

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202492182 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.01

(51) Int. Cl. A61K 31/415 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.02.24

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СУБЪЕКТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ, ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ И/ИЛИ НАРУШЕНИЕМ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

(31) 63/268,460

(72) Изобретатель:
Крейтер Гленн, Равенелль Франсуа,
Харви Майкл (СА)

(32) 2022.02.24

(33) US

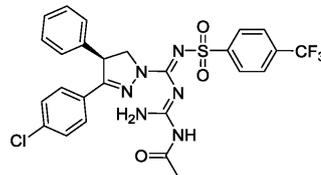
(86) PCT/CA2023/050236

(87) WO 2023/159317 2023.08.31

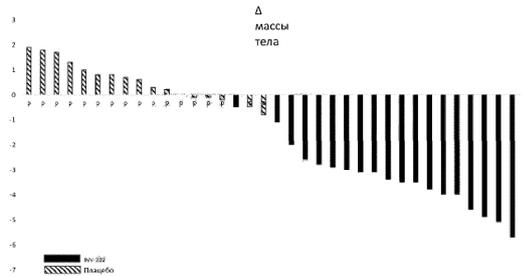
(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(71) Заявитель:
НОВО НОРДИСК А/С (DK)

(57) Настоящее описание относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения популяции пациентов с абдоминальным ожирением, гипертриглицеридемией и нарушением уровня глюкозы.



(I)



202492182

A1

A1

202492182

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СУБЪЕКТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ, ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ И/ИЛИ НАРУШЕНИЕМ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Общеизвестно, что активация каннабиноидного рецептора CB₁ повышает аппетит, усиливает биосинтез и запасание липидов, ингибирует действия инсулина и лептина и способствует воспалению и фиброзу. Таким образом, исследование было сосредоточено на разработке ингибиторов рецептора CB₁ для потенциального лечения ожирения и связанного с ним метаболического нарушения, называемого метаболическим синдромом. Было показано, что римонабант является эффективным для лечения метаболического синдрома, но вызывает нейропсихиатрические (т.е. связанные с ЦНС) побочные эффекты, что обусловило его вывод с рынка.

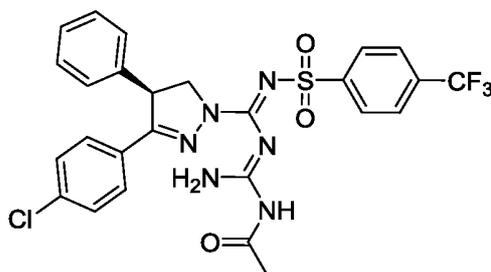
Соединения, предпочтительно нацеливающиеся на рецептор CB₁ в периферических тканях (например, жировой ткани, печени, мышце, легком, почке, макрофагах, бета-клетках поджелудочной железы и желудочно-кишечном тракте), описаны в Джорджем Куносом (George Kunos) с соавторами в патенте США №9765031.

Одно из соединений представляет собой N-{{(S)-{{3-(4-хлорфенил)-4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил}}[4-(трифторметил)бензолсульфонамидо]метилен}-амино]метанимидоил}ацетамид, также называемый INV-202.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к применениям и способам для лечения популяции пациентов, страдающих от абдоминального ожирения. Неожиданно было обнаружено, что ежедневное пероральное введение соединения формулы I популяции пациентов, страдающих от абдоминального ожирения, гипертриглицеридемии и нарушения уровня глюкозы, приводило к заметному снижению массы тела в сочетании со значительным снижением уровня триглицеридов, при этом пациенты не отмечали неспецифические суицидальные мысли во время лечения. Статистически значимое снижение массы тела отмечали уже после 8 дней лечения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

5 для снижения массы тела и уровня триглицеридов у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение

10 периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для снижения массы тела, уровня триглицеридов и ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения,

15 характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

20 В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для применения для снижения массы тела и уровня триглицеридов у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение

отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для применения для снижения массы тела, уровня триглицеридов и ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к способу снижения массы тела и уровня триглицеридов у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, причем указанный способ включает пероральное введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к способу снижения массы тела, уровня триглицеридов и ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, причем указанный способ включает пероральное введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

В некоторых вариантах реализации изобретение относится к способу снижения субъективных ощущений аппетита у субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанный способ включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, причем указанное снижение отмечают относительно
5 исходного уровня.

В некоторых вариантах реализации снижение субъективных ощущений аппетита определяют при помощи Опросника для оценки аппетита и режима питания.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта-человека и характеризуется одним или более из следующего:

10 окружность талии ≥ 88 см для субъектов-женщин или ≥ 102 см для субъектов-мужчин;

 уровень триглицеридов натощак (например, $>1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин); и/или

15 нарушение толерантности к глюкозе (например, результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю >140 мг/дл или показателю >200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту.

20 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

25 В некоторых вариантах реализации соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе примерно 25 мг.

В некоторых вариантах реализации пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку, капсулу, леденец, пастилку или гранулу.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения в стандартной лекарственной форме.

- 5 В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция получена в виде пероральной суспензии.

В некоторых вариантах реализации у субъекта не отмечаются значительные изменения билирубина, АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

- 10 В некоторых вариантах реализации у субъекта отмечается снижение массы тела относительно исходного уровня, составляющее от примерно 0,1 до примерно 7%, от примерно 1 до примерно 6%, от примерно 2 до примерно 5%, от примерно 3 до примерно 5%, примерно 4%, примерно 3,5%, примерно 3% или примерно 2,5%, примерно 2%, примерно 1%, примерно 0,5%, примерно 0,1%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

- 15 В некоторых вариантах реализации у субъекта отмечается снижение уровня триглицеридов относительно исходного уровня, составляющее от примерно 1 до примерно 10%, от примерно 2 до примерно 9%, от примерно 3 до примерно 8%, примерно 8%, примерно 7%, примерно 6% или примерно 5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

В некоторых вариантах реализации у субъекта отмечается изменение уровня лептина относительно исходного уровня, составляющее от примерно 10% до примерно 20%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 16%, примерно 17%, примерно 18%, примерно 19% или примерно 20%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

В некоторых вариантах реализации у субъекта отмечается снижение уровня ЛПНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Согласно другому аспекту предложено применение соединения формулы I, такого как
5 описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе, для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из ожирения (тип I или II), неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени (фактор риска инсулинорезистентности), сопутствующей ожирению патологии, сопутствующей диабету патологии, синдрома Прадера-Вилли (PWS),
10 ожирения с дефицитом проопиомеланокортина (ПОМК), ожирения с дефицитом LepR, ожирения с гетерозиготным дефицитом ПОМК, эпигенетических нарушений ПОМК, синдрома Барде-Бидля, синдрома Альстрема, дислипидемии, провоцирующей артериосклеротическое заболевание сердца, диабетической нефропатии, фиброза и фиброзирующих заболеваний, таких как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и
15 легочный фиброз с синдромом Германски-Пудлака (HPS-PF), подагры, первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ).

Согласно другому аспекту предложено применение соединения формулы I, такого как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе, для получения лекарственного средства для лечения
20 заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из ожирения (тип I или II), неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени (фактор риска инсулинорезистентности), сопутствующей ожирению патологии, сопутствующей диабету патологии, синдрома Прадера-Вилли (PWS), ожирения с дефицитом проопиомеланокортина (ПОМК), ожирения с дефицитом LepR, ожирения с
25 гетерозиготным дефицитом ПОМК, эпигенетических нарушений ПОМК, синдрома Барде-Бидля, синдрома Альстрема, дислипидемии, провоцирующей артериосклеротическое заболевание сердца, диабетической нефропатии, фиброза и фиброзирующих заболеваний, таких как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и легочный фиброз с синдромом Германски-Пудлака (HPS-PF), и подагры.

Согласно другому аспекту предложен способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из ожирения, диабета (тип I или II), неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени (фактор риска инсулинорезистентности), сопутствующей ожирению патологии, сопутствующей диабету патологии, синдрома Прадера-Вилли (PWS), ожирения с дефицитом проопиомеланокортина (ПОМК), ожирения с дефицитом LepR, ожирения с гетерозиготным дефицитом ПОМК, эпигенетических нарушений ПОМК, синдрома Барде-Бидля, синдрома Альстрема, дислипидемии, провоцирующей артериосклеротическое заболевание сердца, диабетической нефропатии, фиброза и фиброзирующих заболеваний, таких как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и легочный фиброз с синдромом Германски-Пудлака (HPS-PF), и подагры, включающий введение соединения формулы I, такого как определено в настоящем документе, или фармацевтической композиции, такой как определено в настоящем документе, субъекту нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах реализации сопутствующая ожирению патология выбрана из метаболического синдрома, деменции, заболевания сердца, гипертензии, заболевания желчного пузыря, желудочно-кишечных нарушений, нерегулярности менструации, дегенеративного артрита, венозной трофической язвы, синдрома гиповентиляции легких, апноэ во сне, храпа, ишемической болезни сердца, атеросклеротического заболевания, псевдоопухоли головного мозга, остеоартроза, высокого уровня холестерина и увеличения частоты возникновения злокачественных новообразований печени, яичников, шейки матки, матки, молочных желез, предстательной железы или желчного пузыря.

В некоторых вариантах реализации сопутствующая диабету (например, типа I) патология выбрана из диабетической нефропатии, хронического заболевания почек, диабетической ретинопатии и периферической и вегетативной нейропатии.

