

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491744 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/4168* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.02.06

(54) СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И СОХРАНЕНИЯ МАССЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

(31) 63/307,506; 63/382,456

(72) Изобретатель:
Кхан Шахарьяр, Йоркаски Дайэн,
Портелл Франциско (US)

(32) 2022.02.07; 2022.11.04

(33) US

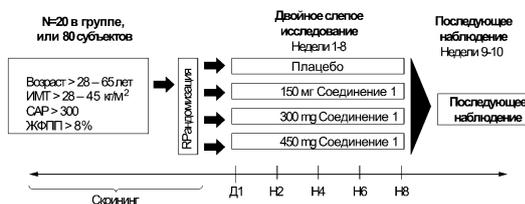
(86) PCT/US2023/062077

(87) WO 2023/150767 2023.08.10

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:
РИВУС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(57) Согласно настоящему изобретению предложен способ сохранения массы скелетных мышц во время снижения массы тела.



202491744

A1

A1

202491744

СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И СОХРАНЕНИЯ МАССЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

ПЕРЕКРЁСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая международная заявка РСТ испрашивает приоритет и преимущества предварительной заявки США № 63/307506, поданной 7 февраля 2022 года, и предварительной заявки США № 63/382456, поданной 4 ноября 2022 года, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к способу сохранения массы скелетных мышц при снижении массы тела.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ожирение является общеизвестным фактором риска развития многих распространённых заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД2) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Ожирение предпочтительно рассматривать как любую степень избыточности жира, которая представляет риск для здоровья. Снижение массы тела является незаменимой терапией для людей с ожирением, поскольку может снизить риск развития осложнений, таких как болезни сердца, печени, поджелудочной железы, почек и т. д. Одной из основных проблем при снижении массы тела является сохранение массы скелетных мышц. Потенциальная польза для здоровья от бариатрической хирургии или снижения массы тела с помощью диеты могут быть сведены на нет сопутствующей потере мышечной массы тела. Cava et al., “Preserving healthy Muscle during Weight Loss”, 2017 *Advances in Nutrition*, 8(3): pp. 511–519; Zamboni et al. “Sarcopenic Obesity”, 2021 *Sarcopenia*, pp. 147-156. Риск низкой мышечной массы и нарушения мышечной функции могут увеличить риск дальнейших осложнений. Поэтому существует большая потребность в способе снижения массы тела, который также может помочь сохранить массу скелетных мышц.

[0004] Применение химических разобщителей митохондрий в качестве средства для снижения содержания жировых отложений является целью науки на протяжении многих

лет. При том что существует ряд низкомолекулярных препаратов, которые разобщают окислительное фосфорилирование в митохондриях, наиболее известным является 2,4-динитрофенол (DNP). Хотя известно, что DNP способен разобщать с устойчивым эффектом, его использование, к сожалению, связано с неприемлемо высоким уровнем серьёзных побочных эффектов (*J. Med. Toxicol.* 2011 Sep; 7(3): 205-212). Эти побочные эффекты могут включать гипертермию, тахикардию, потоотделение и тахипноэ, что в конечном итоге приводит к смерти. Являясь высокопроницаемой липофильной кислотой с небольшим размером молекулы, DNP быстро всасывается в желудке. Высокая концентрация быстро распределяется в организме и оказывает разобщающее действие, производя высокие уровни тепла в течение короткого периода времени. При этом DNP имеет низкий терапевтический индекс и крайне опасен при передозировке. В соответствии с Федеральным законом о продуктах питания, лекарственных и косметических средствах от 1938 года DNP был признан “чрезвычайно опасным и непригодным для употребления человеком”. Соответственно, существует потребность в разобщителях, которые могут безопасно лечить расстройства или состояния, связанные с митохондриями.

[0005] 5-[(2,4-динитрофенокси)метил]-1-метил-2-нитро-1H-имидазол представляет собой новый низкомолекулярный разобщитель (Соединение 1). Он работает как контролируемый метаболический ускоритель (CMA, controlled metabolic accelerator). Он предназначен для эффективного устранения основной причины метаболических заболеваний - накопления жира и сахаров в теле. CMA улучшают клеточный метаболизм и увеличивают расход энергии и потребление калорий, уменьшая накопление жира. Используя новый контролируемый и целенаправленный подход, Соединение 1 может увеличить утечку протонов в митохондриях - непрерывный процесс в организме, который рассеивает энергию и составляет расход 20-40% суточных калорий. Соединение 1 использует механизм разобщения в митохондриях для увеличения расхода субстрата.

[0006] В последние годы наблюдается рост заболеваемости мышечным истощением и его распространённости в популяции людей с ожирением. У пациентов с саркопенией ожирения сохранение мышечной массы имеет решающее значение, а потеря мышечной массы не только препятствует восстановлению метаболического здоровья этих пациентов, но и может стать прямой причиной последующих заболеваний и снижения качества жизни из-за падений и увеличения зависимости от ежедневного ухода. В связи с этим существует острая потребность в фармацевтических препаратах, которые могут решить проблему избыточности жира без ущерба для мышечной массы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0007] В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу сохранения массы скелетных мышц при снижении массы тела у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества 5-[(2,4-динитрофенокси)метил]-1-метил-2-нитро-1Н-имидазола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0008] Согласно другому варианту осуществления снижение массы тела связано со снижением содержания жира.

[0009] В другом варианте осуществления субъект страдает от ожирения, избыточного содержания жира в теле, диабета, высокого кровяного давления (гипертензии), дислипидемии, гипертриглицеридемии, приобретенной липодистрофии, наследственной липодистрофии, частичной липодистрофии или метаболического синдрома.

[0010] В другом варианте осуществления субъект страдает от расстройств, выбранных из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

[0011] Согласно другому варианту осуществления субъект страдает от сниженной мышечной массы или саркопении ожирения.

[0012] Согласно другому варианту осуществления субъект имеет индекс массы тела более 28 кг/м².

[0013] В другом варианте осуществления настоящего изобретения терапевтически эффективное количество Соединения 1 составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1400 мг в день, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг в день, от приблизительно 150 мг до приблизительно 600 мг в день или от 200 мг до 550 мг перорально один раз в день.

[0014] В другом варианте осуществления у субъекта наблюдается снижение содержания жира более чем на 5%, 10%, 20%, 30% или 40%.

[0015] Согласно одному варианту осуществления указанный способ замедляет прогрессирование ожирения, гипертензии или диабета.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0016] На Фиг. 1 показана блок-схема дизайна исследования фазы 2.

[0017] На Фиг. 2 показаны изменения жировой массы тела в популяции FAS.

[0018] На Фиг. 3 показаны изменения содержания жира в теле в популяции с повышенным уровнем HbA1c.

[0019] На Фиг. 4 показано снижение уровня гликированного альбумина (в процентах, %) в общей популяции (FAS, Full Analysis Set, Полная Анализируемая Совокупность).

[0020] На Фиг. 5 показано изменение массы скелетных мышц и жировой массы в популяции FAS.

[0021] На Фиг. 6 показано изменение массы скелетных мышц и жировой массы в популяции HbA1c.

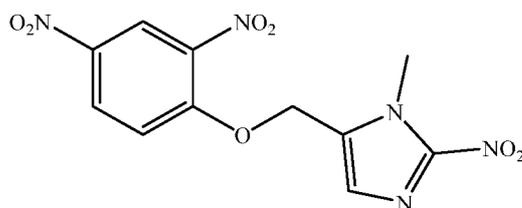
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0022] Хотя в настоящем документе показаны и описаны различные варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления и аспекты представлены только в качестве примера. Специалистам в данной области техники могут быть очевидны многочисленные разновидности, изменения и замены без отклонения от настоящего изобретения. Следует понимать, что для практической реализации настоящего изобретения могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в настоящем документе.

[0023] Заголовки разделов, используемые в настоящей заявке, предназначены только для целей упорядочения и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный объект. Все документы или части документов, цитируемые в заявке, включая, без ограничения, патенты, заявки на патент, статьи, книги, руководства и трактаты, настоящим включены явным образом посредством ссылки в полном объеме для любых целей.

[0024] 5-[(2,4-динитрофенокси)метил]-1-метил-2-нитро-1H-имидазол представляет собой новый низкомолекулярный разобщитель. Он имеет следующую структуру:



Соединение 1

[0025] 5-[(2,4-динитрофенокс)метил]-1-метил-2-нитро-1H-имидазол можно получить с помощью способов, описанных в патенте WO 2018/129258.

[0026] В настоящем изобретении термины Соединение 1 и СМ1 являются взаимозаменяемыми. Оба они относятся к 5-[(2,4-Динитрофенокс)метил]-1-метил-2-нитро-1H-имидазолу.

[0027] Термины в единственном числе, используемые в настоящем документе, означают один или более.

[0028] Термины «содержать», «включать» и «иметь» и их производные используются в настоящем документе взаимозаменяемо в качестве всеобъемлющих, неограничивающих терминов. Например, использование терминов «содержащий», «включающий» или «имеющий» означает, что любой элемент, содержащийся, имеющийся или включенный, не является единственным элементом, охватываемым предметом пункта, содержащего такой глагол.

[0029] Используемый в настоящем документе термин «приблизительно» означает диапазон значений, включающий указанное значение, которое специалист в данной области техники может считать обоснованно аналогичным указанному значению. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает значение, лежащее в пределах стандартного отклонения, с использованием измерений, обычно приемлемых в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» означает диапазон, простирающийся до +/- 10%, +/- 5% или +/- 2% от указанного значения. В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» означает указанное значение.

[0030] В настоящем документе термины «лечение» или «лечить», или «облегчать», или «улучшать», или «уменьшать», используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Эти термины относятся к способу получения полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтический эффект. Под терапевтическим эффектом подразумевается устранение или облегчение основного

расстройства, подлежащего лечению. Также терапевтический эффект достигается путём устранения или облегчения одного или более физиологических симптомов, ассоциированных с основным расстройством, так, что у субъекта наблюдается улучшение, несмотря на то, что субъект всё еще может страдать основным расстройством. Лечение включает замедление развития клинических симптомов заболевания путём введения композиции; подавление заболевания, то есть вызывание уменьшения клинических симптомов заболевания; торможение заболевания, то есть остановку развития клинических симптомов путём введения композиции после первоначального появления симптомов; и/или облегчение заболевания, то есть вызывание регрессии клинических симптомов путём введения композиции после их первоначального появления.

[0031] «Пациент» или «субъект» или «субъект, нуждающийся в этом» относится к живому организму, страдающему от или склонному к заболеванию или состоянию, которое можно лечить с использованием способов, предложенных в настоящем документе. Этот термин не обязательно указывает на то, что у субъекта было диагностировано определённое заболевание, но обычно относится к индивидууму, находящемуся под медицинским наблюдением. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих.

[0032] Используемый в настоящем документе термин «введение» раскрытого соединения включает доставку субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его пролекарства, или другого фармацевтически приемлемого производного, с использованием любого подходящего состава или способа введения, например, описанного в настоящем документе.

[0033] Термин «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим веществам, которые могут быть использованы для получения фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения в ветеринарии или у человека.

