC40L	0,5 + 10	PO
	Группа-8	12	Да	ASC41 + ASC40H	0,5 + 30	PO
Группа-9	12	Да	ASC41 + ASC42	0,5 + 3	PO	
Дизайн эксперимента	Новорожденным крысам SD осуществляют внутрибрюшинную инъекцию DEN через две недели после рождения. Крыс, получавших инъекции, вскармливают всего на протяжении четырех недель. Через четыре недели отбирают всего 120 самцов мышей с поражением печени и дают рацион с высоким содержанием жира и холестерина в течение 8 недель. Для контрольных групп отбирают 12 самцов крыс и не выполняют инъекцию DEN. Данную группу крыс вскармливают в течение 4 недель, затем дают стандартный поддерживающий рацион.					
Продолжительность исследования	4 недели грудного вскармливания + 8 недель модели					
Продолжительность введения	По прошествии одной недели на рационе с высоким содержанием жира и холестерина осуществляют воздействие в течение семи недель.					
Описание	<ol style="list-style-type: none"> 1. Масса тела: измерить массу тела дважды в неделю, начиная с первого дня модели 2. Глюкоза крови натощак: перед разделением по клеткам, через одну неделю после рациона с высоким содержанием жира и в конечной точке эксперимента 3. Функциональные пробы печени (голодание в течение 4 часов): конечная точка эксперимента; определяют ALT, AST, TG, TC, HDL-с и LDL-с в сыворотке 4. Животных подвергают эвтаназии в конце эксперимента <ol style="list-style-type: none"> а) У каждого животного забирают печень, взвешивают, фотографируют и анализируют содержание TG и TC, часть каждой печени сохраняют при -80° для последующего анализа б) Оставшуюся ткань печени фиксируют в 10% формалине и анализируют на предмет патологии печени (индекс NASH анализируют путем окрашивания гематоксилин-эозином, а индекс фиброза печени анализируют путем окрашивания SR (сириусом красным)) 5. Экспрессию генов анализируют посредством qPCR (количественная полимеразная цепная реакция): <ol style="list-style-type: none"> а) Гены-мишени FXR: SREBP-1c, SHP, FGF19 б) Гены-мишени THR-b: Cyp7a1, LDLR в) Гены, связанные с фиброзом: Col1a1, col3a1, MMP2 					

Пример 4. Лечение NASH комбинацией ASC41/ASC40 или комбинацией ASC41/ASC42 на модели на мышях

[0417] Влияние лечения комбинацией ASC41 и ASC40 изучают на модели на мышях, в основе которой лежал дизайн эксперимента, показанный в Таблице 18.