В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение выбрано из диабета (типа 1 или 2), ожирения и неалкогольной жировой болезни печени (например, неалкогольного стеатогепатита).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фигуре 1** показана разница в массе тела (кг) между INV-202 (жирные столбцы) и плацебо (заштрихованные столбцы).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

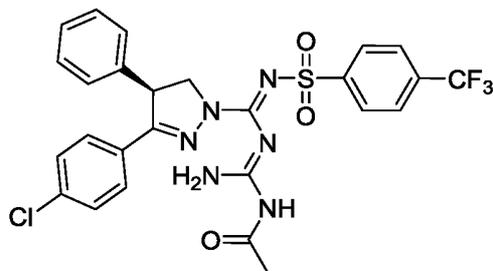
5 Определения

Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения. Следует отметить, что формы единственного числа (соотв. англ. артиклям «a», «an» и «the») также включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует
10 иное. Так, например, ссылка на композицию, содержащую «соединение», также предполагает смесь двух или более соединений. Также следует отметить, что термин «или», в общем случае, используется в значении, включающем «и/или», если в контексте явно не указано иное. Кроме того, если термины «включающий», «включает», «имеющий», «имеет», «характеризуется» или их варианты используются в подробном
15 описании и/или в формуле изобретения, то предполагается, что указанные термины являются включающими так же, как и термин «содержащий».

Термин «примерно» или «приблизительно» означает в пределах допустимого диапазона погрешности для конкретного значения, определенного специалистом в данной области техники, который будет отчасти зависеть от того, как измеряется или определяется
20 значение, т.е. от ограничений измерительной системы. Например, «примерно» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. В качестве альтернативы, «примерно» может обозначать диапазон до 20%, предпочтительно до 10%, более предпочтительно до 5% и более предпочтительно до 1% от заданного значения. В качестве альтернативы, в
25 частности в отношении биологических систем или процессов, указанный термин может означать в пределах порядка величины, предпочтительно в пределах 5 раз и более предпочтительно в пределах 2 раз от значения. Если конкретные значения описаны в

заявке и формуле изобретения и если не указано иное, то следует предположить, что термин «примерно» означает в пределах допустимого диапазона погрешности для конкретного значения.

В настоящем описании предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

Также подразумевается, что структура, изображенная для соединения формулы I, включает все таутомерные формы соединения формулы I. Также подразумевается, что структуры, изображенные в настоящем документе, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуру соединения формулы I, за исключением того, что в них атом водорода заменен на дейтерий или тритий, или атом углерода заменен на углерод, обогащенный ^{13}C или ^{14}C , включены в объем настоящего описания.

Соединение формулы (I) также называют INV-202.

Составы, способы и применения

В настоящем документе термин «эффективное количество» обозначает количество лекарственного средства или фармацевтического агента, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ в ткани, системе, организме животного или человека, который подразумевается, например, исследователем или врачом. Кроме того, термин «терапевтически эффективное количество» обозначает любое количество, которое по сравнению с соответствующим субъектом, который не получил указанное количество, приводит к улучшению лечения, излечению, предотвращению или

облегчению заболевания, нарушения или побочного эффекта или к снижению скорости прогрессирования заболевания или нарушения. В объем термина также включены количества, эффективные для улучшения нормальной физиологической функции.

В настоящем документе термины «снизить», «снижение», «улучшить», «улучшение», «способ лечения», «лечить» и «лечение» относятся к обращению вспять, облегчению, задержке начала или подавлению прогрессирования заболевания или нарушения или одного или более их симптомов, таких как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации лечение можно проводить после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение можно проводить при отсутствии 5 симптомов. Например, лечение можно проводить восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предотвращения или задержки их рецидива.

15 Термин «пациент» или «субъект» в настоящем документе относится к млекопитающему. Субъект, таким образом, относится, например, к собакам, кошкам, лошадям, коровам, свиньям, морским свинкам и т.д. Предпочтительно, субъект представляет собой человека. Если субъект представляет собой человека, то субъект может представлять собой как пациента, так и здорового человека. Согласно одному из аспектов субъект 20 представляет собой субъекта-человека, страдающего от метаболического синдрома. Согласно одному из аспектов субъект представляет собой субъекта-человека, страдающего от абдоминального ожирения.

Термин «метаболический синдром» в настоящем документе относится к субъекту, страдающему от гипертриглицеридемии, абдоминального ожирения и нарушения 25 толерантности к глюкозе.

Термин «нарушение толерантности к глюкозе» в настоящем документе относится к нарушению толерантности к глюкозе, определенному при помощи перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) после 75 г глюкозной нагрузки по 2-часовому

показателю >140 мг/дл или показателю >200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню $\text{HbA1C} \geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$.

5 Термин «исходный уровень» в настоящем документе относится к значению до начала лечения субъекта соединением формулы (I). В некоторых случаях значение на исходном уровне также может представлять собой нормальное значение для сопоставимой эталонной группы.

Термин «липидный профиль плазмы» в настоящем документе относится к уровням общего холестерина, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), липопротеина низкой плотности (ЛПНП), липопротеина очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов.

10 Термин «субъективные ощущения аппетита» в настоящем документе относится к показателю, определенному при помощи Опросника для оценки аппетита и режима питания, такому как показано в настоящем документе, до, во время и после лечения.

В настоящем описании предложен способ лечения нарушения (такого как описано в настоящем документе) у субъекта, включающий введение субъекту, у которого выявлена
15 необходимость указанного введения, соединения формулы I. Выявление пациентов, которые нуждаются в лечении нарушений, описанных выше, входит в рамки компетенций и знаний специалиста в данной области техники. Некоторые из способов выявления пациентов, которые подвержены риску развития вышеуказанных нарушений, которых можно лечить рассматриваемым способом, известны в области медицины,
20 включая семейный анамнез, а также наличие факторов риска, связанных с развитием данного болезненного состояния у рассматриваемого пациента. Лечащий врач, имеющий опыт в данной области техники, сможет без труда выявить указанных пациентов-кандидатов при помощи, например, клинических тестов, медицинского осмотра, медицинского/семейного анамнеза и генетического определения.

25 Способ оценки эффективности лечения у субъекта включает определение симптомов нарушения до лечения способами, хорошо известными в данной области техники, и последующее введение терапевтически эффективного количества соединения согласно

настоящему описанию субъекту. По прошествии надлежащего периода времени после введения соединения (например, 1 недели, 2 недель, одного месяца, шести месяцев) симптомы нарушения определяют снова. Модуляция (например, уменьшение) симптомов и/или биомаркера нарушения указывает на эффективность лечения.

5 Симптомы и/или биомаркер нарушения можно определять периодически на протяжении всего лечения. Например, симптомы и/или биомаркер нарушения можно проверять раз в несколько дней, недель или месяцев для оценки дальнейшей эффективности лечения. Уменьшение симптомов и/или биомаркеров нарушения указывает на то, что лечение является эффективным.

10 В некоторых вариантах реализации соединения формулы I предназначены для введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере от 8 дней до 35 дней, по меньшей мере 8 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 22 дней, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 29 дней или по меньшей мере 35 дней.

15 В некоторых вариантах реализации соединения формулы I предназначены для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере от 8 дней до 35 дней, по меньшей мере 8 дней, по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 22 дней, по меньшей мере 28 дней, по меньшей мере 29 дней или по меньшей мере 35 дней.

20 Композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить перорально, парентерально, посредством ингаляционного распыления, местно, ректально, интраназально, трансбуккально, внутривлагалищно или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный» в настоящем документе включает способы подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, интрасиновиальной, внутригрудинной, интратекальной, внутрипеченочной, внутриочаговой и
25 интракраниальной инъекции или инфузии.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются указанными далее, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных

соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, например, например, воду или другие растворители, агенты, повышающие растворимость, и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции также могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические добавки и ароматизаторы.

Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть получены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых сред-носителей и растворителей, которые можно применять, входят вода, раствор Рингера, USP, и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой задачи можно применять любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

Для продления эффекта предложенного соединения может быть желательным замедление всасывания соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно добиваться благодаря применению жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. В этом случае скорость всасывания соединения зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы, замедленное всасывание парентерально вводимой формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляной среде-носителе. Инъекционные формы депо получают, формируя матрицы с соединением, микроинкапсулированным в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликоolid. В зависимости от отношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения.

Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные составы депо также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или внутривлагалищного введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены смешением соединений согласно настоящему описанию с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В указанных твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или объемобразующими агентами, такими

как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза, и аравийская камедь, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, 5 карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, e) агентами, препятствующими растворению, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая 10 глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты. Согласно одному из аспектов соединение формулы I включают в состав твердой дисперсии, как описано в WO2021189141A1.

15 Твердые композиции схожей формы также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.д. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, леденцов, капсул, пастилок, пилюль и гранул могут быть получены с использованием 20 покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать замутнители, а также могут иметь такой состав, который обеспечивает высвобождение активного(-ых) ингредиента(-ов) только, или предпочтительно, в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным 25 образом. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции схожей формы также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.д.