[0034] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли вводимого соединения, полученной из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот и оснований, включая неорганические кислоты, неорганические основания, органические кислоты, неорганические основания, сольваты, гидраты и их клатраты.

[0035] «Эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения указанной цели (например, достижения эффекта, для которого его вводят,

лечения заболевания, снижения активности ферментов, уменьшения одного или более симптомов заболевания или состояния, уменьшения репликации вируса в клетке). Примером «эффективного количества» является количество, достаточное для содействия лечению или уменьшению симптома или симптомов заболевания, которое также может называться «терапевтически эффективным количеством». «Уменьшение» симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты этой фразы) означает уменьшение тяжести или частоты симптома(ов), или устранение симптома(ов). Эффективность также может быть выражена как «кратное» увеличение или уменьшение. Например, терапевтически эффективное количество может иметь по меньшей мере 1,2-кратный, 1,5-кратный, 2-кратный, 5-кратный, или более, эффект по сравнению с контролем.

[0036] В контексте настоящего документа термин «повышение температуры тела» у субъекта относится к повышению температуры тела, которое связано с вредным воздействием на субъекта, не ограничиваясь болезнью, физическим дискомфортом или болью, комой и смертью. В одном неограничивающем варианте осуществления изобретения значительное повышение температуры тела представляет собой повышение приблизительно на 0,5° C, приблизительно на 1° C, приблизительно на 1,5° C, приблизительно на 2° C, приблизительно на 2,5° C, приблизительно на 3° C, приблизительно на 3,5° C, приблизительно на 4° C, приблизительно на 4,5° C, приблизительно на 5° C, приблизительно на 5,5° C, приблизительно на 6° C, или выше.

[0037] В настоящей заявке аббревиатура HbA1c относится к гемоглобину A1c (гликированному гемоглобину); MMRM (mixed model repeated measures) относится к смешанной модели повторных измерений. Отрицательные значения указывают на уменьшение значения параметра.

[0038] Способы лечения

[0039] В одном аспекте настоящего изобретения описан способ сохранения массы скелетных мышц при снижении массы тела у субъекта, нуждающегося в этом, причём указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества 5-[(2,4-динитрофенокс)метил]-1-метил-2-нитро-1H-имидазола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0040] В другом аспекте, описанном в настоящей заявке, описан способ лечения фиброза, прогрессирующего фиброза или прогрессирующих фиброзирующих заболеваний печени НАСГ (неалкогольного стеатогепатита) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества 5-[(2,4-динитрофенокс)метил]-1-метил-2-нитро-1H-имидазола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0041] В одном из вариантов осуществления снижение массы тела обусловлено снижением содержания жира в теле.

[0042] В другом варианте осуществления субъект страдает от ожирения, избыточного содержания жира в теле, диабета, высокого кровяного давления (гипертензии), дислипидемии, гипертриглицеридемии, приобретенной липодистрофии, наследственной липодистрофии, частичной липодистрофии или метаболического синдрома.

[0043] Согласно другому варианту осуществления субъект страдает от ожирения или избыточного содержания жира в теле.

[0044] Согласно другому варианту осуществления диабет представляет собой диабет 2-го типа (СД2).

[0045] В другом варианте осуществления субъект страдает от расстройств, выбранных из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

[0046] Согласно другому варианту осуществления субъект страдает от саркопении. Саркопения - это возрастная потеря мышечной массы и снижение мышечной силы. Увеличение количества жировой ткани часто сопровождается саркопенией, состояние, называемое саркопеническим ожирением. Симптомы саркопении могут включать, но не ограничиваются перечисленными: падение, мышечную слабость, низкую скорость ходьбы, отмечаемую самим пациентом мышечную атрофию или трудности с выполнением нормальной повседневной деятельности.

[0047] Согласно другому варианту осуществления субъект страдает от снижения мышечной массы или саркопении ожирения.

[0048] В некоторых вариантах осуществления субъект страдает по меньшей мере от одного из симптомов, выбранных из снижения толерантности к физической нагрузке, усталости, утомляемости, увеличения времени восстановления после физической нагрузки и отека голеностопного сустава.

[0049] Согласно другому варианту осуществления субъект имеет аномальный уровень HbA1c.

- [0050] Согласно другому варианту осуществления указанный субъект имеет повышение уровня HbA1c до более чем 5,7.
- [0051] Согласно определенным вариантам осуществления субъект имеет высокий индекс массы тела (ИМТ).
- [0052] Согласно другому варианту осуществления субъект имеет индекс массы тела более 28 кг/м².
- [0053] В определенных вариантах осуществления ИМТ субъекта составляет от 28,0 до 45,0 кг/м².
- [0054] Согласно определенным вариантам осуществления субъект страдает фиброзом или прогрессирующим фиброзом.
- [0055] Согласно определенным вариантам осуществления субъект страдает от прогрессирующих фиброзирующих заболеваний печени НАСГ.
- [0056] В некоторых вариантах осуществления указанное терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1400 мг в день, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг в день, от приблизительно 150 мг до приблизительно 600 мг в день, от 200 мг до 550 мг перорально один раз в день или от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг в день.
- [0057] В конкретных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, или 600 мг в день.
- [0058] В конкретных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, или 95 мг в день.
- [0059] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 150 мг, 300 мг, или 450 мг в день.
- [0060] Согласно другому варианту осуществления Соединение 1 вводят перорально.
- [0061] Согласно другому варианту осуществления у субъекта наблюдается снижение содержания жира более чем на 5%, 10%, 20%, или 30%.
- [0062] Согласно другому варианту осуществления у субъекта с повышенным уровнем HbA1c наблюдается снижение содержания жира приблизительно на 40%.

[0063] Согласно другому варианту осуществления у субъекта наблюдается по меньшей мере один из перечисленных показателей:

- i) снижение уровня липидов по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 30%;
- ii) снижение уровня кровяного давления по меньшей мере на 5 мм рт. ст. (приблизительно 666,6 Па); и/или
- iii) снижение содержания жира в печени по меньшей мере на 50%.

[0064] Согласно другому варианту осуществления у субъекта наблюдается по меньшей мере один из перечисленных показателей:

- i) снижение уровня липидов по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 30%;
- ii) снижение уровня кровяного давления по меньшей мере на 5 мм рт. ст. (приблизительно 666,6 Па); и/или
- iii) снижение содержания жира в печени по меньшей мере на 30%

[0065] Согласно другому варианту осуществления указанный способ замедляет прогрессирование ожирения, гипертензии или диабета.

[0066] Согласно одному варианту осуществления указанный способ замедляет прогрессирование ожирения, гипертензии или диабета.

[0067] Фармацевтические лекарственные формы

[0068] Настоящее изобретение включает новые фармацевтические лекарственные формы Соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей. Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, подходят для перорального введения субъекту. Лекарственная форма может быть в любой форме, подходящей для перорального введения, включая капсулу или таблетку, но не ограничиваясь перечисленным. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложена единичная дозированная форма в виде капсулы или таблетки, содержащей от приблизительно 30 мг до приблизительно 1400 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 600 мг или от 200 мг до 550 мг Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение 1 вводят в капсуле из гидроксипропилметилцеллюлозы.

[0069] В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 в единице дозирования составляет приблизительно 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 170 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 340 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 510 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, или 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления указанная единичная дозированная форма представляет собой капсулу. Согласно некоторым вариантам осуществления единичная дозированная форма представляет собой таблетку.

[0070] В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 в единице дозирования составляет приблизительно 30 мг, 100 мг, 200 мг, 500 мг, 600 мг, 1050 мг, или 1400 мг. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 в единице дозирования составляет приблизительно 200 мг, 400 мг или 550 мг. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 в единице дозирования составляет приблизительно 170 мг, 340 мг, 510 мг. В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 в единице дозирования составляет приблизительно 150 мг, 300 мг, 450 мг.

[0071] В некоторых вариантах осуществления количество Соединения 1 в единице дозирования составляет приблизительно 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, или 95 мг, в день.

Пути введения

[0072] При терапевтическом применении для контроля или предотвращения увеличения массы тела у млекопитающего соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтические композиции можно вводить перорально или парентерально.

Пример 1: Исследование Фазы 2а Соединения 1 у Субъектов с Повышенным Содержанием Жировой Ткани в Печени и Высоким Индексом Массы Тела (ИМТ)

[0073] Это было 61-дневное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки безопасности и эффективности 3-х дозировок перорально вводимого Соединения 1 по сравнению с плацебо у субъектов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), повышенным содержанием жира в печени (>8%) и повышенным индексом массы тела (ИМТ) (от 28 до 45 кг/м²). Субъекты были стратифицированы по гликированному гемоглобину (HbA1c \geq 5,7%). Основным конечным показателем было относительное изменение содержания жира в печени, оцененного с помощью магнитно-резонансной томографии печени методом ЖФПП, т.е. с расчётом

жировой фракции, взвешенной по протонной плотности (МРТ-ЖФПП, MRI-PDFF, Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction), от момента включения в исследование до 61-го дня; дополнительные конечные показатели включали безопасность, изменение состава тела, массу тела, гликемический контроль и маркеры воспаления.

[0074] В исследование были включены восемьдесят субъектов (группы: плацебо n=20, Соединение 1 в дозе 150 мг - n=20, 300 мг - n=21, 450 мг - n=19). На момент включения в исследование уровень HbA1c был повышен у 40% субъектов. На 61-й день снижение абсолютного и относительного содержания жира в печени у субъектов, получавших Соединение 1, и в подгруппе HbA1c было статистически значимым ($p < 0,0001$ по сравнению с группой плацебо). Анализ данных пациентов, ответивших на лечение, с использованием показателя снижения содержания жира в печени на 30% или более с оценкой при помощи МРТ-ЖФПП, показал, что при приеме Соединения 1 в дозах 150 мг, 300 мг и 450 мг ответ составил 40%, 71% и 72% соответственно, а в подгруппе HbA1c - 43%, 75% и 86%, в сравнении с ответом в 0-5% в группе плацебо ($p < 0,05$ для всех сравнений). Введение Соединения 1 было связано со значительным снижением содержания жира во всем теле, массы тела, маркеров воспаления и гликированного альбумина. Мышечная масса тела сохранялась. Серьезных побочных реакций не наблюдалось. Шесть субъектов досрочно прекратили прием, 3 из них - в группе с Соединением 1 (150 мг - n=2, 300 мг - n=1), и 3 - в группе плацебо. Диарея и приливы, чаще всего в легкой степени, возникали, соответственно, у 35% и 25% субъектов, получавших Соединение 1.

[0075] Дизайн исследования

[0076] Это было одноцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 в параллельных группах для оценки безопасности и эффективности Соединения 1 у здоровых субъектов с высоким ИМТ и признаками повышенного содержания жира в печени. Субъектов обследовали в течение 45-дневного периода, и соответствующих критериям субъектов рандомизировали для получения пероральных доз Соединения 1 один раз в день в дозе 150 мг, 300 мг, или 450 мг, или соответствующего плацебо, натошак в течение 61 дня. Рандомизацию стратифицировали по гликированному гемоглобину A1c (HbA1c) с нормальным исходным уровнем, характеризуемым как HbA1c $< 5,7\%$, и высоким исходным уровнем, характеризуемым как HbA1c $\geq 5,7\%$. Заключительный контрольный визит последующего наблюдения состоялся в течение 10-14 дней после приема последней дозы. См. Фигуру 1.