[0418] Таблица 18. Лечение NASH у мышей C57BL/6

Название исследования	Терапевтическая эффективность соединений при NASH, индуцированном STZ+DEN+HFD у мышей C57BL/6					
Вид и род животных	Мыши C57BL/6			Количество животных	84	
Разделение на группы	Группа	Количество	Моделирование NASH	Лекарственные средства	Вводимая доза (мг/кг)	Путь введения
Группы	Группа-1	12	Нет	Плацебо	Плацебо	
	Группа-2	12	Да	Плацебо	Плацебо	
	Группа-3	12	Да	ASC41	1	PO QD (перорально ежедневно)
	Группа-4	12	Да	ASC42	3	PO QD
	Группа-5	12	Да	Ланифибранор	10	PO QD
	Группа-6	12	Да	ASC41 + ASC42	1 + 3	PO QD
	Группа-7	12	Да	ASC41 + Ланифибранор	1 + 10	PO QD
Дизайн эксперимента	Новорожденным мышам C57BL/6 осуществляют подкожную инъекцию STZ. Через две недели после рождения осуществляют однократную инъекцию DEN внутривенно и вскармливают мышей на протяжении четырех недель (от рождения). Отбирают 120 мышей с диабетом путем определения глюкозы натощак в крови мышей. Мышей случайным образом делят на 8 групп в соответствии с массой животных и уровнем глюкозы крови натощак и дают рацион с высоким содержанием жира 60% на протяжении 8 недель. Для контрольной группы (Группа 1) отбирают 12 самцов мышей до инъекции STZ, вскармливают в течение четырех недель, затем дают стандартный рацион.					
Продолжительность исследования	4 недели грудного вскармливания + 8 недель модели					
Продолжительность введения	По прошествии одной недели на рационе с высоким содержанием жира осуществляют воздействия в течение семи недель.					
Описание	<ol style="list-style-type: none"> 1. Масса тела: измеряют массу тела дважды в неделю, начиная с первого дня модели 2. Функциональные пробы печени (голодание в течение 4 часов): конечная точка эксперимента; определяют ALT, AST, TG, TC, HDL-с и LDL-с в сыворотке 3. Животных подвергают эвтаназии в конце эксперимента <ol style="list-style-type: none"> a) У каждого животного забирают печень, взвешивают, фотографируют и анализируют содержание TG и TC, часть каждой печени сохраняют при -80° для последующего анализа b) Оставшуюся печень фиксируют в 10% формалине и анализируют на предмет патологии печени (индекс NASH анализируют путем окрашивания гематоксилин-эозином, а индекс фиброза печени анализируют путем окрашивания SR) 4. Экспрессию генов анализируют посредством qPCR: <ol style="list-style-type: none"> a) Гены-мишени FXR: SREBP-1c, SHP, FGF19 b) Гены-мишени THR-b: Cyp7a1, LDLR c) Гены, связанные с фиброзом: Col1a1, col3a1, MMP2 					

Пример 5. Фармакокинетические исследования на мышах

[0419] Фармакокинетическое исследование ASC41, ASC42 и ланифибранора проводили на мышах, как показано в Таблице 19.

[0420] Таблица 19. Фармакокинетическое исследование ASC41, ASC42 и ланифибранора на мышах

Название исследования	Исследование РК (фармакокинетики) соединения				
Вид и род животных	Мыши C57BL/6	Количество животных	36		
Разделение на группы Фармакокинетический эксперимент	Группа	Количество	Лекарственные средства	Вводимая доза (мг/кг)	Путь введения
	Группа-1	6	ASC41 низкая доза	1	PO
	Группа-2	6	ASC41 средняя доза	5	PO
	Группа-3	6	ASC41 высокая доза	20	PO
	Группа 4	6	Ланифибранор	10	PO
	Группа-5	6	ASC41 низкая доза + ASC42	1 + 3	PO
	Группа-6	6	ASC41 низкая доза + Ланифибранор	1 + 10	PO
Продолжительность исследования	1 День				
Описание	После однократного перорального введения берут образцы крови и анализируют количество ASC41, ASC42 и ланифибранора через 0 (до), 30 мин, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 24 ч и 24 ч.				

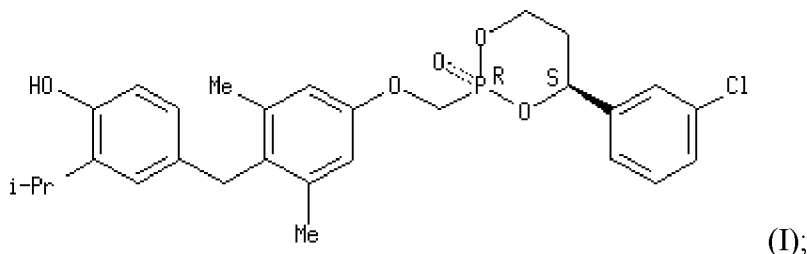
[0421] Хотя выше были описаны различные воплощения, следует понимать, что их изложение представлено только в качестве примера и не является ограничивающим. Таким образом, широта и объем рассмотренных композиций и способов никоим образом не ограничены описанными выше воплощениями, приведенными в качестве примера, но определяется исключительно приведенной ниже формулой изобретения и ее эквивалентами.