Предложенные соединения также могут присутствовать в микроинкапсулированной форме совместно с одним или более вспомогательными веществами, как указано выше. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, леденцов, капсул, пастилок, пилюль и гранул могут быть получены с использованием покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимые покрытия, покрытия с контролируемым высвобождением и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. В указанных твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Указанные лекарственные формы могут также содержать, в соответствии с привычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие технологические добавки для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать замутнители, а также могут иметь такой состав, который обеспечивает высвобождение активного(-ых) ингредиента(-ов) только, или предпочтительно, в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения согласно настоящему описанию включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, распыляемые составы, ингаляционные средства или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются в рамках объема настоящего описания. Кроме того, в описании предполагается применение чрескожных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Указанные лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно применять усилители всасывания. Указанную

скорость можно контролировать либо путем обеспечения мембраны для контроля скорости, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

5 Фармацевтически приемлемые композиции, предложенные в настоящем документе, также можно вводить в виде интраназального аэрозоля или путем ингаляции. Указанные композиции получают в соответствии со способами, хорошо известными в области получения фармацевтических составов, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей всасывания для повышения биодоступности, фторуглеродов
10 и/или других традиционных агентов, повышающих растворимость, или диспергирующих агентов.

Фармацевтически приемлемые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть получены с возможностью перорального введения. Указанные составы можно вводить с пищей или отдельно от нее. В некоторых вариантах реализации
15 фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят отдельно от еды. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

Фармацевтически приемлемые композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть получены с возможностью перорального введения. Указанные составы
20 можно вводить с пищей или отдельно от нее. Композиции получают в виде стандартных лекарственных форм для простоты введения и однородности дозировок. Выражение «стандартная лекарственная форма» в настоящем документе относится к физически дискретной единице агента, подходящей для пациента, которого лечат. Тем не менее, следует понимать, что общий уровень дневного потребления композиций согласно
25 настоящему изобретению будет определяться лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского суждения.

Количество соединения формулы I, которое может быть включено в одну лекарственную форму, может варьироваться в зависимости от пациента, которого лечат (например,

ребенка по сравнению со взрослым и т.д.). Режимы лечения могут включать введение пациенту общего количества от примерно 10 мг до примерно 200 мг, от 25 мг до 150 мг, от 25 мг до 125 мг, от 25 мг до 100 мг, от 25 мг до 75 мг, от 25 мг до 50 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг соединения согласно настоящему описанию в день в виде
5 однократной дозы или нескольких разделенных доз.

Следует понимать, что общая дневная доза соединения формулы I будет определяться лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского суждения. Например, конкретная(-ый) дозировка или режим лечения для любого конкретного пациента может зависеть от ряда факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол,
10 рацион, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, мнение лечащего врача и тяжесть симптомов, связанных с заболеванием или нарушением.

В зависимости от заболевания или нарушения, которое лечат, дополнительные терапевтические агенты могут также присутствовать в композициях согласно
15 настоящему изобретению или могут быть введены совместно с ней по отдельности. Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов, которые можно применять в комбинации с соединением формулы I, включают противодиабетические агенты, агенты, снижающие уровень холестерина, противовоспалительные агенты, противомикробные агенты, ингибиторы матриксной металлопротеиназы, ингибиторы
20 липоксигеназы, антагонисты цитокинов, иммунодепрессанты, противораковые агенты, противовирусные агенты, цитокины, факторы роста, иммуномодуляторы, простагландины или соединение, препятствующее гиперпролиферации в сосудах. Лечение также может быть дополнено другими видами лечения или вмешательствами, такими как хирургия, лучевая терапия (например, гамма-облучение, лучевая терапия с
25 использованием пучка нейтронов, лучевая терапия с использованием пучка электронов, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы), модификатор биологического ответа (например, интерферон, интерлейкин, фактор некроза опухоли (ФНО)) и агенты, применяемые для ослабления нежелательного эффекта предложенного соединения или вводимого совместно ингредиента.

Упоминание варианта реализации для какой-либо переменной в настоящем документе включает указанный вариант реализации в виде какого-либо отдельного варианта реализации или комбинации с любыми другими вариантами реализации или их частями.

Упоминание варианта реализации в настоящем документе включает указанный вариант реализации в виде какого-либо отдельного варианта реализации или комбинации с любыми другими вариантами реализации или их частями.

В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество соединения, такого как определено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить пациенту отдельно или в смеси с фармацевтически приемлемым носителем.

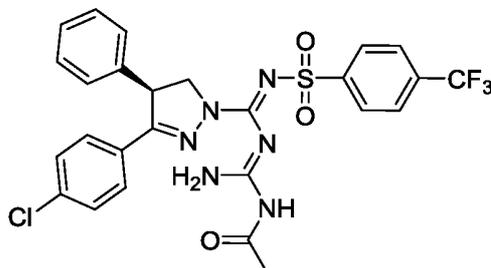
Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среда-носитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или среде-носителю, который(-ая) не нарушает фармакологическую активность соединения, совместно с которым его(ее) включают в состав. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или среды-носители, которые можно применять в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются указанными далее, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитина, сывороточные белки, такой как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блоксополимеры на основе полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

Термин «фармацевтически приемлемое производное» обозначает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно настоящему описанию, которая при введении потребителю может обеспечивать, как

напрямую, так и опосредованно, соединение согласно настоящему описанию или его метаболит или остаток, обладающий активностью ингибирования.

ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ

Вариант реализации 1. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



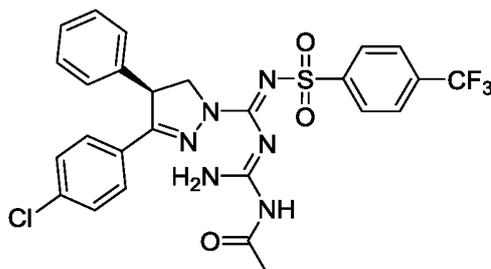
(I)

5

для снижения массы тела и уровня триглицеридов у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

10

Вариант реализации 2. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

15

для снижения массы тела, уровня триглицеридов и ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у

субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

5 **Вариант реализации 3.** Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанный субъект характеризуется одним или более из следующего:

a. уровень триглицеридов натощак $> 1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин; и/или

10 b. результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю > 140 мг/дл или показателю > 200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$.

15 **Вариант реализации 4.** Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у субъекта не отмечаются значительные изменения билирубина, АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

20 **Вариант реализации 5.** Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение массы тела относительно исходного уровня, составляющее от примерно 0,1 до примерно 7%, от примерно 1 до примерно 6%, от примерно 2 до примерно 5%, от примерно 3 до примерно 5%, примерно 4%, примерно 3,5%, примерно 3% или примерно 2,5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

25 **Вариант реализации 6.** Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня триглицеридов относительно исходного уровня, составляющее от примерно 1 до примерно 10%, от примерно 2 до примерно 9%, от примерно 3

до примерно 8%, примерно 8%, примерно 7%, примерно 6% или примерно 5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Вариант реализации 7. Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается изменение уровня лептина на величину от примерно 10% до примерно 20% по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Вариант реализации 8. Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Вариант реализации 9. Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПОНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,03 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Вариант реализации 10. Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня общего холестерина относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

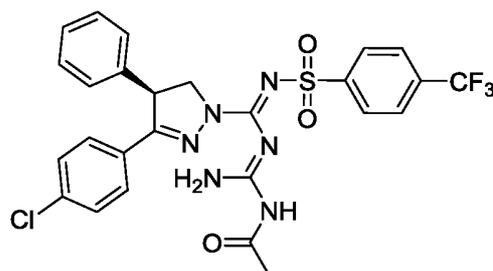
Вариант реализации 11. Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта не отмечаются значительные изменения субъективных ощущений аппетита во время лечения при определении при помощи опросника для оценки аппетита и режима питания.

Вариант реализации 12. Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

5 **Вариант реализации 13.** Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

10 **Вариант реализации 14.** Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе примерно 25 мг.

Вариант реализации 15. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:

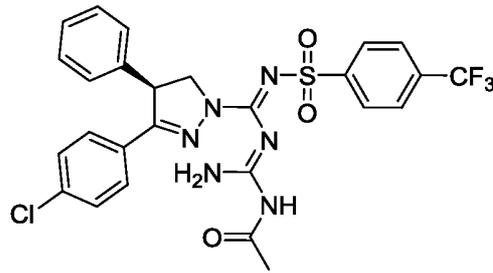


(I)

15

20 для применения для снижения массы тела и уровня триглицеридов у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

Вариант реализации 16. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

5 для применения для снижения массы тела, уровня триглицеридов и ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I
10 предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

Вариант реализации 17. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанный субъект характеризуется одним или более из следующего:

- 15 i. уровень триглицеридов натощак $> 1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин;
и/или
- ii. результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю > 140 мг/дл или показателю > 200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или
20 по уровню HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$.

Вариант реализации 18. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у субъекта не

отмечаются значительные изменения билирубина, АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Вариант реализации 19. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение массы тела относительно исходного уровня, составляющее от примерно 0,1 до примерно 7%, от примерно 1 до примерно 6%, от примерно 2 до примерно 5%, от примерно 3 до примерно 5%, примерно 4%, примерно 3,5%, примерно 3% или примерно 2,5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Вариант реализации 20. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня триглицеридов относительно исходного уровня, составляющее от примерно 1 до примерно 10%, от примерно 2 до примерно 9%, от примерно 3 до примерно 8%, примерно 8%, примерно 7%, примерно 6% или примерно 5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Вариант реализации 21. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается изменение уровня лептина на величину от примерно 10% до примерно 20% по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Вариант реализации 22. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

Вариант реализации 23. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПОНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,03 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

5

Вариант реализации 24. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня общего холестерина относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

10

Вариант реализации 25. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

15

Вариант реализации 26. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

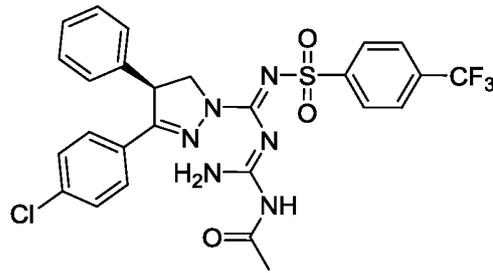
20

Вариант реализации 27. Соединение для применения согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе примерно 25 мг.