[0077] Рандомизация будет блокирована и стратифицирована по HbA1c. Субъекты будут разделены на две страты по уровню HbA1c: одна подгруппа субъектов с нормальным исходным уровнем HbA1c, характеризуемым как HbA1c <5,7%, а другая подгруппа субъектов с высоким исходным уровнем HbA1c, характеризуемым как уровень HbA1c от 5,7% до 9,0% включительно.

[0078] Цели

Основными целями этого исследования в отношении эффективности и безопасности являются:

Эффективность

- Оценка снижения содержания жира в печени, оцененного с помощью магнитно-резонансной томографии печени методом ЖФПП, с расчётом жировой фракции, взвешенной по протонной плотности (МРТ-ЖФПП), от исходного уровня до 61-го дня у субъектов с повышенным ИМТ, получавших Соединение 1, по сравнению с плацебо.

Безопасность

- Оценка безопасности и переносимости 61 дня повторного ежедневного введения Соединения субъектам с избыточным весом и ожирением, что определяли по показателю ИМТ.

Дополнительными целями этого исследования являются:

- Оценка скорости снижения массы тела и её количества после 61 дня лечения Соединением 1.
- Оценка с помощью МРТ изменения по сравнению с исходным уровнем ожирения всего тела после 61 дня лечения Соединением 1.
- Характеристика фармакокинетического (ФК) профиля Соединения 1 и его метаболитов, DNP и M1, в течение 61 дня применения у субъектов с высоким ИМТ.
- Оценка и соотнесение изменений в показателях состава печени с изменениями содержания жира в печени по сравнению с исходным уровнем после введения Соединения 1.
- Исследование фармакодинамических (ФД) эффектов Соединения 1 на факторы риска метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

- Исследование ФД-эффектов Соединения 1 на метаболические, протеомные и липидомные профили.
- Характеристика зависимости эффективности и ФД-эффектов Соединения 1 от дозы/воздействия, если позволяют данные.

[0079] Критерии включения

Субъекты должны соответствовать всем следующим критериям включения, чтобы иметь право на участие:

1. Взрослые мужчины или женщины в возрасте от 28 до 65 лет (включительно) на момент получения информированного согласия с ИМТ от 28,0 до 45,0 кг/м² (включительно).
 - a. Субъекты женского пола детородного возраста должны быть не кормящими, не беременными, что подтверждается отрицательным результатом теста мочи на беременность при скрининге, и дать согласие продолжать использовать эффективный метод контрацепции в течение по меньшей мере 4 недель или барьерный метод в течение 2 недель до первого введения исследуемого препарата и до 30-го дня после получения последней дозы исследуемого препарата.
 - b. Субъекты женского пола, способные к деторождению, не должны сдавать яйцеклетки во время исследования и в течение по меньшей мере 30 дней после получения последней дозы исследуемого препарата.
 - c. Субъекты женского пола, не способные к деторождению, должны быть стерилизованы хирургическим путём (с помощью, например, гистерэктомии, двусторонней перевязки маточных труб, овариоэктомии) или находиться в постменопаузе (отсутствие менструаций в течение >1 года при уровне фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >40 Ед/л при скрининге).
 - d. Субъекты мужского пола, у которых не было вазэктомии, и/или субъекты, у которых была вазэктомия, но не было 2-х отрицательных результатов тестов на сперму после такой операции, должны давать согласие использовать приемлемый метод контрацепции с момента получения первой дозы исследуемого препарата и до 30 дней после получения последней дозы исследуемого препарата и не сдавать сперму во время исследования и в

течение по меньшей мере 30 дней после получения последней дозы исследуемого препарата.

[0080] Критерии исключения

Пациенты будут исключены из исследования при соответствии любому из следующих критериев:

1. Диабет, контролируемый инсулином.
2. Беременность, или кормление грудью, или планирование беременности.
3. Непереносимость магнитно-резонансной томографии (МРТ) или наличие состояний, противопоказанных для проведения процедур МРТ, включая, но не ограничиваясь этим, неспособность поместиться в МРТ-сканер, или хирургические зажимы/металлические имплантаты/шрапнель. Субъекты не должны страдать клаустрофобией, иметь в анамнезе клаустрофобию или непереносимость закрытых, или небольших пространств.
4. Прибавка или потеря веса $>5\%$ за 3 месяца до исследования или $>10\%$ за 6 месяцев до скрининга.
5. Наличие в анамнезе лапароскопического бандажирования желудка, установки внутрижелудочного баллона, дуоденально-еюнального рукава, или других бариатрических операций в течение 5 лет до скрининга, планов проведения бариатрических операций до завершения участия в исследовании или планов по снижению массы тела во время этого исследования с помощью специальной диеты, программы упражнений или и того, и другого.
6. Злокачественная гипертермия в анамнезе.
7. Серьёзные хронические рецидивирующие кожные высыпания вследствие неизвестной причины в анамнезе.
8. Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе или текущие клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания, включая, но не ограничиваясь ими, транзиторную ишемическую атаку, инсульт, сердечные аритмии, потерю сознания, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, в течение 6 месяцев до скрининга, застойная сердечная недостаточность или неконтролируемая гипертензия. (Неконтролируемая гипертензия определяется как повышение систолического артериального давления ≥ 160 мм рт. ст. или диастолического

- артериального давления ≥ 100 мм рт. ст., установленное на основе среднего значения трёх измерений, выполненных в покое в положении сидя с манжетой соответствующего размера).
9. Частота сердечных сокращений в состоянии покоя < 45 или > 110 ударов в минуту.
 10. При скрининге ЭКГ или в анамнезе:
 - a. Выраженное исходное удлинение интервала QT/QTcF (интервала QT с коррекцией по формуле Фредерика), например, повторная демонстрация интервала QTcF > 450 мс для мужчин и > 470 мс для женщин).
 - b. Наличие в анамнезе дополнительных факторов риска развития «*тируэтной*» желудочковой тахикардии (TdP, Torsades de Pointes) (например, сердечная недостаточность, гипокалиемия, семейный анамнез синдрома удлинённого интервала QT) или семейный анамнез внезапной сердечной смерти неизвестного происхождения.
 11. Заболевания почек, трансплантация почки или расчётная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 50 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек) для расчёта СКФ на основе креатинина (NKF (National Kidney Foundation, Национальный нефрологический фонд) 2009; <https://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2009>).
 12. Значительное заболевание лёгких, требующее постоянного ежедневного приема лекарств, включая хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), эмфизему, фиброз лёгких или астму.
 13. Нелеченый синдром гиповентиляции вследствие ожирения (СОГ) или обструктивное апноэ сна (ОАС).
 14. Наличие присутствующих в анамнезе или активных (острых или хронических) заболеваний печени, отличных от неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)/неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), таких как, но не ограничиваясь ими, аутоиммунное заболевание печени, вирусный гепатит, наследственный гемохроматоз, первичный билиарный цирроз, болезнь Вильсона, дефицит альфа-1-антитрипсина, алкогольная болезнь печени, острая жировая дистрофия печени у беременных или лекарственная болезнь печени, вызванная лекарственными препаратами (включая ацетаминофен).

15. Наличие в анамнезе или лечение клинически значимого гастропареза, воспалительного заболевания кишечника, или любой хирургической операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, за исключением холецистэктомии или незначительных проведённых на желудке процедур, что одобрено медицинским монитором (наблюдателем).
16. Цирроз и/или декомпенсация функции печени, включая асцит, печёночную энцефалопатию или варикозное кровотечение, в анамнезе.
17. Наличие в анамнезе острого панкреатита в течение одного года до скрининга или хронического панкреатита по любой причине.
18. Концентрации триглицеридов в сыворотке крови, превышающие значение 500 мг/дл.
19. Значения HbA1c >9,0%.
20. Наличие в семейном (мать/отец/брат/сестра) и/или личном анамнезе отслойки сетчатки в любое время в прошлом.
21. Наличие глаукомы в анамнезе или текущий диагноз глаукомы.
22. При скрининговом офтальмологическом обследовании обнаруживаются признаки следующего:
 - a. Патология периферических отделов сетчатки глаза, требующая лечения, разрывы сетчатки или решетчатая деформация, требующие лечения.
 - b. Диабетическая ретинопатия с экссудатами макулы или макулярным отёком, выявленная с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и осмотра.
 - c. Любое активное заболевание макулы, которое влияет на зрение, включая синдром макулярной складки (эпиретинальную мембрану) и макулярную дегенерацию.
 - d. Визуально значимая катаракта, установленная офтальмологом.
 - e. Любая предшествующая интравитреальная инъекция анти-VEGF-препаратов при макулярной дегенерации.
 - f. Предшествующая витрэктомия в анамнезе.

23. Злокачественные новообразования в анамнезе в течение 5 лет до скрининга, за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, карциномы шейки матки *in situ* или рака предстательной железы, которые не требуют в настоящее время или не потребуют в будущем лучевой терапии, химиотерапии и/или хирургических вмешательств, или начала гормонального лечения.
24. Трансплантация органов в анамнезе.
25. Получение вакцины против COVID-19 менее чем за 1 неделю до получения препарата (Визит 2/День 1) и/или планируемое получение вакцины против COVID-19 в течение периода исследования.
26. В анамнезе значительное злоупотребление наркотиками в течение одного года до скрининга, или частое употребление лёгких наркотиков (таких как марихуана) в течение 3 месяцев до скринингового визита, или тяжелых наркотиков (таких как кокаин, фенциклидин [PCP], производные опиоидов, включая героин, и производные амфетамина) в течение 1 года до скрининга.
27. Наличие алкоголизма в анамнезе за последние 2 года, или текущих признаков чрезмерного потребления алкоголя, согласно результатам скринингового обследования с использованием теста AUDIT на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя (Alcohol Use Disorder Identification Test, AUDIT, Thompson 2018), и истории регулярного потребления алкоголя, превышающего приблизительно 14 стандартных порций напитков в неделю для мужчин и 7 стандартных порций напитков в неделю для женщин [1 напиток = 4 унции (120 мл) вина, или 12 унций (360 мл) пива, или 1 унция (30 мл) крепких напитков] в течение 6 месяцев до скрининга, как установлено исследователем.
28. Положительный результат анализа мочи на наркотики или положительный результат анализа крови на фосфатидилэтанол (PEth) >100 нг/мл при скрининге. В случаях, когда значение результата анализа на PEth исключает участие в исследовании, вопрос о включении в исследование может быть рассмотрен, если главный исследователь и медицинский наблюдатель согласны с тем, что в анамнезе пациента нет признаков злоупотребления алкоголем.
29. Текущее регулярное курение электронных сигарет или более 5 сигарет, или их эквивалента, в неделю. Допускается использование никотиновых пластырей для прекращения курения.