[0422] Приведенное выше описание предназначено для объяснения специалистам в области техники, как осуществлять настоящее изобретение, и не предназначено для подробного описания всех очевидных модификаций и вариаций, которые станут ясны специалистам после прочтения настоящего описания. Однако все очевидные модификации и вариации будут входить в объем настоящего изобретения, определяемый следующей ниже формулой изобретения. Формула изобретения охватывает все компоненты и стадии в любой последовательности, которая является эффективной для выполнения предполагаемых задач, если из контекста явным образом не следует иное.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

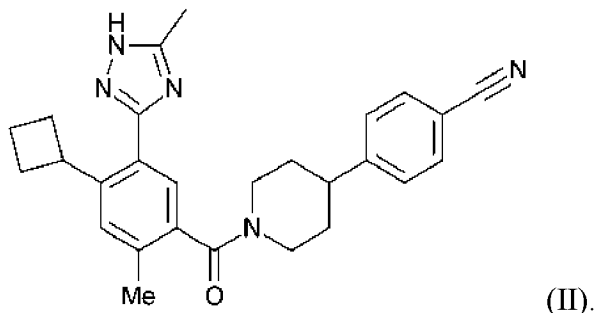
(1) соединение формулы (I), приготовленное для хранения при комнатной температуре



(2) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент;
и возможно один или более фармацевтически приемлемых носителей.

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, где соединение формулы (I) приготовлено в виде стабилизирующей композиции, обеспечивающей хранение соединения при комнатной температуре в течение по меньшей мере шести месяцев.

3. Фармацевтическая комбинация по п. 2, где указанный по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение формулы (II):

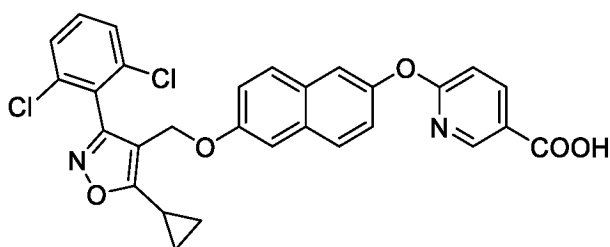


4. Фармацевтическая комбинация по п. 3, где соединение формулы (I) и соединение формулы (II) приготовлены в виде таблетки или капсулы с фиксированной дозой, содержащей 1-15 мг соединения формулы (I) и 25-250 мг соединения формулы (II).

5. Фармацевтическая комбинация по п. 4, где таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 или 5 мг соединения формулы (I) и 50 мг или 75 мг соединения формулы (II).

6. Фармацевтическая комбинация по п. 4, где таблетка с фиксированной дозой содержит 5 мг соединения формулы (I) и 75 мг соединения формулы (II).

7. Фармацевтическая комбинация по п. 2, где указанный по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемые соли:



(III).

8. Фармацевтическая комбинация по п. 7, где соединение формулы (I) и соединение формулы (III) приготовлены в виде таблетки или капсулы с фиксированной дозой, содержащей 1-15 мг соединения формулы (I) и 5-100 мг натриевой соли соединения формулы (III).

9. Фармацевтическая комбинация по п. 8, где таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг или 5 мг соединения формулы (I) и 10 мг, 20 мг или 30 мг натриевой соли соединения формулы (III).

10. Фармацевтическая комбинация по п. 1, где указанный по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой агонист PPAR (рецептора, активируемого пролифератором пероксисом).

11. Фармацевтическая комбинация по п. 7, где агонист PPAR представляет собой ланифибранор.

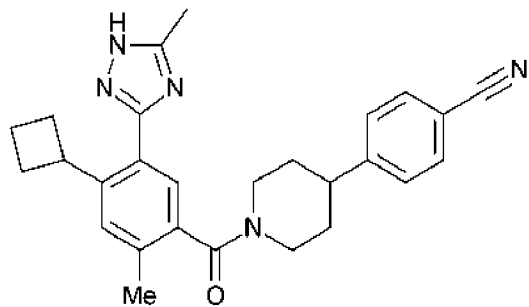
12. Фармацевтическая комбинация по п. 1, приготовленная для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) или неалкогольного стеатогепатита (NASH).

13. Фармацевтическая комбинация по п. 1, приготовленная в виде суспензии для инъекций, геля, масла, пилюли, таблетки, суппозитория, порошка, капсулы, аэрозоля, мази, крема, пластыря или средств в виде галеновых форм для пролонгированного и/или замедленного высвобождения.