25

Вариант реализации 28. Способ снижения массы тела и уровня триглицеридов у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с

исходным уровнем до лечения, причем указанный способ включает пероральное введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:

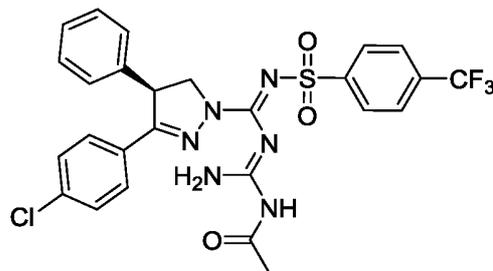


(I)

5 субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

Вариант реализации 29. Способ снижения массы тела, уровня триглицеридов и ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося

10 окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, причем указанный способ включает пероральное введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

15

субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

Вариант реализации 30. Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что указанный субъект характеризуется одним или более из следующего:

- i. уровень триглицеридов натощак $>1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин;
и/или
- ii. результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю >140 мг/дл или показателю >200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$.

5

Вариант реализации 31. Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что у субъекта не отмечаются значительные изменения билирубина, АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

10

Вариант реализации 32. Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение массы тела относительно исходного уровня, составляющее от примерно 0,1 до примерно 7%, от примерно 1 до примерно 6%, от примерно 2 до примерно 5%, от примерно 3 до примерно 5%, примерно 4%, примерно 3,5%, примерно 3% или примерно 2,5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

15

Вариант реализации 33. Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня триглицеридов относительно исходного уровня, составляющее от примерно 1 до примерно 10%, от примерно 2 до примерно 9%, от примерно 3 до примерно 8%, примерно 8%, примерно 7%, примерно 6% или примерно 5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

20

25

Вариант реализации 34. Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается изменение

уровня лептина на величину от примерно 10% до примерно 20% по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

5 **Вариант реализации 35.** Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

10 **Вариант реализации 36.** Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПОНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,03 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

15 **Вариант реализации 37.** Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня общего холестерина относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

20 **Вариант реализации 38.** Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

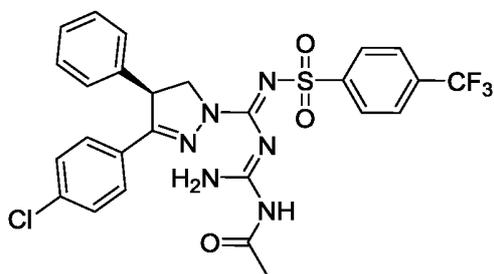
Вариант реализации 39. Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

25 **Вариант реализации 40.** Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I

предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе примерно 25 мг.

Вариант реализации 41. Соединение для применения, применение или способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе менее 25 мг.

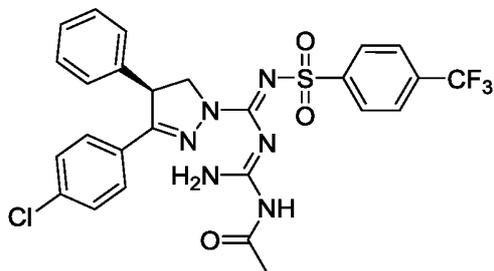
Вариант реализации 42. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



10 (I)

для облегчения или ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта, при этом указанное облегчение или ослабление отмечается по сравнению с исходным уровнем.

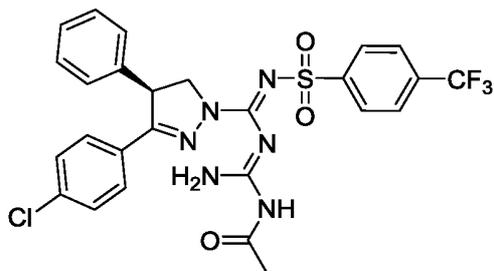
Вариант реализации 43. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

для улучшения липидного профиля плазмы по сравнению с исходным уровнем (например, уровня общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и/или триглицеридов) у субъекта, при этом указанное улучшение отмечается по сравнению с исходным уровнем.

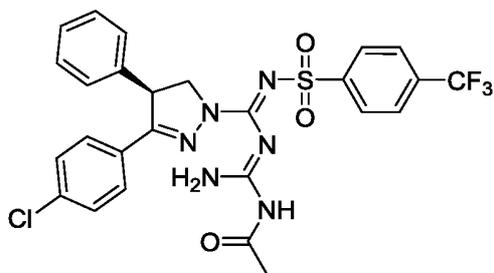
- 5 **Вариант реализации 44.** Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

- 10 для снижения уровня ЛПНП, ЛПОНП и/или триглицеридов у субъекта, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем.

- Вариант реализации 45.** Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

- 15 для снижения субъективных ощущений аппетита у субъекта, страдающего от метаболического синдрома, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем.

Вариант реализации 46. Применение согласно варианту реализации 45, отличающееся тем, что указанное снижение субъективных ощущений аппетита определяют при помощи Опросника для оценки аппетита и режима питания.

5 **Вариант реализации 47.** Применение согласно любому из вариантов реализации 42-46, отличающееся тем, что указанный субъект представляет собой субъекта-человека и характеризуется одним или более из следующего:

окружность талии ≥ 88 см для субъектов-женщин или ≥ 102 см для субъектов-мужчин;

уровень триглицеридов натощак (например, $> 1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин);
и/или

10 нарушение толерантности к глюкозе (например, результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю > 140 мг/дл или показателю > 200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$).

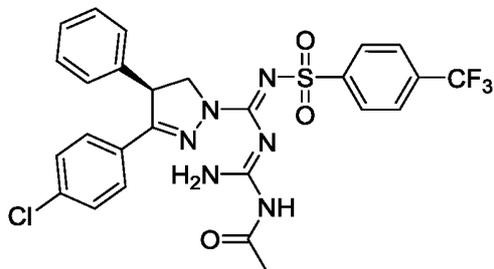
15 **Вариант реализации 48.** Применение согласно любому из вариантов реализации 42-47, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту.

Вариант реализации 49. Применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

20 **Вариант реализации 50.** Применение согласно любому из вариантов реализации 42-48, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

25 **Вариант реализации 51.** Применение согласно любому из вариантов реализации 42-49, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе примерно 25 мг.

Вариант реализации 52. Способ облегчения или ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека с нарушением толерантности к глюкозе, причем указанный способ включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



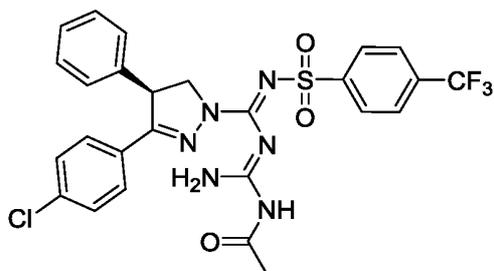
5

(I)

субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанное облегчение или ослабление отмечается по сравнению с исходным уровнем.

Вариант реализации 53. Способ улучшения липидного профиля плазмы (например, уровня общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и/или триглицеридов) у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:

10

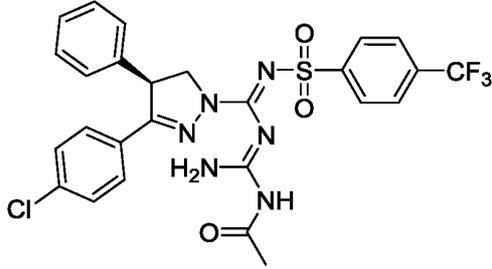


15

(I)

субъекту, при этом указанное улучшение отмечается по сравнению с исходным уровнем.

Вариант реализации 54. Способ снижения уровня ЛПНП, ЛПОНП и/или триглицеридов у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает пероральное введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



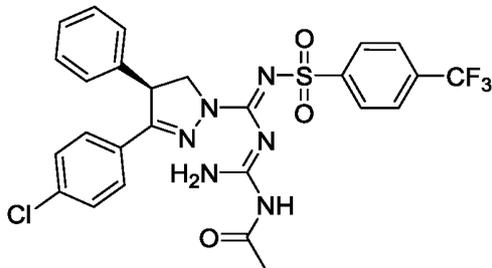
5

(I)

субъекту, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем.

Вариант реализации 55. Способ снижения субъективных ощущений аппетита у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:

10



(I)

субъекту, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем.

15

Вариант реализации 56. Способ согласно варианту реализации 55, отличающийся тем, что указанное снижение субъективных ощущений аппетита определяют при помощи Опросника для оценки аппетита и режима питания.

Вариант реализации 57. Способ согласно любому из вариантов реализации 52-56, отличающееся тем, что указанный субъект представляет собой субъекта-человека и характеризуется одним или более из следующего:

окружность талии ≥ 88 см для субъектов-женщин или ≥ 102 см для субъектов-мужчин;

5 уровень триглицеридов натощак (например, $> 1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин);
и/или

нарушение толерантности к глюкозе (например, результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю > 140 мг/дл или показателю > 200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$).

10

Вариант реализации 58. Способ согласно любому из вариантов реализации 52-57, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту.

Вариант реализации 59. Способ согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

15

Вариант реализации 60. Способ согласно любому из вариантов реализации 52-58, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.

Вариант реализации 61. Способ согласно любому из вариантов реализации 58-59, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе примерно 25 мг.