30. Положительные результаты теста на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), на антитела к вирусу гепатита С (HCV Ab) или на антитела к вирусу иммунодефицита человека (HIV1/2 Ab).
31. Нейтропения, характеризуемая как значение абсолютного количества нейтрофилов $\leq 1000/\text{мкл}$.
32. Повышение уровня ферментов печени АСТ или АЛТ в сыворотке крови до значений, более чем в 5 раз превышающих верхнюю границу нормы (ВГН) при скрининге. (Один повторный тест может быть разрешён в течение 7 дней по усмотрению исследователя).
33. Уровень общего билирубина превышает ВГН, за исключением случаев, когда это связано с синдромом Жильбера или считается нормальной вариабельностью при отсутствии других клинически значимых нарушений функции печени, что одобрено медицинским наблюдателем.
34. Значение Международного нормализованного отношения (МНО) $\geq 1,3$ при скрининге, если имеются другие признаки возможного значительного нарушения функции печени.
35. Участие в другом клиническом исследовании на момент скрининга или воздействие любого исследуемого препарата, включая местное, в течение 30 дней до скрининга или 5 периодов полувыведения, если период полувыведения известен.
36. Запрет на татуировки и пирсинг на теле во время исследования. Любое основное физическое или психологическое заболевание, которое, по мнению исследователя или спонсора, сделало бы маловероятным соблюдение субъектом требований исследования или не позволило бы ему завершить исследование.
37. Любое состояние, которое, по мнению исследователя, помешало бы его/её способности предоставить письменное информированное согласие, соблюдать инструкции в рамках исследования, или которое могло бы исказить интерпретацию результатов исследования, или подвергнуть субъекта неоправданному риску.
38. Известная или потенциально возможная гиперчувствительность к Соединению 1 или его вспомогательным веществам.

Запрещённые лекарственные средства (текущее использование):

39. Любая растительная добавка, безрецептурный препарат, заказанное по почте или отпускаемое по рецепту лекарство для снижения массы тела.
40. Рецептурные или безрецептурные стимуляторы, включая: декстроамфетамин (Декседрин), комбинированный препарат декстроамфетамин/амфетамин (Аддерал) или метилфенидат (Риталин®, Концерта®).
41. Тиазолидиндионы (ТЗД): пиоглитазон (Актос), росиглитазон (Авандиа).
42. Агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1): эксенатид (Баета, Байдуреон), ликсисенатид (Адликсин), лираглутид (Виктоза), дулаглутид (Трулисити), семаглутид (Оземпик).
43. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2): канаглифлозин (Инвокана), дапаглифлозин (Форсига), эмпаглифлозин (Джардинс), эртуглифлозин (Стиглатра).
44. Витамин Е: использование урсодиолизина или высоких доз витамина Е >400 МЕ/день в течение по меньшей мере 1 месяца в течение последних 6 месяцев или начало приёма высоких доз витамина Е в течение последних 3 месяцев до скрининга.
45. Недавнее (в течение 3 месяцев до скрининга) или текущее использование обетихоловой кислоты (Окалива), системных кортикостероидов, метотрексата, тамоксифена, амиодарона или долгосрочное использование тетрациклинов.
46. Варфарин, гепарин, ингибиторы фактора Ха (дабигатран, бетриксабан, эдоксабан, апиксабан и ривароксабан).
47. Сопутствующие препараты, которые удлиняют интервал QT/QTc и, как известно, связаны с повышенным риском развития «пируэтной» желудочковой тахикардии (TdP), как указано в категории «Известный риск» на веб-сайте <https://crediblemeds.org/>.
48. Продукты с каннабидиолом (КБД).

[0081] Результаты исследования фазы 2а

Исследование фазы 2а метаболизма Соединения 1 представляло собой 61-дневное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, предназначенное для оценки безопасности и эффективности трёх уровней дозы

Соединения 1 (150 мг, 300 мг и 450 мг) у участников с ожирением (индекс массы тела от 28 до 45 кг/м²) с повышенным содержанием жира в печени (более 8%). Восемьдесят (80) участников в возрасте от 28 до 65 лет были случайным образом распределены в одну из групп (в три группы, получающие Соединение 1, или в аналогичную группу плацебо), стратифицированных и заблокированных по уровню HbA1c в 5,7% или более, и получали дозу препарата один раз в день (натощак). Участники были проинструктированы не менять поведение в отношении диеты или физических упражнений. В исследовании фазы 2а были достигнуты основные (снижение содержания жира в печени, оцениваемое при помощи МРТ-ЖФПП) и дополнительные (снижение массы тела и содержания жира, оцениваемое при помощи МРТ брюшной полости) конечные показатели. Ключевые результаты и наблюдения включают:

- Снижение массы тела происходило почти исключительно за счёт потери жира, что позволило сохранить мышечную массу тела на всех уровнях дозы в течение восьми недель без изменений в поведении в отношении диеты или физических упражнений.
 - Потеря массы тела и жира была наибольшей на самом высоком уровне дозирования, при этом участники теряли в среднем 6 фунтов ($p < 0,001$, высокая доза по сравнению с плацебо).
 - Участники с повышенным уровнем HbA1c испытали сравнительно большую потерю веса и жира, потеряв в среднем 10 фунтов ($p < 0,0001$, высокая доза по сравнению с плацебо).
 - По данным МРТ, потеря жира наблюдалась в области печени, висцеральной и подкожной областях.
 - Наблюдалось абсолютное снижение содержания жира в печени на $>30\%$ с оценкой при помощи МРТ-ЖФПП: 40%, 71% и 72% для Соединения 1 при уровнях дозы 150 мг, 300 мг и 450 мг, соответственно, и 43%, 75% и 86% для соответствующих доз Соединения 1 в подгруппе HbA1c, в сравнении с ответом в 0-5% в группе плацебо ($p < 0,05$ для всех сравнений).
 - Снижение относительного содержания жира в печени составило 33%, 43% и 40%, что соответствует частоте ответа (снижение относительного содержания $>30\%$) 40%, 71% и 72% при низкой, средней и высокой дозах,

соответственно, по сравнению со снижением относительного содержания жира в печени на 2% и частотой ответа 5% в группе плацебо.

- Соединение 1 хорошо переносилось на всех уровнях дозы при отличной комплаентности. О серьёзных нежелательных явлениях или летальных исходах не сообщалось. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями, возникшими после начала лечения, были диарея и преходящие приливы, связанные с приёмом алкоголя, возникшие у 25% и 31,6% субъектов, получавших Соединение 1, соответственно. В большинстве случаев эти явления были лёгкими; один участник прекратил приём Соединения 1 в связи с диареей в группе с низкой дозой, в то время как ни один участник не прекратил приём Соединения 1 по какой-либо причине в группе с высокой дозой.
- Краткосрочное лечение Соединением 1 было связано со значительными улучшениями по основным и дополнительным конечным показателям, связанным с НАЖБП и ожирением. Безопасность и переносимость Соединения 1 в сочетании со способностью уменьшать ожирение печени и всего тела у субъектов независимо от статуса HbA1c позволяют предположить, что длительное лечение Соединением 1 может быть эффективным для лечения НАЖБП и других метаболических заболеваний, связанных с ожирением.
- Соединение 1 в дозах 150 мг, 300 мг и 450 мг продемонстрировало значительное положительное дозозависимое влияние на основной конечный показатель эффективности - изменение содержания жира в печени по сравнению с исходным уровнем, с оценкой при помощи МРТ-ЖФПП, в общей популяции и среди пациентов с повышенным уровнем HbA1c, и эти изменения произошли в течение 61 дня лечения. Скорректированное на плацебо изменение относительно исходного уровня для Соединения 1 варьировалось от 6% до -7%, что выгодно отличается от других краткосрочных исследований фазы 2 лекарственных средств для лечения НАЖБП (Harrison et al, 2021; Loomba et al, 2020). Приблизительно у 60% субъектов в общей популяции и 68% субъектов в указанной подгруппе наблюдалось снижение содержания жира в печени по меньшей мере на 30% с оценкой при помощи МРТ-ЖФПП, и скорректированное на плацебо среднее изменение в процентах от исходного уровня варьировалось от -33% до 43% для субъектов в общей популяции и от -42% до -50% для субъектов в указанной подгруппе. Снижение содержания жира в печени сопровождалось снижением массы тела, которое происходило за счёт жировой массы тела без потери мышечной массы тела. Улучшение

показателей объёма печени, SAT и значений CAP (Controlled Attenuation Parameter, контролируемый параметр затухания) наблюдалось при приёме Соединения 1 в общей популяции и в указанной подгруппе с повышенным уровнем HbA1c.

- В дозе 300 мг и 450 мг Соединение 1 продемонстрировало значительное положительное влияние на несколько конечных показателей, включая измерения на весах InBody массы тела, жировой массы тела и процента жира в организме, без значительного влияния на массу скелетных мышц, мышечную массу тела или сухую мышечную массу. По сравнению с плацебо, средняя масса тела снизилась на 6 фунтов в группе с приёмом дозы 450 мг на 61 день и на 10 фунтов в подгруппе субъектов с повышенным HbA1c, в то время как масса скелетных мышц (и мышечная масса тела, и сухая мышечная масса) осталась неизменной. При применении Соединения 1 наблюдалось значительное снижение уровня воспалительных и метаболических маркеров. В этом исследовании для оценки метаболического контроля использовался гликированный альбумин, а не HbA1c, поскольку изменение гликированного альбумина происходит раньше, чем в случае с HbA1c (120 дней), и это было лучшим маркером гликемического контроля в данном 61-дневном исследовании. Наблюдалось снижение уровня HbA1c на 0,5% параллельно с более выраженным снижением уровня гликированного альбумина, которое было статистически значимым. Преимущественная потеря жира и улучшение гликемического контроля у субъектов с повышенным уровнем HbA1c представляют интерес, поскольку более длительная терапия потенциально может улучшить состояние обмена веществ и воспалительного статуса у людей с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением.
- Результаты свидетельствуют о том, что лечение Соединением 1 улучшает показатель FAST, и это улучшение имеет клинически значимую величину, проявляющуюся при использовании самой низкой дозы (150 мг). Показатель FAST - это неинвазивный тест для выявления пациентов с прогрессирующим фиброзом печени. Неалкогольная жировая болезнь печени имеет высокую распространённость, особенно среди пациентов с ожирением и диабетом 2-го типа. Некоторые пациенты могут жить с повышенным уровнем содержания жира в печени без прогрессирующего заболевания, в то время как у других заболевание прогрессирует до развития НАСГ. В настоящее время окончательный диагноз НАСГ требует биопсии печени и гистологической оценки, инвазивной и трудоёмкой диагностической процедуры, связанной с некоторыми

рисками. Проблемы с выявлением пациентов с прогрессирующим заболеванием без вмешательства ставят пациентов под угрозу перехода к более выраженным стадиям НАСГ. Fibroscan - это неинвазивная ультразвуковая методика измерения эластичности и жёсткости печени, обеспечивающая измерение степени фиброза. Аспартатаминотрансфераза (АСТ) представляет собой фермент печени, который может быть измерен в образце крови, а повышенные его уровни указывают на повреждение печени. Было показано, что в комбинации уровни показателей Fibroscan и AST (балл FAST) обеспечивают ценный индикатор для пациентов с прогрессирующим фиброзом (Woreta et al. *PLoS One* 2022 April 15; 17(4): e0266859, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266859>). Было показано, что относительно небольшое снижение показателя FAST на 0,2 балла сообщает об улучшении нескольких клинических показателей у пациентов с диагнозом НАСГ (Wong et al, *J. of Hepatology* Vol. 75, pp. S257-S258) 2021; Newsome et al, *The N England J of Medicine* 2021;384:1113-24).

- Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ лечения субъекта с повышенным показателем FAST, при этом у субъекта наблюдается прогрессирующее заболевание. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный способ снижает показатель FAST у пациентов, что снижает риск прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения прогрессирующее заболевание включает прогрессирующий фиброз, прогрессирующий НАСГ и/или заболевания печени с прогрессированием фиброза НАСГ.
- НАСГ - это форма НАЖБП, при которой помимо увеличения содержания жира в печени возникает воспаление и повреждение печени. Воспаление и повреждение печени, обусловленное НАСГ, может вызвать фиброз или рубцевание печени. НАСГ может привести к циррозу печени с рубцами и необратимыми её повреждениями. Наши данные дополнительно указывают на то, что Соединение 1 является эффективным при более низких уровнях доз (из выбранных для исследования) для лечения пациентов с уровнем значений HbA1c от 5,7% до 9,0%, которые имеют заболевания печени с прогрессированием фиброза НАСГ.
- Конкретные результаты фазы 2а по эффективности и безопасности представлены на Фигурах и в Таблицах ниже:

[0082] (1) Результаты лечения - ответ (снижение содержания жира в печени >30% с оценкой при помощи МРТ-ЖФПП) во всех группах дозирования, как показано ниже в Таблице 1:

Таблица 1

Статус Ответившего на Лечение Субъекта (Популяция FAS)	CM1 150 мг (N=20)	CM1 300 мг (N=21)	CM1 450 мг (N=18)	Все Дозы CM1 (N=59)	Плацебо (N=20)
Ответивший на Лечение Субъект	8 (40,0%)	15 (71,4%)	13 (72,2%)	36 (61,0%)	1 (5,0%)
Не Ответивший на Лечение Субъект	10 (50,0%)	5 (23,8%)	5 (27,8%)	20 (33,9%)	16 (80,0%)
Статус Ответившего на Лечение Субъекта (HbA1c 5,7%-9,0%)	150 мг CM1 (N=7)	300 мг CM1 (N=8)	450 CM1 (N=7)	Все Дозы CM1 (N=22)	Плацебо (N=7)
Ответивший на Лечение Субъект	3 (42,9%)	6 (75,0%)	6 (85,7%)	15 (68,2%)	0 (0,0%)
Не Ответивший на Лечение Субъект	3 (42,9%)	1 (12,5%)	1 (14,3%)	5 (22,74%)	6 (85,7%)

[0083] (2) Снижение жировой массы тела в общей группе, как показано в Таблице 2 и на Фигуре 2.

Таблица 2

Сводная Статистика Наблюдаемых Значений и Изменений по Сравнению с Исходным Уровнем для Вторичных Измерений InBody
(Популяция FAS)

Параметр InBody: Жировая масса тела (фунты)

Соединение 1		150 мг	300 мг	450 мг	Плацебо
Визит	Статистическая характеристика	(N=20)	(N=21)	(N=18)	(N=20)
Исходный уровень	n	20	21	18	20
	Среднее	96,4	96,2	103,1	95,5
	Стандартное отклонение	29,28	21,34	23,17	26,9
	Медиана	98,5	102,1	106,6	98,5
	Минимум, Максимум	[42, 155]	[62, 133]	[53, 136]	[61, 148]
День 61	n	18	20	18	17
	Среднее	95,4	91,9	97,7	97
	Стандартное отклонение	31,38	22,14	22,25	24,11
	Медиана	97,8	96,6	105,3	96,5
	Минимум, Максимум	[41, 155]	[59, 132]	[49, 128]	[60, 143]
Изменение по Сравнению с Исходным Уровнем до 61-го Дня	n	18	20	18	17
	Среднее	-0,3	-3,3	-5,3	0,8
	Стандартное отклонение	3,36	4,74	4,85	3,61
	Медиана	-0,4	-2,6	-5,2	1,2
	Минимум, Максимум	-6, 5	-11, 8	-16, 5	-7, 6

Исходный уровень - это последнее доступное значение перед получением первой дозы исследуемого препарата

[0084] (3) Изменение содержания жира в теле в популяции с повышенным уровнем HbA1c (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего), как показано ниже в Таблице 3 и на Фигуре 3.

Таблица 3

Сводная Статистика Наблюдаемых Значений и Изменений по Сравнению с Исходным Уровнем для Вторичных Измерений InBody

для Субъектов Только в Подгруппе HbA1c 5,7% - 9,0% (Популяция FAS)

Параметр InBody: Жировая масса тела (фунты)

Соединение 1	Статистическая характеристика	150 мг (N=7)	300 мг (N=8)	450 мг (N=7)	Плацебо (N=7)
Визит	n	7	8	7	7
Исходный уровень	Среднее	109	101,9	106,9	99
	Стандартное отклонение	20,78	16,49	30,4	19,73
	Медиана	105,3	107,5	119,1	103,7
	Минимум, Максимум	[80, 147]	[68, 117]	[53, 136]	[61, 118]
День 61	n	6	7	7	6
	Среднее	107,1	96,2	97,8	107,1
	Стандартное отклонение	24,02	19,41	29,05	11,06
	Медиана	102,7	97	110,2	107,1
Изменение по Сравнению с Исходным Уровнем до 61-го Дня	Минимум, Максимум	[74, 143]	[66, 122]	[49, 128]	[93, 120]
	n	6	7	7	6
	Среднее	-1,5	-3,6	-9	1,7
	Стандартное отклонение	3,73	6,11	3,83	3,56
	Медиана	-1,8	-5,1	-8	2,2
	Минимум, Максимум	-6, 5	-11, 8	-16, -4	[-5, 6]

Исходный уровень - это последнее доступное значение перед получением первой дозы исследуемого препарата

[0085] (4) Сохранение массы скелетных мышц показано ниже в Таблице 4:

Таблица 4

(4) Сохранение массы скелетных мышц показано ниже в Таблице 4:

Таблица 4

Параметр InBody: Масса скелетных мышц (фунты)

Визит	Статистическая характеристика	СМ1 150 мг (N=20)	СМ1 300 мг (N=21)	СМ1 450 мг (N=19)	Плацебо (N=20)
	n	18	20	19	17
Изменение по Сравнению с Исходным Уровнем до 61-го Дня	Среднее	-0,38	-0,43	-0,47	-0,48
	Стандартное отклонение	2,464	1,357	2,109	1,196
	Медиана	0,30	-0,70	-0,20	-0,20
	Минимум, Максимум	[-7,5, 2,4]	[-2,8, 2,2]	[-5,3, 3,0]	[-3,9, 1,1]

Параметр InBody: Масса скелетных мышц (фунты)

Визит	Статистическая характеристика	СМ1 150 мг (N=7)	СМ1 300 мг (N=8)	СМ1 450 мг (N=7)	Плацебо (N=7)
	n	6	7	7	6
Изменение по Сравнению с Исходным Уровнем до 61-го Дня	Среднее	0,63	0,03	-0,03	-0,68
	Стандартное отклонение	1,052	1,580	1,218	1,713
	Медиана	0,85	0,00	0,70	-0,30
	Минимум, Максимум	[-1,3, 1,6]	[-2,0, 2,2]	[-1,7, 1,1]	[-3,9, 1,1]

[0086] (5) Изменение в Показателях (%) на МРТ-ЖФПП (с Расчётом Жировой Фракции, Взвешенной по Протонной Плотности) от Исходного Уровня до 61-го Дня у Всех Субъектов и в подгруппе субъектов с повышенным HbA1c показано в Таблице 5.

Таблица 5

Статистическая характеристика	Все субъекты				Подгруппа HbA1c от 5,7% до 9,0%			
	150 мг (N=20)	300 мг (N=21)	450 мг (N=18)	Плацебо (N=20)	150 мг (N=7)	300 мг (N=8)	450 мг (N=7)	Плацебо (N=7)
Исходный уровень МРТ-ЖФП (%)								
n	20	21	18	20	7	8	7	7
Среднее (Стандартное Отклонение)	18,6	18,0	17,3	15,9	22,3	22,4	17,2	12,7
Медиана	16,0	13,9	13,8	15,0	22,6	26,0	14,6	13,8
Минимум, Максимум	[9, 32]	[8, 32]	[9, 34]	[8, 27]	[9, 32]	[9, 32]	11, 34	[9, 16]
День 61								
n	18	20	18	17	6	7	7	6
Среднее (Стандартное Отклонение)	13,7	11,2	11,2	16,6	16,2	14,0	10,7	15,5
Медиана	12,7	10,4	8,8	16,1	19,0	16,1	8,8	15,7
Минимум, Максимум	[6, 24]	[4, 21]	[5, 24]	[7, 32]	[6, 23]	[5, 21]	[8, 22]	[8, 22]
День 61 – Исходный уровень^a								
n	18	20	18	17	6	7	7	6
Среднее (Стандартное Отклонение)	-5,0 (3,09)	-6,2 (3,34)	-6,0 (4,12)	1,1 (3,32)	-6,6 (2,69)	-7,1 (3,69)	-6,5 (4,13)	2,1 (2,59)
Медиана	-5,8	-5,9	-5,1	1,1	-8,0	-9,0	-4,7	1,7
Минимум, Максимум	[-9, 2]	[-11, 0]	[-13, 2]	[-5, 8]	[-9, -3]	[-11, 0]	[-13, -3]	[-1, 6]
Среднее LS (95% ДИ) ^b	-4,64 (-6,03, -3,25)	-6,21 (-7,52, -4,90)	-6,03 (-7,40, -4,66)	0,57 (-0,85, 1,99)	-5,35 (-7,64, -3,06)	-6,41 (-8,48, -4,33)	-6,97 (-9,02, -4,91)	0,48 (-1,86, 2,83)
Разница в Среднем LS (95% ДИ), Соединение 1 – Плацебо^b								

День 61	-5,21 (-7,19, - 3,23)	-6,77 (-8,69, - 4,86)	-6,60 (-8,56, - 4,64)		-5,83 (-9,26, - -2,40)	-6,89 (-10,1, - 3,66)	-7,45 (-10,5, - 4,39)	
2-стороннее Р-значение, Соединение 1 по сравнению с плацебо^b								
День 61	<0,0001	<0,0001	<0,0001		0,0020	0,0002	<0,0001	

[0087] (б) Процентное (%) изменение гликированного альбумина – от исходного уровня до 61-го дня, как показано в Таблице 6 и Фигуре 4.