14. Способ лечения заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий: введение пациенту эффективного количества фармацевтической комбинации по п. 1.

15. Способ по п. 14, где соединение формулы (I) приготовлено в виде стабилизирующей композиции, обеспечивающей хранение соединения при комнатной температуре в течение по меньшей мере шести месяцев.

16. Способ по п. 14, где указанный по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение формулы (II):



(II).

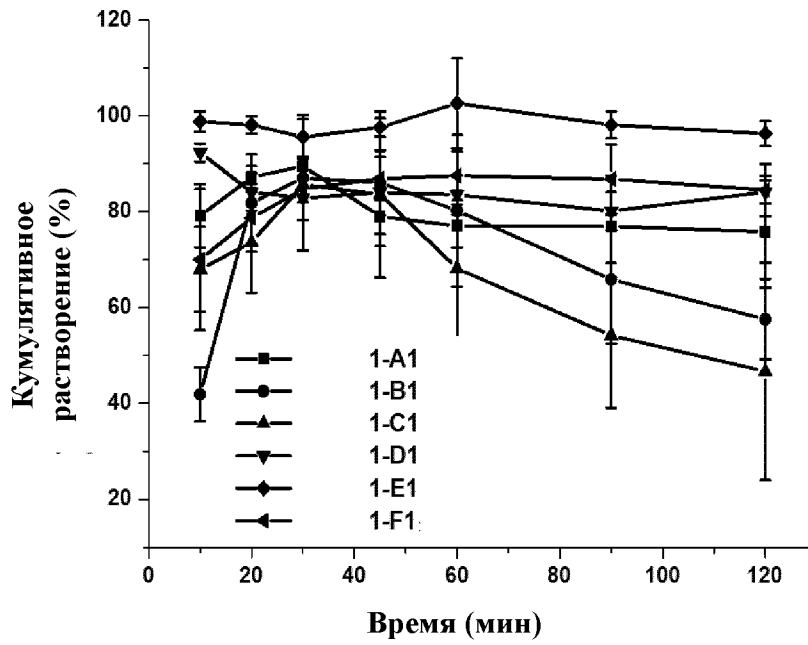
17. Способ по п. 16, где фармацевтическая комбинация приготовлена в виде таблетки или капсулы с фиксированной дозой, содержащей 1-15 мг соединения формулы (I) и 25-250 мг соединения формулы (II).

18. Способ по п. 17, где таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг или 5 мг соединения формулы (I) и 50 мг соединения формулы (II).

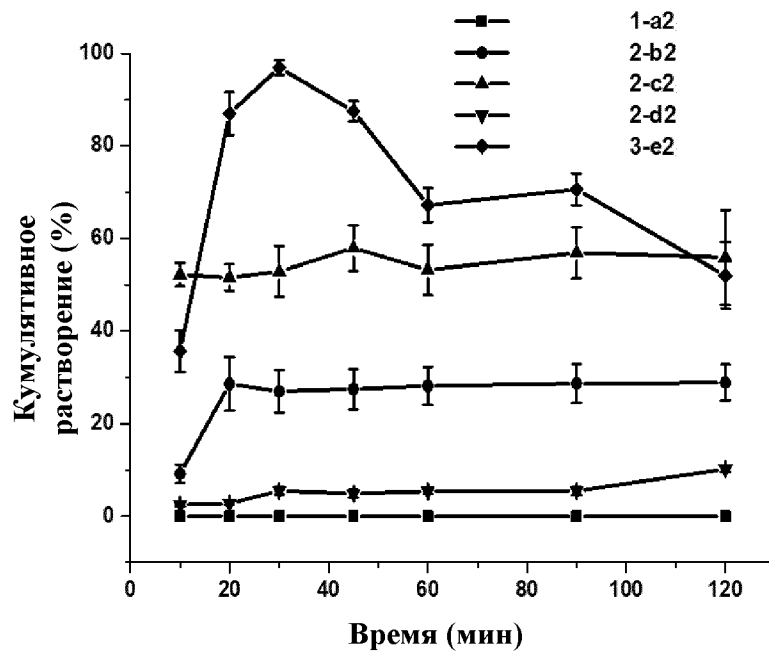
19. Способ по п. 17, где таблетка или капсула с фиксированной дозой содержит 2,5 мг или 5 мг соединения формулы (I) и 75 мг соединения формулы (II).