20

ЭКСПЕРИМЕНТЫ И ПРИМЕРЫ

Проводили исследование фазы 1b для изучения фармакокинетических и фармакодинамических эффектов INV-202 у субъектов с метаболическим синдромом, определяемым гипертриглицеридемией, абдоминальным ожирением и нарушением 5 толерантности к глюкозе, в течение 28 дней.

Результаты представлены в таблицах 1-5 и на фигуре 1.

Задачи

- Изучение PK INV-202 у субъектов с признаками метаболического синдрома в течение 28 дней.
- 10 • Изучение PD эффектов INV-202 посредством измерения метаболизма глюкозы и липидного профиля в течение 28 дней.
- Оценка безопасности и переносимости INV-202 в течение 28 дней.

Критерии оценки

Критерии оценки PK:

- 15 PK параметры INV-202 и его основного(-ых) метаболита(-ов).

Подробная информация приведена в разделе PK протокола, и дополнительная информация будет включена в SAP.

Критерии оценки PD:

- ППК уровня глюкозы в крови за 0-3 часа во время ПГТТ
- 20 • Изменение по сравнению с исходным уровнем для следующего:
 - Уровень инсулина в плазме
 - Уровень С-пептида

- Липидный профиль плазмы (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицериды)
 - Адипонектин и лептин
 - hs-CRP
 - Масса тела
- 5
- Окружность талии
 - Индекс по Опроснику для оценки аппетита и режима питания
 - Отношение альбумина к креатинину в моче

Критерии оценки безопасности:

- 10
- НЯ: Частота, тяжесть, время появления, продолжительность и связь с исследуемым лекарственным средством
 - СНЯ: Частота, тяжесть, время появления, продолжительность и связь с исследуемым лекарственным средством
 - Прекращение участия в исследовании по причине НЯ
 - Изменения клинических лабораторных параметров

15 **Дизайн исследования**

Исследование представляет собой одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 28-дневное исследование фазы 1В с введением повторяющихся доз.

- 20
- Исследование включает субъектов с признаками метаболического синдрома и нарушения толерантности к глюкозе, которых рандомизируют в отношении 1:1 для получения либо INV-202, либо плацебо. 20 субъектов будут получать 25 мг INV-202, и

20 субъектов будут получать соответствующее плацебо ежедневно 28 дней подряд, в общей сложности 40 субъектов.

Популяция исследования

Обоснование для популяции исследования

- 5 В данное исследование планируется отбирать субъектов с метаболическим синдромом, определяемым по гипертриглицеридемии, абдоминальному ожирению и нарушению толерантности к глюкозе.

10 Влияние INV-202 на массу тела и потребление пищи исследовали в модели DIO у мышей. После 10 дней введения было показано, что INV-202 зависящим от дозы образом снижал массу тела. Для INV-202 также отмечали снижение ППК глюкозы в тесте ПГТТ, наблюдали значительное влияние на снижение уровня С-пептида и уровня инсулина, а также значительное снижения уровня АЛТ и триглицеридов в печени после 28-дневного введения повторяющихся доз.

15 До настоящего времени исследования влияния препарата INV-202 на репродуктивность животных не проводили. Так как на данный момент риск для развивающегося плода после воздействия INV-202 не известен, в исследование планируется включать только мужчин и небеременных, не кормящих женщин. В качестве меры предосторожности для субъектов-женщин планируется проводить анализы на беременность в разное время в ходе исследования. Женщины детородного потенциала будут включены в исследование, 20 если они используют надлежащие методы контрацепции.

Кроме того, от субъектов-мужчин, не являющихся хирургически стерильными, которые вступают в половые отношения с нестерильными партнерами женского пола, потребуются использование эффективных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 90 дней после заключительного введения исследуемого 25 лекарственного средства. Все субъекты-мужчины (включая мужчин, которым проводили вазэктомию), имеющие беременного партнера, должны согласиться использовать презервативы от (первого, если применимо) введения и по меньшей мере до 90 дней

после (заключительного, если применимо) введения исследуемого лекарственного средства. Кроме того, все субъекты-мужчины должны отказаться от донорства спермы вплоть до 90 дней после (заклучительного, если применимо) введения исследуемого лекарственного средства.

5 Размер выборки

Для участия в данном исследовании планируется отобрать примерно 40 пациентов мужского или женского пола.

Исследование будет состоять из одной когорты, рандомизированной 1:1 для получения либо INV-202, либо плацебо. 20 субъектов будут получать INV-202, и 20 субъектов
10 будут получать соответствующее плацебо ежедневно 28 дней подряд, в общей сложности 40 субъектов.

Размер выборки в данном исследовании определен не на основании статистических расчетов, а скорее на основании вероятности наблюдения НЯ. Указанное количество пациентов считается достаточным для достижения задач исследования.

15 Критерии включения

Субъекты, отобранные в данное исследование, являются полноценными членами общества. Для включения в исследование субъекты должны соответствовать всем следующим критериям:

- 1) Предоставление подписанной и подписанной ФИС с указанием даты.
- 20 2) Готовность и способность соблюдать все процедуры исследования на протяжении всего исследования.
- 3) Мужчина или женщина в возрасте от ≥ 18 до ≤ 65 лет.
- 4) Окружность талии ≥ 88 см для субъектов-женщин или ≥ 102 см для субъектов-мужчин.
- 5) Уровень триглицеридов натощак $> 1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин.

- 6) Результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю >140 мг/дл или показателю >200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню $HbA1C \geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$.
- 7) Женщины детородного возраста, которые находятся в половых отношениях с нестерильным партнером-мужчиной (стерильные партнеры-мужчины определены как мужчины, прошедшие вазэктомию по меньшей мере за 6 месяцев до первого введения исследуемого лекарственного средства), должны согласиться использовать один из следующих приемлемых способов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 30 дней после заключительного введения исследуемого лекарственного средства:
- а) Одновременно, использование гормональных противозачаточных средств, начатое по меньшей мере за 4 недели до введения исследуемого лекарственного средства, и обязательное согласие на использование такого же гормонального противозачаточного средства на протяжении всего исследования и использование презерватива для партнера-мужчины;
- б) Одновременно, использование внутриматочного противозачаточного устройства, установленного по меньшей мере за 4 недели до введения исследуемого лекарственного средства, и использование презерватива для партнера-мужчины;
- в) Одновременно, использование диафрагмы или шеечного колпачка с нанесенным внутрь влагалища спермицидом и использование презерватива для партнера-мужчины, начатое по меньшей мере за 21 день до введения исследуемого лекарственного средства.
- 8) Женщины, не способные к деторождению, должны соответствовать следующему:
- а) Период постменопаузы (отсутствие менструаций в течение по меньшей мере 12 месяцев до первого введения исследуемого лекарственного средства) с подтверждением статуса постменопаузы по документально зафиксированному уровню ФСГ ≥ 40 мМЕ/мл; или

b) Хирургическая стерильность (тотальная гистерэктомия, двусторонняя овариэктомия или лигирование маточных труб по меньшей мере за 6 месяцев до первого введения исследуемого лекарственного средства).

9) Субъекты-мужчины, которые не проходили вазэктомию в течение по меньшей мере 6
5 месяцев и которые вступают в половые отношения с партнером-женщиной детородного потенциала (женщины детородного потенциала определены как женщины, которые ни находятся в периоде постменопаузы, ни являются хирургически стерильными), должны дать согласие на использование одного из
10 следующих приемлемых способов контрацепции от первого введения исследуемого лекарственного средства и по меньшей мере до 90 дней после заключительного введения исследуемого лекарственного средства:

a) Одновременно, использование презерватива мужчиной и, для партнера-женщины, использование гормональных противозачаточных средств в течение по меньшей мере 4 недель, или внутриматочного противозачаточного
15 устройства, установленного по меньшей мере за 4 недели;

b) Одновременно, использование презерватива мужчиной и, для партнера-женщины, использование диафрагмы или шеечного колпачка с нанесенным
внутри влагалища спермицидом.

10) Субъекты-мужчины (включая мужчин прошедших вазэктомию), имеющие
20 беременного партнера, должны согласиться использовать презервативы от первого введения исследуемого лекарственного средства и в течение 90 дней после заключительного введения исследуемого лекарственного средства.

11) Субъекты-мужчины должны отказаться от донорства спермы в течение 90 дней после
заклучительного введения исследуемого лекарственного средства.

25 Критерии исключения

Субъекты, к которым относится любое из следующего, будут исключены из исследования:

- 1) Кормящие женщины на момент скрининга.
- 2) Женщины с положительным тестом на беременность на момент скрининга или перед введением исследуемого лекарственного средства.
- 3) Наличие в анамнезе значительной гиперчувствительности к исследуемому лекарственному средству или вспомогательным веществам в исследуемом лекарственном средстве.
- 4) Тяжелые реакции гиперчувствительности, такие как анафилаксия, в анамнезе.
- 5) Наличие в анамнезе редких наследственных проблем, связанных с непереносимостью галактозы и/или лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.
- 6) Положительные результаты скрининга на антиген и антитела ВИЧ, тестов на HBsAg или ВГС.
- 7) Наличие значительного риска к совершению суицида, определенного по индексу C-SSRS, соответствующему мышлению >1 типа, во время скрининга.
- 8) Любое клинически значимое заболевание в течение 28 дней до введения исследуемого лекарственного средства.
- 9) Текущее или имеющееся в анамнезе значимое заболевание желудочно-кишечного тракта, печени или почек, или хирургическое вмешательство, которое может отрицательно повлиять на биодоступность лекарственного средства.
- 10) Наличие в анамнезе значительного и неконтролируемого или нестабильного сердечно-сосудистого, легочного, гематологического, неврологического, психиатрического, эндокринного, иммунологического или дерматологического заболевания.
- 11) Наличие в анамнезе приступов (эпилепсии) любого типа.