Таблица 6

Сводная Статистика Наблюдаемых Значений и Изменений Относительно Исходных Значений для Гликированного Альбумина (в процентах,

%) по Группам Лечения

Популяция FAS

Соединение 1	Статистическая характеристика	150 мг (N=20)	300 мг (N=21)	450 мг (N=18)	Плацебо (N=20)
Визит	n	18	20	18	17
Изменение по Сравнению с Исходным Уровнем до 61-го Дня	Среднее	-0,18	-0,66	-1,49	0,05
	Стандартное отклонение	1,282	0,994	0,958	0,655
	Медиана	0,1	-0,55	-1,25	0
	Минимум, Максимум	[-4,5, 1,7]	[-2,5, 2,2]	[-3,5, -0,2]	[-0,7, 2,3]

Исходный уровень - это последнее доступное значение перед получением первой дозы исследуемого препарата

Сводная Статистика Наблюдаемых Значений и Изменений Относительно Исходных Значений для Гликированного Альбумина (в процентах, %) по Группам Лечения только в Подгруппе HbA1c 5,7-9,0% (Популяция FAS)

Соединение 1	Статистическая характеристика	150 мг	300 мг	450 мг	Плацебо
		(N=7)	(N=8)	(N=7)	(N=7)
Визит	n	6	7	7	6
Изменение по Сравнению с Исходным Уровнем до 61-го Дня	Среднее	-0,78	-0,36	-1,73	0,3
	Стандартное отклонение	1,995	1,422	1,081	1,033
	Медиана	0,15	-0,2	-1,7	0,05
	Минимум, Максимум	[-4,5, 0,8]	[-2,5, 2,2]	[-3,5, -0,2]	[-0,6, 2,3]

Исходный уровень - это последнее доступное значение перед получением первой дозы исследуемого препарата

[0088] (7) Анализ MMRM изменения жировой массы тела, процента жира в теле, мышечной массы тела от исходного уровня до 61-го дня и у всех субъектов, и в подгруппе субъектов с повышенным уровнем HbA1c, показан на Фигурах 5 и 6 и в Таблице 7.

Таблица 7

Статистическая характеристика	Все субъекты				Подгруппа HbA1c от 5,7% до 9,0%			
	150 мг (N=20)	300 мг (N=21)	450 мг (N=18)	Плацебо (N=20)	150 мг (N=7)	300 мг (N=8)	450 мг (N=7)	Плацебо (N=7)
Жировая масса тела (фунты)								
Среднее LS (95% ДИ) (День 61 – исходный уровень) ^{a, b}	-0,42 (-2,42, 1,58)	-3,23 (-5,15, -1,32)	-5,34 (-7,37, - 3,32)	0,61 (-1,41, 2,64)	-1,78 (-5,55, 2,00)	-3,36 (-6,88, 0,17)	-9,02 (- 12,54, -5,50)	1,55 (-2,16, 5,25)

Разница в Среднем LS (95% ДИ) на 61 День (Соединение 1 против Плацебо) ^b	-1,03 (-3,87, 1,81)	-3,84 (-6,63, -1,06)	-5,95 (-8,81, -3,09)		-3,32 (-8,61, 1,97)	-4,90 (-10,01, 0,21)	-10,57 (-15,67, -5,46)	
2-стороннее P-значение (Соединение 1 против Плацебо) ^b	0,4715	0,0075	<0,0001		0,2074	0,0593	0,0003	
Процент Жира в Теле								
Среднее LS (95% ДИ) (День 61 – Исходный Уровень) ^{a, b}	-0,08 (-0,70, 0,54)	-0,74 (-1,33, -0,14)	-1,19 (-1,83, -0,56)	0,29 (-0,34, 0,92)	-0,61 (-1,72, 0,51)	-0,91 (-1,93, 0,11)	-2,20 (-3,22, -1,18)	0,44 (-0,62, 1,50)
Разница в Среднем LS (95% ДИ) на 61 День (Соединение 1 против Плацебо) ^b	-0,37 (-1,26, 0,51)	-1,03 (-1,90, -0,16)	-1,49 (-2,38, -0,60)		-1,05 (-2,60, 0,51)	-1,35 (-2,82, 0,12)	-2,64 (-4,10, -1,17)	
2-стороннее P-значение (Соединение 1 против Плацебо) ^b	0,4011	0,0207	0,0014		0,1775	0,0702	0,0011	
Мышечная масса тела (фунты)								
Среднее LS (95% ДИ) (День 61 – исходный уровень) ^{a, b}	-0,80 (-2,25, 0,65)	-0,86 (-2,26, 0,53)	-0,64 (-2,12, 0,83)	-0,89 (-2,36, 0,58)	0,72 (-1,12, 2,56)	0,15 (-1,51, 1,81)	-0,07 (-1,74, 1,60)	-0,98 (-2,73, 0,77)
Разница в Среднем LS (95% ДИ) на 61 День (Соединение 1 v. Плацебо) ^b	0,09 (-1,96, 2,15)	0,03 (-2,00, 2,06)	0,25 (-1,83, 2,32)		1,70 (-0,88, 4,29)	1,13 (-1,29, 3,55)	0,91 (-1,48, 3,31)	
2-стороннее P-значение (Соединение 1 против Плацебо) ^b	0,5961	0,6671	0,5354		0,1867	0,3439	0,4388	

Сухая мышечная масса (фунты)								
Среднее LS (95% ДИ) (День 61 – исходный уровень) ^{a, b}	-0,12 (-0,52, 0,29)	-0,15 (-0,54, 0,24)	-0,09 (-0,50, 0,32)	-0,27 (-0,68, 0,14)	0,27 (-0,32, 0,86)	0,13 (-0,41, 0,67)	0,21 (-0,33, 0,75)	-0,40 (-0,97, 0,16)
Разница в Среднем LS (95% ДИ) на 61 День (Соединение 1 против Плацебо) ^b	0,15 (-0,42, 0,72)	0,12 (-0,44, 0,69)	0,18 (-0,40, 0,76)		0,67 (-0,16, 1,50)	0,54 (-0,25, 1,32)	0,61 (-0,16, 1,39)	
2-стороннее P-значение (Соединение 1 против Плацебо) ^b	0,5961	0,6671	0,5354		0,1072	0,1694	0,1151	
Скелетная Мышечная Масса (фунты)								
Среднее LS (95% ДИ) (День 61 – Исходный Уровень) ^{a, b}	-0,34 (-1,18, 0,49)	-0,54 (-1,35, 0,27)	-0,46 (-1,32, 0,39)	-0,50 (-1,35, 0,35)	0,57 (-0,67, 1,81)	-0,02 (-1,15, 1,11)	0,05 (-1,10, 1,20)	-0,71 (-1,89, 0,48)
Разница в Среднем LS (95% ДИ) на 61 День (Соединение 1 против Плацебо) ^b	0,16 (-1,03, 1,35)	-0,03 (-1,21, 1,14)	0,04 (-1,16, 1,24)		1,28 (-0,46, 3,01)	0,68 (-0,96, 2,32)	0,76 (-0,88, 2,39)	
2-стороннее P-значение (Соединение 1 против Плацебо) ^b	0,7894	0,9540	0,9435		0,1419	0,3991	0,3491	

LS (least squares mean, среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов) относится к изменению по сравнению с исходным уровнем и связанным 95%-ным CIs (confidence intervals, ДИ, доверительный интервал), разнице в средних LS и связанных 95%-ных ДИ, а 2-сторонние P-значения взяты из модели MMRM (Mixed models for repeated measures, модель со смешанными эффектами для повторных измерений) с лечением в качестве фиксированного эффекта, стратификацией по HbA1c на исходном уровне в качестве фактора и значением параметра на исходном уровне в качестве ковариаты.

Снижение массы тела у субъектов, которые получали Соединение 1, было достигнуто без соответствующей потери мышечной массы тела, т.е. общее наблюдаемое снижение массы

тела происходило в значительной степени из-за снижения содержания жира, в свою очередь эффект лечения может быть полностью обусловлен снижением содержания жира.

Не только снижение массы тела было более выраженным у участников с повышенным уровнем HbA1c (все участники с уровнем HbA1c >5,7 на исходном уровне, составляющие приблизительно 40% во всех группах), это снижение массы тела было еще более специфичным в отношении жира, поскольку не наблюдалось снижения мышечной массы от исходного уровня, и было достигнуто увеличение мышечной массы по сравнению с группой плацебо.

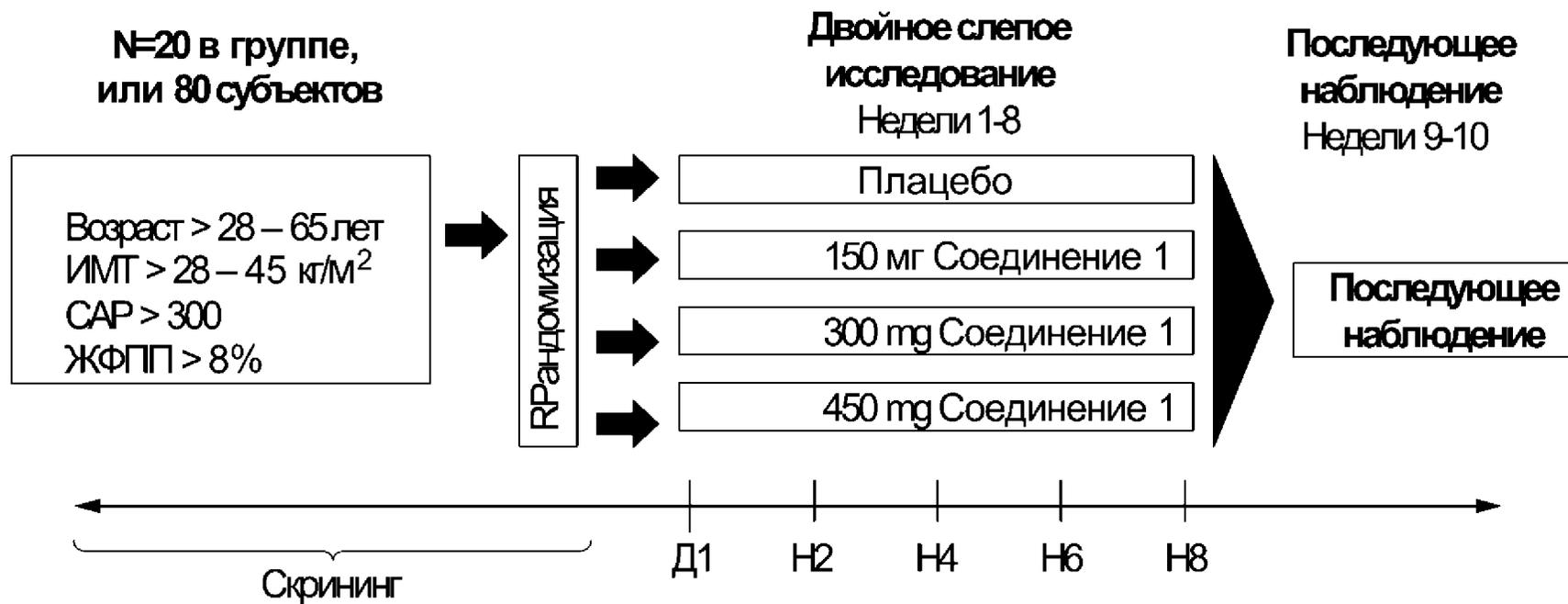
[0089] Кроме того, дозы Соединения 1 в 300 мг и 450 мг продемонстрировали значительное положительное влияние на несколько вторичных конечных показателей, включая измерения на весах In Body массы тела, жировой массы тела и процента жира в теле, без влияния на массу скелетных мышц, мышечную массу тела или сухую мышечную массу. По сравнению с плацебо, средняя масса тела снизилась на 6 фунтов в группе с приёмом дозы 450 мг на 61 день и на 10 фунтов в подгруппе субъектов с повышенным HbA1c, в то время как масса скелетных мышц (и мышечная масса тела, и сухая мышечная масса) осталась неизменной. При применении Соединения 1 наблюдалось значительное снижение уровня воспалительных и метаболических маркеров. В этом исследовании для оценки метаболического контроля использовался гликированный альбумин, а не HbA1c, поскольку изменение гликированного альбумина происходит раньше, чем в случае с HbA1c (120 дней), и это было лучшим маркером гликемического контроля в данном 61-дневном исследовании. Наблюдалось снижение уровня HbA1c на 0,5% параллельно с более выраженным снижением уровня гликированного альбумина, которое было статистически значимым. Преимущественная потеря жира и улучшение гликемического контроля у субъектов с повышенным уровнем HbA1c представляют интерес, поскольку более длительная терапия потенциально может улучшить состояние обмена веществ и воспалительного статуса у людей с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ сохранения массы скелетных мышц при снижении массы тела у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества 5-[(2,4-динитрофенокси)метил]-1-метил-2-нитро-1H-имидазола или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что снижение массы тела связано со снижением содержания жира.
3. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный субъект страдает от ожирения, избыточного содержания жира в теле, диабета, высокого кровяного давления (гипертензии), дислипидемии, гипертриглицеридемии, приобретённой липодистрофии, наследственной липодистрофии, частичной липодистрофии или метаболического синдрома.
4. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что субъект страдает от ожирения или избыточного содержания жира в теле.
5. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный субъект страдает от диабета.
6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что диабет представляет собой диабет 2-го типа (СД2).
7. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что субъект страдает от расстройств, выбранных из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).
8. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что субъект страдает от саркопении.