20. Способ по п. 14, где заболевание выбрано из группы, состоящей из неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH).

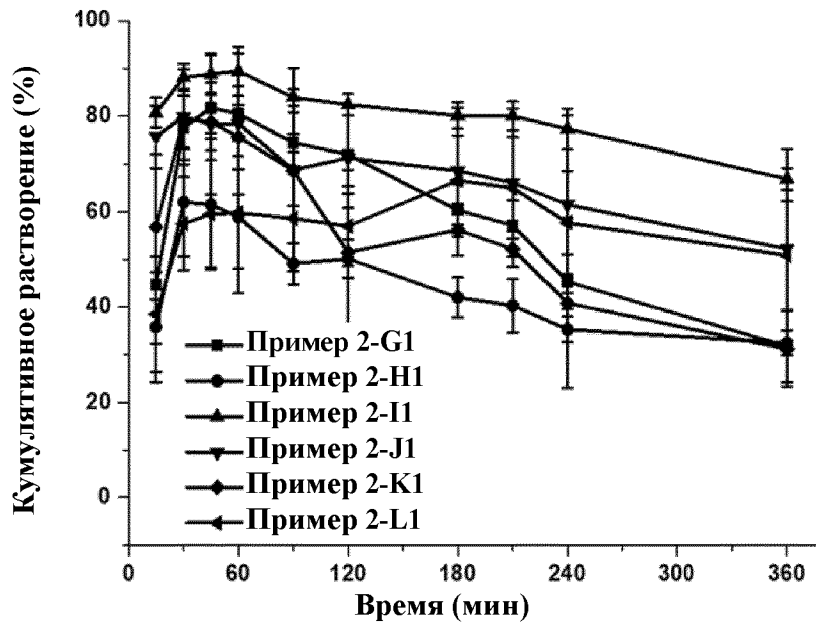
Фиг. 1



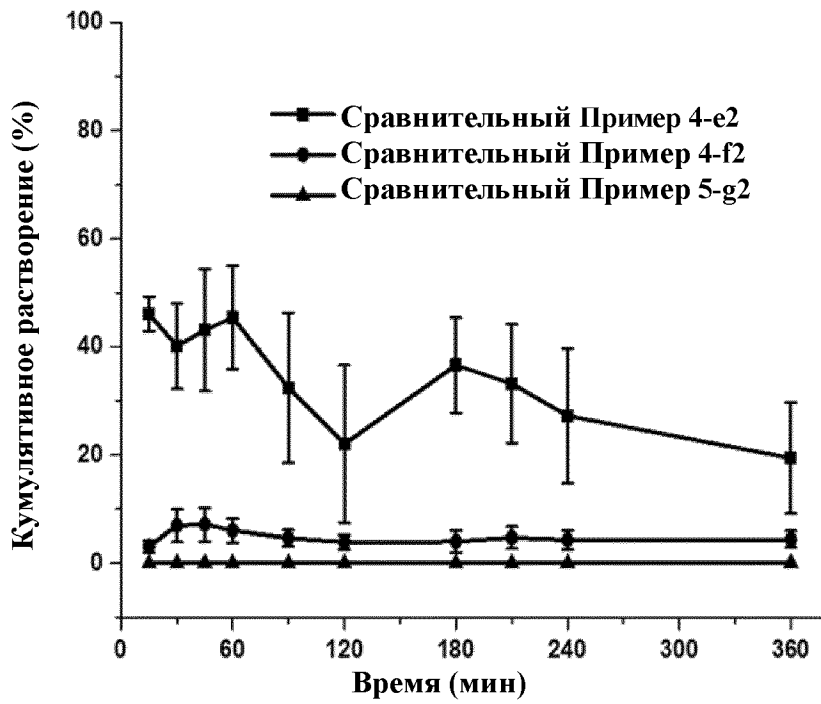
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