- 12) Операции на черепе в анамнезе.
- 13) Наличие клинически значимых отклонений на ЭКГ во время скринингового визита, по результатам медицинского заключения (максимальный интервал QTcF 450 мс).
- 14) Любые другие клинически значимые отклонения результатов лабораторных испытаний во время скрининга, которые, по мнению исследователя, могут повысить риск для субъекта при участии в исследовании, поставить под угрозу полное участие в исследовании или препятствовать интерпретации данных исследования. Небольшое повышение уровня АСТ/АЛТ, которые могут наблюдаться при НАЖБП, не ведут к исключению. Тем не менее, указанные субъекты должны соблюдать требования раздела Безопасность для печени.
- 15) Новый рецептурный препарат или изменения режима приема лекарственного средства в течение 90 дней до первой дозы (т.е. разрешены стабильные дозы антигипертензивных препаратов и т.д.).
- 16) Применение следующих лекарственных препаратов в указанные ниже сроки, за исключением лекарственных препаратов, исключенных исследователем в индивидуальном порядке в связи с предположением о малой вероятности их влияния на профиль РК исследуемого лекарственного средства или безопасность субъекта (например, местных лекарственных продуктов, не имеющих значительного системного всасывания):
- а) Любая вакцинация, включая вакцину против COVID-19, в течение 14 дней до введения первой дозы;
 - б) Инъекция депо или имплантат любого лекарственного средства в течение 3 месяцев до введения первой дозы;
 - в) Любые лекарственные средства, которые заведомо индуцируют или ингибируют метаболизм лекарственных средств в печени, в течение 30 дней до введения первой дозы.

d) Любые лекарственные средства для лечения диабета в течение 30 дней до введения первой дозы.

5 e) Любые лекарственные средства, запрещенные исследователем в индивидуальном порядке в связи с предположением о высокой вероятности их влияния на профиль PD исследуемого лекарственного средства или безопасность субъекта, в течение периода, составляющего по меньшей мере 5 периодов полувыведения данного лекарственного средства, и как минимум 30 дней до введения первой дозы.

17) Положительный результат анализа мочи на наркотики или алкоголь в выдыхаемом воздухе во время скрининга.

10 18) Наличие в анамнезе чрезмерного употребления алкоголя в течение 1 года до скрининга или регулярного употребления алкоголя в течение 6 месяцев до скринингового визита (более 14 единиц алкоголя в неделю [1 единица = 150 мл вина, 360 мл пива или 45 мл 40% спирта]).

15 19) Наличие в анамнезе злоупотребления наркотическими средствами в течение 1 года до скрининга, прием легких наркотических средств в течение 3 месяцев до скрининга, марихуаны в течение 1 месяца до скрининга или тяжелых наркотических средств (таких как кокаин, РСР, крэк, производные опиатов, включая героин, и производные амфетамина) в течение 1 года до скрининга.

20 20) Применение любым способом (например, перорально, путем ингаляции, местно) любого продукта, содержащего каннабиноиды, включая каннабис, в течение 1 месяца до скрининга.

25 21) Участие в клиническом научном исследовании, включающем введение исследуемого или зарегистрированного лекарственного средства или устройства в течение 30 дней (или как минимум 5 периодов полувыведения в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы, введение биологического продукта в контексте клинического научного исследования в течение 90 дней до введения первой дозы или

одновременное участие в экспериментальном исследовании, в котором не предусмотрено введение лекарственного средства или устройства.

- 22) Донорство плазмы в течение 7 дней до введения дозы. Донорство или потеря крови (за исключением объема, взятого при скрининге) от 50 мл до 499 мл крови в течение 5 30 дней или более 499 мл в течение 56 дней до введения первой дозы.
- 23) Любая причина, которая, по мнению исследователя, будет препятствовать участию субъекта в исследовании.

Клинические процедуры

Если не указано иное, процедуры, сбор и оценка данных будут проводиться в 10 соответствии с СОП клинического центра.

Процедуры скрининга

Процедуры скрининга субъектов планируется проводить за 35 дней до введения исследуемого лекарственного препарата. Субъекты должны предоставить письменное информированное согласие до начала каких-либо процедур скрининга. Согласие на 15 проведение некоторых общих процедур скрининга может быть получено в виде задокументированного согласия по форме, отличной от ФИС, предусмотренной для данного исследования, и, таким образом, некоторые результаты скрининговых испытаний могут быть получены до подписания ФИС, предусмотренной для данного исследования. ФИС, предусмотренная для данного исследования, должна быть 20 подписана и датирована субъектом до участия в процедурах, связанных с исследованием.

Процедуры скрининга будут включать: демографические данные, медицинский и медикаментозный анамнез, полный медицинский осмотр, измерение антропометрических показателей, C-SSRS, ПГТТ, основные показатели 25 жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧДД и ОТ), ЭКГ в 12 отведениях, общий анализ крови, биохимию, коагулограмму, эндокринологию (только ФСГ), серологию (антиген и

антитело к ВИЧ, HBsAg и антитело к ВГС), анализ мочи, сывороточный тест на беременность, пробу на алкоголь в выдыхаемом воздухе и скрининг мочи на наркотики.

Уровень ФСГ будет измеряться во время скрининга, если не будут доступны документально подтвержденные результаты за 6 месяцев до введения дозы. Для 5 женщин, проходящих гормонозаместительную терапию и у которых уровень ФСГ требует подтверждения, указанные исследования будут проводиться по меньшей мере через неделю после отмены терапии, но до введения первой дозы.

Субъекты должны соответствовать всем критериям включения и исключения и иметь подтвержденное нарушение толерантности к глюкозе. Проведение ПГТТ во время 10 скрининга не потребуется при наличии подтвержденного уровня HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$, определенного в предыдущие 3 месяца. При отсутствии указанного подтверждения субъекты будут проходить ПГТТ, включающий нагрузку 75 г глюкозы и забор крови через 30 минут, 1 час и 2 часа после приема глюкозы.

Для надлежащего проведения отбора лабораторные параметры или основные показатели 15 жизнедеятельности, для которых получены аномальные результаты, можно определять еще один раз, если аномальный результат наблюдается при исходном измерении. Кроме того, отклонения, обнаруженные на ЭКГ, могут требовать подтверждения путем повторного измерения. В случае если участие субъекта в исследовании откладывается и некоторые процедуры скрининга были выполнены вне предписанного временного 20 промежутка для скрининга, то указанные просроченные процедуры скрининга могут быть проведены повторно.

Визиты в рамках исследования

Продолжительность участия субъектов в данном исследовании должна составлять примерно 5-6 недель. Субъекты должны проходить скрининговый визит и 7 визитов в 25 рамках исследования:

Первый визит исходного уровня в день -1:

Субъекты должны прибыть в клинику после по меньшей мере 8-часового периода без приема пищи в течение ночи.

Субъекты будут проходить ПГТТ, включающий нагрузку 75 г глюкозы и забор крови перед нагрузкой и через 30 минут, 1 час, 2 часа и 3 часа после приема глюкозы.

- 5 Если скрининг по C-SSRS проводили более чем за 21 день до дня -1, то в день -1 следует проводить повторное тестирование по C-SSRS. В ином случае результаты скрининга по C-SSRS можно использовать в качестве оценки исходного уровня.

Второй визит исходного уровня в день 1:

- 10 Субъекты должны прибыть в клинику после по меньшей мере 8-часового периода без приема пищи в течение ночи.

- 15 Пробы крови и мочи будут собраны до введения дозы для определения лабораторных показателей на исходном уровне и оценки РК/PD. Будут измерены масса тела и окружность талии субъектов, и они будут проходить дополнительные испытания, отмеченные в разделе 0, включая: краткий медицинский осмотр, измерение основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ в 12 отведениях.

Субъекты будут заполнять Опросник для оценки аппетита и режима питания.

- 20 Во время данного визита субъекты будут рандомизированы при отношении 1:1 для получения либо INV-202 25 мг, либо соответствующего плацебо. Дозы INV-202 (или соответствующего плацебо), требуемые на одну неделю, будут розданы субъектам. Субъектам будет предоставлено питание, и первая доза будет принята с пищей в центре исследования. Субъекты получают инструктаж о самостоятельном введении доз исследуемого лекарственного средства раз в день с пищей и фиксации времени приема дозы, любых наблюдений относительно вкуса таблеток, а также любых НЯ, которые они могут испытывать, в дневнике субъекта. Затем субъекты покинут центр исследования.

- 25 Еженедельные визиты в рамках исследования в дни 8, 15 и 22:

Один раз в неделю, примерно каждые семь дней, субъекты будут возвращаться в клинику после по меньшей мере 8-часового периода без приема пищи в течение ночи для оценки РК/PD, безопасности и переносимости.

5 Пробы крови и мочи будут собраны до введения дозы для определения лабораторных показателей и оценки РК/PD. Будут измерены масса тела и окружность талии субъектов, предпочтительно с использованием тех же инструментов, что и при измерении на исходном уровне. Они будут проходить дополнительные испытания, отмеченные в разделе 0, включая: краткий медицинский осмотр и измерение основных показателей жизнедеятельности. Будут собраны дневники, которые будут просмотрены вместе с
10 субъектами на предмет фиксации НЯ, комментариев и времени введения лекарственного средства.