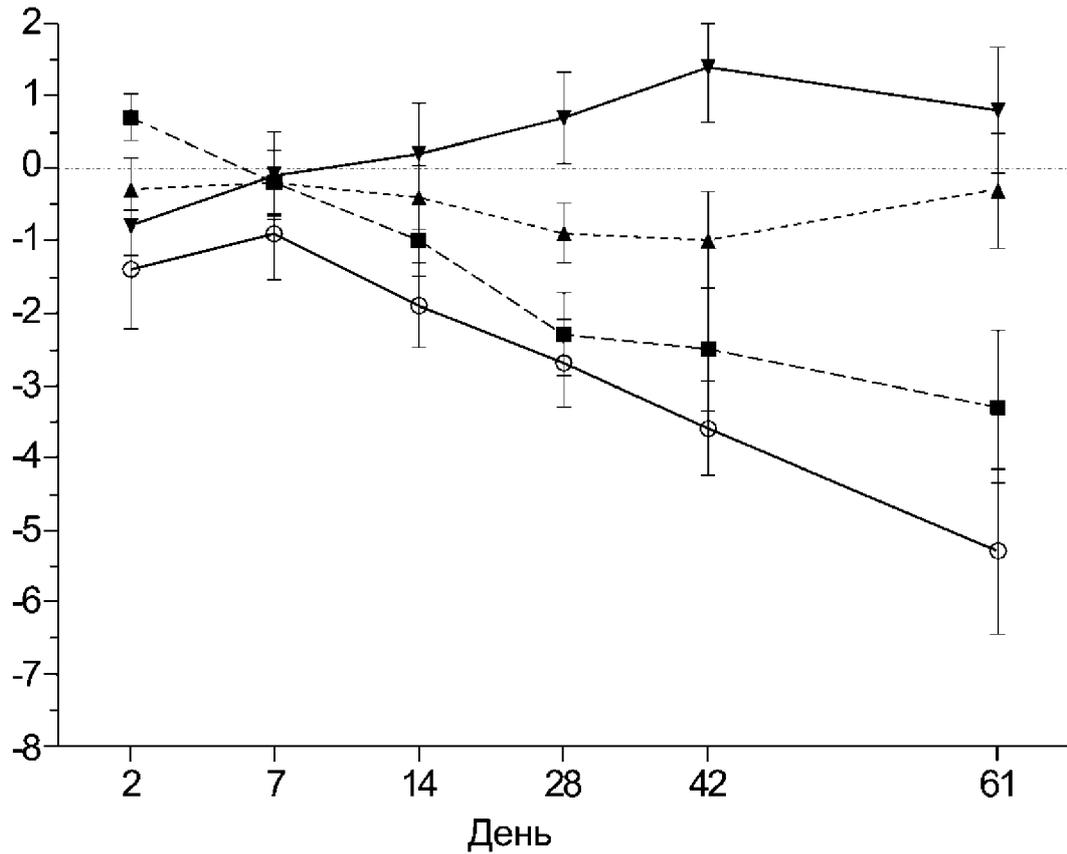
9. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что субъект страдает саркопеническим ожирением.
10. Способ по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанный субъект страдает от сниженной мышечной массы, потери мышечной массы, мышечной слабости, снижения мышечной силы, медленной скорости ходьбы или трудностей с выполнением нормальной повседневной деятельности.
11. Способ по п. 1 или п. 2, согласно которому способ замедляет прогрессирование ожирения, гипертонии или диабета.
12. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект имеет аномальный уровень HbA1c.
13. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что аномальный уровень HbA1c представляет собой повышенный уровень HbA1c.
14. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект имеет индекс массы тела более 28 кг/м^2 .
15. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет от приблизительно 30 мг до приблизительно 1400 мг в день, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг в день, от приблизительно 150 мг до приблизительно 600 мг в день, от 200 мг до 550 мг в день или от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг в день.
16. Способ по любому из предшествующих пунктов, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг или 600 мг в день.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 150 мг, 300 мг или 450 мг в день.
18. Способ по любому из предшествующих пунктов, где терапевтически эффективное количество составляет приблизительно 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг или 95 мг в день.
19. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что 5-[(2,4-динитрофенокси)метил]-1-метил-2-нитро-1H-имидазол вводят перорально один раз в день.
20. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что субъект испытывает снижение содержания жира более чем на 5%, 10%, 20%, 30% или 40%.
21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что у субъекта с повышенным уровнем HbA1c наблюдается снижение содержания жира приблизительно на 40%.
22. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается по меньшей мере один из перечисленных показателей:
- i) снижение уровня липидов по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 30%;
 - ii) снижение уровня кровяного давления по меньшей мере на 5 мм рт. ст. (666,6 Па); и/или
 - iii) снижение содержания жира в печени по меньшей мере на 50%.
23. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта наблюдается по меньшей мере один из перечисленных показателей:
- i) снижение уровня липидов по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 30%;
 - ii) снижение уровня кровяного давления по меньшей мере на 5 мм рт. ст. (666,6 Па); и/или
 - iii) снижение содержания жира в печени по меньшей мере на 30%.



ФИГ. 1

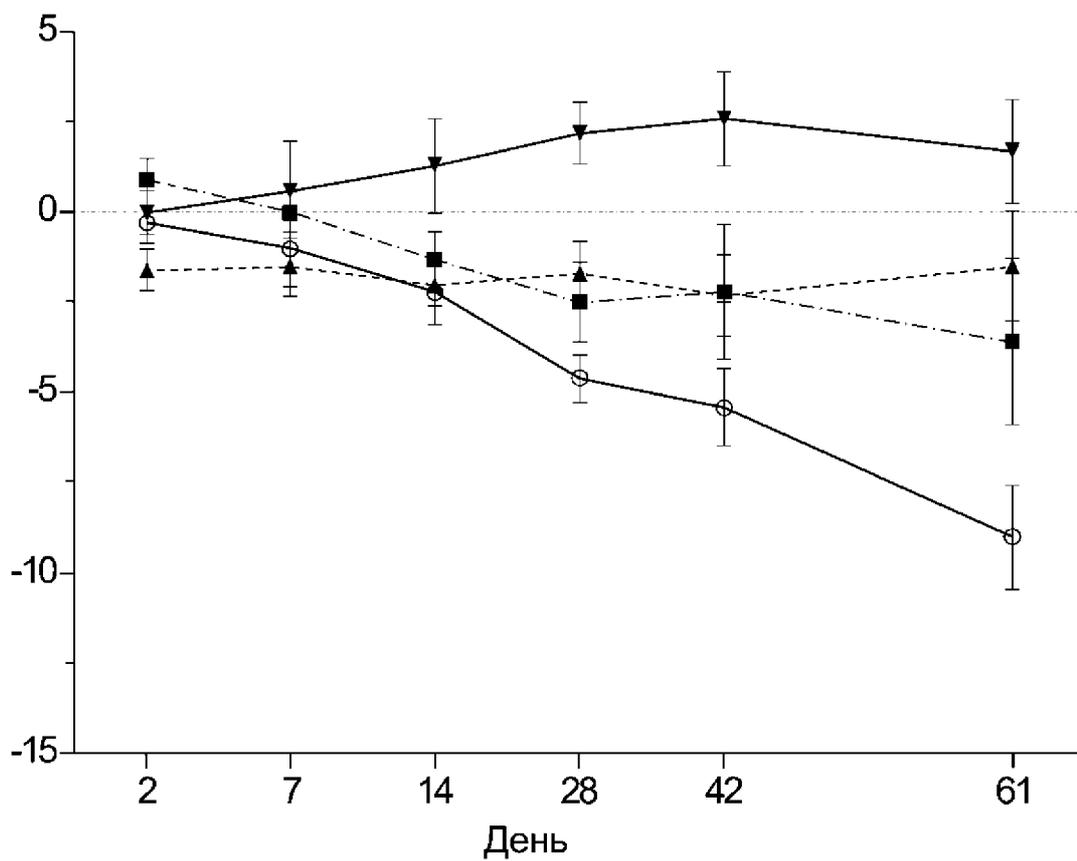
Среднее Значение (SEM) Изменения по сравнению с Исходным
Уровнем в Параметре InBody - Жировой Массе Тела (фунты)