Субъекты будут заполнять Опросник для оценки аппетита и режима питания.

Дозы INV-202 (или соответствующего плацебо), требуемые на одну неделю, будут розданы субъектам. Субъектам будет предоставлено питание, и дневная доза будет
15 принята с пищей в центре исследования. Субъекты получают инструктаж о самостоятельном введении доз исследуемого лекарственного средства раз в день с пищей и фиксации времени приема дозы, любых наблюдений относительно вкуса таблеток, а также любых НЯ, которые они могут испытывать, в дневнике субъекта. Затем субъекты покинут центр исследования.

20 Визит ОЛ в день 29 (+2 дня):

Субъекты должны прибыть в клинику после по меньшей мере 8-часового периода без приема пищи в течение ночи для оценки РК/PD, безопасности и переносимости.

Пробы крови и мочи будут собраны для определения лабораторных показателей и оценки РК/PD. Будут измерены масса тела и окружность талии субъектов,
25 предпочтительно с использованием тех же инструментов, что и при измерении на исходном уровне. Они будут проходить дополнительные испытания, отмеченные в разделе 0, включая: краткий медицинский осмотр, измерение основных показателей

жизнедеятельности и ЭКГ в 12 отведениях. Будут собраны дневники, которые будут просмотрены вместе с субъектами на предмет фиксации НЯ, комментариев и времени введения лекарственного средства.

5 Субъекты будут проходить ПГТТ, включающий нагрузку 75 г глюкозы и забор крови через 30 минут, 1 час, 2 часа и 3 часа после приема глюкозы. Субъекты будут заполнять Опросник для оценки аппетита и режима питания, а также опросник по C-SSRS. Затем субъекты покинут центр исследования.

Визит ОИ в день 35 (+2 дня):

10 Примерно через 6 дней после визита в день 29 (+2 дня) субъекты должны прибыть в клинику после по меньшей мере 8-часового периода без приема пищи в течение ночи для заключительного забора крови и мочи для определения лабораторных показателей и оценки РК/PD. Будут проведены дополнительные испытания, отмеченные в разделе 0, включая: полный медицинский осмотр, измерение основных показателей жизнедеятельности и ЭКГ в 12 отведениях. Субъекты будут заполнять опросник по C-SSRS.

15

В конце данного визита субъекты завершат участие в исследовании, а затем могут покинуть центр исследования.

Рандомизация и заслепление

20 Субъекты, доступные для участия, будут рандомизированы (в день 1) для получения либо активного исследуемого лекарственного средства, либо соответствующего плацебо при отношении 1:1, в общей сложности 20 субъектов получают INV-202, и 20 субъектов получают соответствующее плацебо. Для исследования будет составлена одна схема рандомизации.

25 Субъекты и клинический персонал, участвующий в сборе, мониторинге, пересмотре или оценке НЯ, или персонал, который может оказать влияние на исход исследования, будут заслеплены относительно назначенного субъекту лечения (INV-202 или плацебо).

Заслепление будет сохраняться по меньшей мере до завершения клинической фазы исследования (т.е. до завершения фиксации и оценки всех НЯ).

5 Назначенный персонал аптечного отдела, непосредственно не участвующий в клинических аспектах исследования, будет готовить и выдавать исследуемый лекарственный препарат и будет знать рандомизационный код. Исследуемое лекарственное средство и плацебо будут иметь одинаковый внешний вид, чтобы не нарушать заслепление исследования.

10 В случае экстренной ситуации у отдельного субъекта, в которой знание исследуемого лечения имеет решающее значение для медикаментозного лечения субъекта, исследователь может раскрыть код лечения указанного субъекта. Конверт, содержащий назначение лечения для каждого субъекта, будет доступен персоналу аптеки. Исследователь или другой врач, участвующий в исследовании, приложит все усилия для того, чтобы связаться со спонсором до раскрытия кода лечения пациента, и зарегистрирует дату и причину раскрытия кода лечения в исходных документах исследования.

Персонал аптеки предоставит в биоаналитическую лабораторию список номеров субъектов, подлежащих анализу, для каждого уровня дозы, чтобы проводился анализ только тех субъектов, которые получают активное лекарственное средство.

Лекарственный препарат, используемый в исследовании

20 **Активное исследуемое лекарственное средство:** INV-202, 25 мг таблетки (производства Inversago Pharma Inc., Canada), принимаемые перорально 1 x 25 мг таблетка.

Плацебо: Таблетки, идентичные по внешнему виду, цвету, форме и размеру активному INV-202 (производства Inversago Pharma Inc., Canada), вводимые перорально.

25 **Поставки лекарственных средств и отчетность**

Спонсор несет ответственность за то, чтобы исследуемые лекарственные препараты, предоставляемые для указанного исследования, были изготовлены в соответствии с надлежащей производственной практикой (НПП) и подходили для применения человеком. Спонсор несет ответственность за отправку достаточного количества единиц дозы, чтобы в клиническом центре могли выдавать их надлежащее количество для исследования.

Исследуемый лекарственный препарат будет храниться в клиническом центре в соответствии с применимыми требованиями. Лекарственные препараты будут храниться в закрытом помещении для лекарственных препаратов с контролируемой температурой с ограниченным доступом. На контейнере(-ах) будет присутствовать этикетка, содержащая по меньшей мере название исследуемого лекарственного средства, номер серии и/или партии, а также дату изготовления и/или истечения срока годности/повторного тестирования.

Отдельные дозы для каждого субъекта будут выдаваться в клиническом центре в соответствии с соответствующей СОП. Отдельные дозы будут выдаваться согласно схеме рандомизации в соответствующих конвертах/контейнерах с указанием по меньшей мере номера проекта и номера субъекта/вспомогательного номера.

Вся партия исследуемого лекарственного средства, полученного в центре исследования, будет храниться и учитываться на протяжении всего исследования, а результат будет зафиксирован в записи об учете/хранении лекарственного средства в соответствии с надлежащей СОП клинического центра.

Введение исследуемого лекарственного средства

Субъекты будут получать дневную пероральную дозу INV-202 25 мг или соответствующее плацебо 28 дней подряд.

Во время визита исходного уровня и визитов последующего наблюдения в дни 8, 15 и 22 не допускается прием пищи в течение по меньшей мере 8 часов до прибытия в клинику вплоть до завершения всех запланированных процедур оценки.

После завершения процедур оценки субъектам будет предоставлено питание, и дневная доза будет принята с пищей в центре исследования. Исследуемый лекарственный препарат будет вводиться каждому субъекту с 240 мл воды, и для подтверждения приема лекарственного препарата будет проводиться проверка рук и полости рта. В качестве
5 времени введения будет принято время приема таблетки субъектом.

В случае всех остальных доз субъекты будут принимать исследуемое лекарственное средство независимо и будут проинструктированы относительно самостоятельного введения дозы исследуемого лекарственного средства раз в день с пищей. Субъекты
10 должны будут записывать время введения и любые наблюдения относительно вкуса таблеток в дневнике субъекта.

Все процедуры введения исследуемого лекарственного средства будут разделены примерно 24-часовым интервалом и должны проводиться примерно в одно время каждый день. Если доза исследуемого препарата была пропущена, и субъект вспомнил
15 об этом до 20:00, то пропущенную дозу все равно можно принять. Если субъект вспомнит о пропуске дозы после 20:00, то указанную дозу следует пропустить, а следующую дозу следует принимать в обычное время.

При возвращении субъектов в клинику в дни 8, 15, 22 и 29 они должны принести с собой все неиспользованное исследуемое лекарственное средство и/или пустые контейнеры от
20 исследуемого лекарственного средства. Учет после введения доз будет проводиться по контейнерам доз.

Ограничения в исследовании

Пищевые продукты и напитки

Субъекты должны будут отказаться от следующего:

- Пищевые продукты или напитки, содержащие грейпфрут, карамболу, гранат, ананас или помело, за 7 дней до введения дозы и до забора заключительного
25 образца крови для оценки РК в исследовании;

Во время всех визитов в рамках исследования не допускается прием пищи в течение по меньшей мере 8 часов до прибытия в клинику вплоть до завершения всех запланированных процедур оценки. Питание будет предоставлено после завершения процедур оценки. Вода всегда будет предоставлена *ad libitum*.

5 Алкоголь и запрещенные наркотики

Субъекты должны будут отказаться от приема легких или тяжелых наркотических средств, начиная со скрининга и на протяжении всего исследования.

Употребление продуктов на спиртовой основе будет запрещено в течение 8 часов до каждого визита. Субъектам предложат ограничить употребление алкоголя до умеренного уровня (<2 напитков в день) от дня -1 до завершения исследования.

Сопутствующие лекарственные препараты

От субъектов потребуются отказаться от новых рецептурных лекарственных препаратов или изменений режима приема лекарственных препаратов, а также лекарственных средств (например, средств против диабета), которые с большой вероятностью могут изменять профиль PK исследуемого лекарственного средства, как указано в критериях исключения 15)16), на протяжении всего исследования.

За 90 дней до введения первой дозы и до заключительного сбора образцов крови для PK/PD в исследовании не допускается использование новых сопутствующих лекарственных препаратов или изменение режима приема лекарственных препаратов за исключением того(тех), что требуется(-ются) для медикаментозного лечения НЯ, лекарственных препаратов, исключенных исследователем в индивидуальном порядке в связи с предположением о малой вероятности их влияния на профиль PK исследуемого лекарственного средства или безопасность субъекта (например, местных лекарственных продуктов, не имеющих значительного системного всасывания), и периодического использования ацетаминофена.