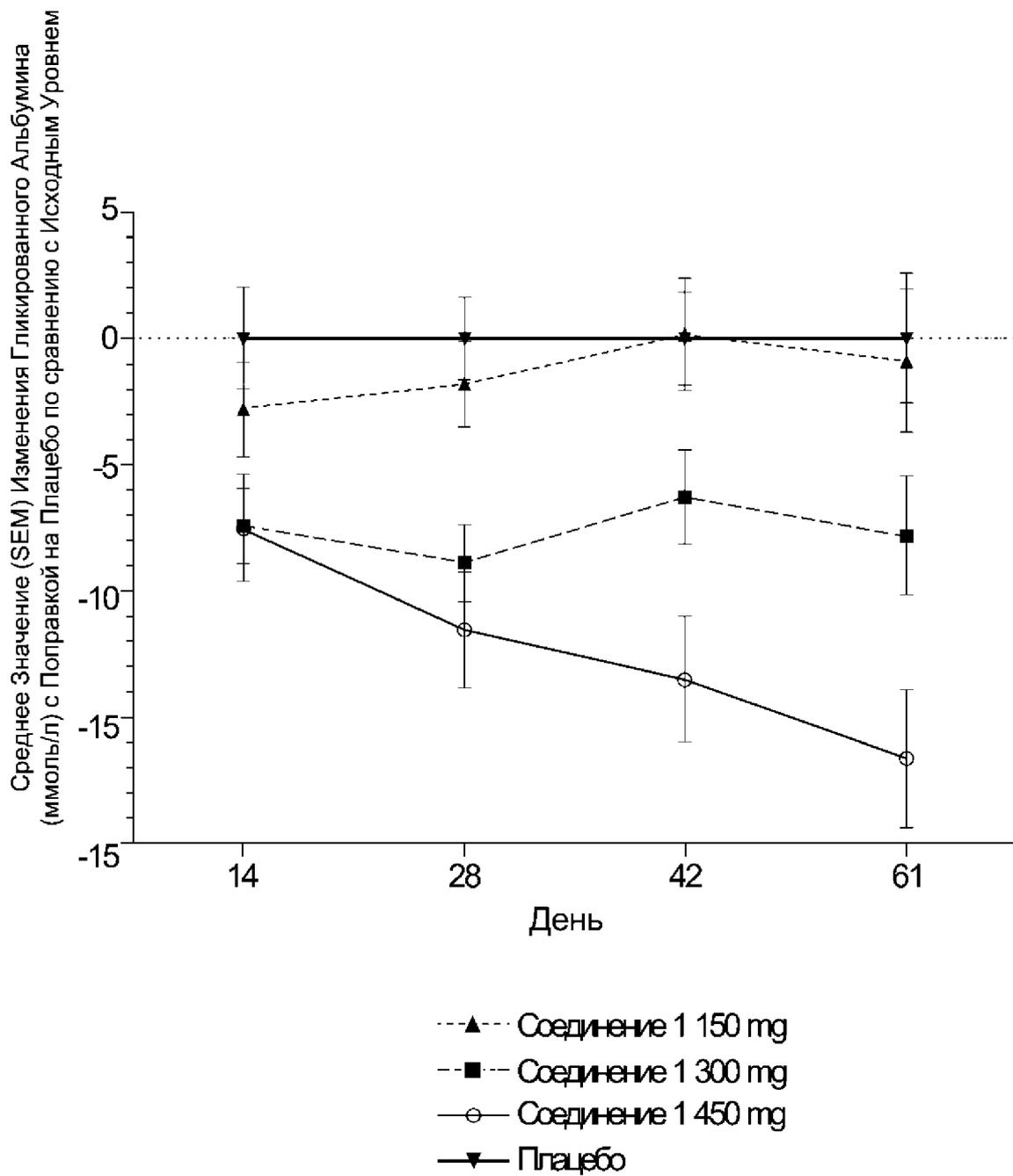
- ▲--- Соединение 1 150 mg
- Соединение 1 300 mg
- Соединение 1 450 mg
- ▼--- Пляцебо

ФИГ. 2

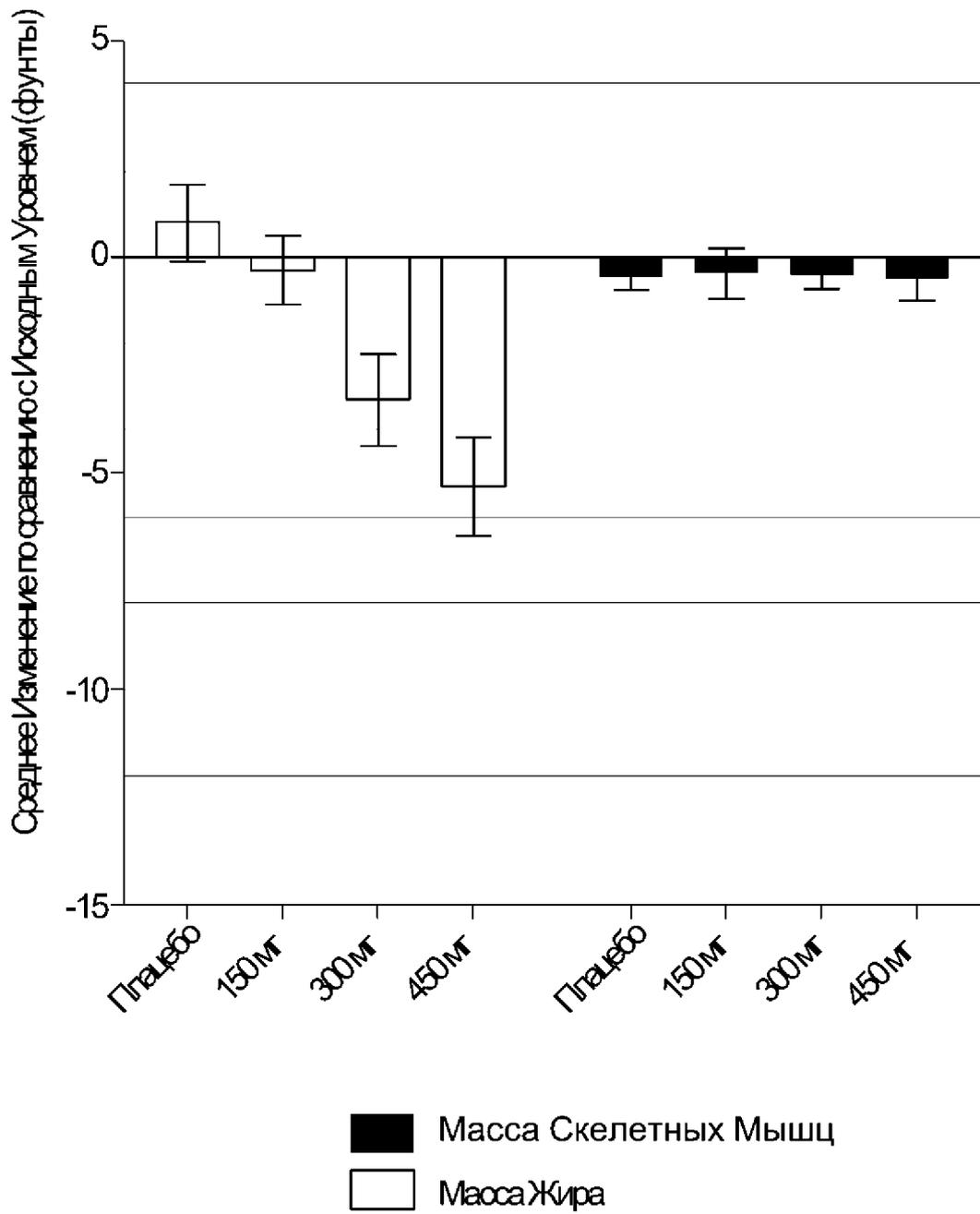
Среднее Значение (SEM) Изменения по сравнению с Исходным Уровнем в Параметре InBody - Жировой Массе Тела (фунты)



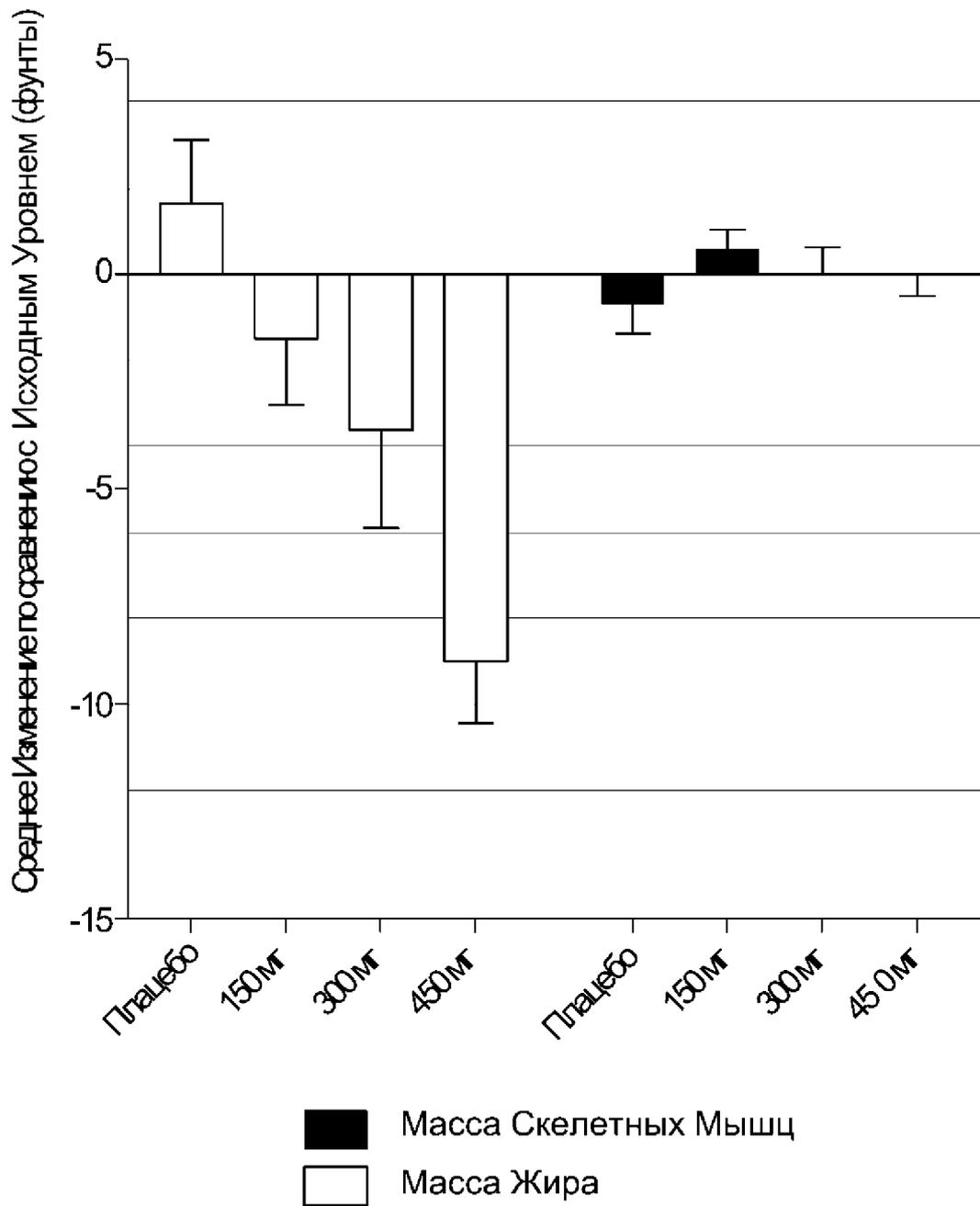
ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6