От субъектов также потребуется отказаться от любой вакцинации, включая вакцину от COVID-19, начиная с 14 дней до введения дозы и на протяжении всего исследования. Если вакцинация необходима по какой-либо причине, то она должна быть сначала обсуждена с исследователем и исключена им в индивидуальном порядке после
5 подтверждения, что она не ухудшает профиль РК исследуемого лекарственного средства или безопасность субъекта.

Все лекарственные препараты, принимаемые пациентами после скрининга и до последнего дня исследования, будут зафиксированы в качестве сопутствующих
10 лекарственных препаратов. Исследователь будет рассматривать и оценивать любое применение сопутствующих лекарственных препаратов, отличных от разрешенных лекарственных препаратов, указанных выше, в индивидуальном порядке для определения их возможного влияния на доступность пациента для участия в исследовании, продолжение участия в исследовании или результаты исследования.

Поза и физическая активность

15 ПГТТ будет проводиться при скрининге, в день -1 и в день 29 (+2 дня). Так как активность может искажать результаты испытания, от субъектов потребуется сохранять сидячее положение, если иное не требуется по медицинским показателям или для проведения процедур, от момента введения глюкозной нагрузки до заключительного забора крови (через 2 часа после приема глюкозы во время скрининга и через 3 часа
20 после приема глюкозы во время других визитов).

Мониторинг субъектов

Клинический персонал будет отслеживать НЯ у субъектов на протяжении исследования. Исследователь или уполномоченное лицо будут находиться в исследовательском центре во время первого введения исследуемого лекарственного средства. При необходимости,
25 исследователь или уполномоченное лицо в клиническом центре, или медицинский работник в близлежащей больнице будут проводить лечение любого(-ых) НЯ. В клинике будет доступна реанимационная каталка или сумка экстренной помощи, содержащая

необходимые материалы для оказания неотложной помощи и надлежащие лекарственные препараты, чтобы обеспечить быстрое вмешательство в экстренной ситуации.

5 Параметры безопасности, включая лабораторные показатели и ЭКГ, будут оцениваться исследователем или уполномоченным лицом с учетом используемых в клиническом центре критериев, устанавливающих приемлемые диапазоны для биомедицинских лабораторных показателей и ЭКГ, в качестве предлагаемых рекомендаций для проведения медицинской оценки.

10 Запланированная оценка безопасности будет проводиться повторно в соответствии с СОП клинического центра или по запросу исследователя или уполномоченного лица. Любые аномальные результаты повторного измерения будут оцениваться исследователем или уполномоченным лицом и будут получены еще раз, если это посчитают необходимым. Дальнейшие действия могут быть предприняты по запросу исследователя или уполномоченного лица.

15 Если не указано иное или это не требуется для безопасности субъекта, то когда время нескольких процедур совпадает, по возможности следует соблюдать следующий порядок: основные показатели жизнедеятельности, ЭКГ, образцы крови для анализа РК/PD, образцы для клинических лабораторных исследований, медицинский осмотр, ПГТТ, опросник для оценки аппетита и режима питания, опросник по C-SSRS и
20 проверка дневника.

Субъектам будет рекомендовано уведомить медицинского(-их) работника(-ов), осуществляющего(-их) уход (например, врача, стоматолога и/или фармацевта), о том, что они участвуют в клиническом научном исследовании лекарственного средства под названием INV-202 до приема каких-либо лекарственных препаратов или прохождения
25 какой-либо медицинской процедуры.

Медицинский осмотр

Полный медицинский осмотр будет проводиться во время скрининга и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня). Краткий медицинский осмотр будет проводиться до введения дозы в дни 1, 8, 15 и 22 и в день 29 (+2 дня). Дополнительные медицинские осмотры будут проводиться по усмотрению исследователя.

- 5 Полный медицинский осмотр будет включать оценку следующего: голова, глаза, уши, нос, горло (HEENT), лимфатические узлы, шея, грудная клетка, легкие, живот, скелетно-мышечная система, дерматологическая система, сердечно-сосудистая система/периферические сосуды и общее неврологическое обследование. Краткий медицинский осмотр будет включать оценку следующего: HEENT, грудная клетка, 10 легкие, живот, дерматологическая система, сердечно-сосудистая система/периферические сосуды и области, отмеченные субъектом.

Измерение антропометрических показателей

- Измерения антропометрических показателей, выполняемые при скрининге, будут включать измерения роста и массы тела, окружности талии, а также расчет ИМТ. Рост 15 будет измеряться только при скрининге. Масса тела и окружность талии также будут измеряться до введения дозы в дни 1, 8, 15 и 22 и в день 29 (+2 дня). ИМТ будет рассчитываться по мере необходимости.

- Масса тела и окружность талии будут измеряться в трех повторностях стандартным способом измерения. Для данного субъекта во время всех визитов следует использовать 20 одни весы. Весы должны быть откалиброваны в соответствии с рекомендациями производителя. Для измерения массы тела следует использовать медицинские весы.

- Окружность талии следует измерять на уровне пупка и вокруг верхней части подвздошного гребня. Для данного субъекта во время всех визитов следует использовать 25 одно измерительное устройство. Мерную ленту следует оборачивать вокруг тела субъекта параллельно полу в плоскости, которая включает пупок и верхнюю часть подвздошного гребня.

Основные показатели жизнедеятельности

АД, ЧСС, ЧДД и ОТ будут измеряться при скрининге и до введения дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ОЛ в день 35 (+2 дня). Основные показатели жизнедеятельности будут измеряться в положении сидя (за исключением причин, связанных с безопасностью, и запланированного проведения ЭКГ примерно в то же самое время). Если измерения основных показателей жизнедеятельности совпадают по времени с забором крови, то их предпочтительно следует проводить до забора крови, по возможности.

ЭКГ для оценки безопасности

ЭКГ в 12 отведениях будет проводиться при скрининге, до введения дозы в день 1, в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня). Стандартная ЭКГ в 12 отведениях будет проводиться после того, как субъекты будут находиться в положении лежа в течение по меньшей мере 5 минут. Если ЭКГ совпадает по времени с забором крови, то ее предпочтительно следует проводить до забора крови, по возможности.

Скрининг на наркотики и алкоголь

15 Скрининг на наркотики в моче (амфетамины, метамфетамины, барбитураты, бензодиазепины, тетрагидроканнабинол, кокаин, опиаты, РСР, 3,4-метилендиоксиметамфетамин [MDMA], метадон) и проба на алкоголь в выдыхаемом воздухе будут проводиться при скрининге.

Тест на беременность

20 Сывороточный тест на беременность будет проводиться при скрининге. Тест мочи на беременность будет проводиться до введения дозы в день 1 и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня).

Положительный результат теста мочи на беременность будет подтверждаться в сывороточном тесте на беременность. Положительный результат теста мочи на беременность будет приводить к приостановке введения доз. Если в сывороточном тесте

на беременность результат будет подтвержден, то введение доз будет прекращено, в ином случае введение доз может быть продолжено.

Лабораторная оценка

Лабораторная оценка должна проводиться после отказа от приема пищи в течение по
5 меньшей мере 8 часов.

Общий анализ крови

Общий анализ крови будет проводиться при скрининге, до введения дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня).

Будет оцениваться следующее: развернутый анализ крови с дифференцировкой, анализ
10 гемоглобина и гематокрита, средний корпускулярный объем, морфология эритроцитов, морфология лейкоцитов, количество тромбоцитов, морфология тромбоцитов.

Биохимия

Биохимический анализ крови будет проводиться при скрининге, перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня).

15 Будет оцениваться следующее: натрий, калий, хлорид, глюкоза, азот мочевины крови, креатинин, клиренс креатинина, прямой билирубин, непрямой билирубин, общий билирубин, ЩФ, АСТ, АЛТ, альбумин, лактатдегидрогеназа, кальций, липаза, амилаза, фосфор, HbA1C, сывороточный ферритин и общий белок.

Кроме того, также будет оцениваться липидный профиль: общий холестерин, ЛПВП,
20 ЛПНП, ЛПОНП и триглицериды.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), выраженная в мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, будет рассчитана при помощи уравнения исследования модификации диеты при заболеваниях почек (MDRD4: 4 переменные).

С учетом того, что непрямой билирубин рассчитывают на основании значений общего и прямого билирубина, результат для непрямого билирубина будет недоступен в случае, если уровень прямого билирубина ниже предела количественного определения.

Коагулограмма

- 5 Коагулограмма будет получена при скрининге, перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня).

Будет оцениваться следующее: МНО, активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), протромбиновое время (ПВ), частичное тромбопластиновое время (ЧТВ) и контроль частичного тромбопластинового времени.

10 Эндокринология

Эндокринологические исследования будут проводиться при скрининге, перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня).

- 15 При скрининге будет оцениваться только следующее: Уровень ФСГ будет измеряться у женщин в постменопаузе, и статус постменопаузы будет подтверждаться документально подтвержденным уровнем ФСГ ≥ 40 мМЕ/мл.

Следующее будет оцениваться только перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня): С-пептид, инсулин, ТТГ и Т4.

Серология

- 20 Серологические исследования будут проводиться во время скрининга. Будет оцениваться следующее: антиген и антитела к ВИЧ, HBsAg, антитела к ВГС.

Анализ мочи

Анализ мочи будет проводиться при скрининге, перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня).

Будет оцениваться следующее: макроскопическое исследование, рН, удельный вес, белок, глюкоза, кетоны, билирубин, скрытая кровь, нитрит, уробилиноген, лейкоциты, альбумин и креатинин (для определения отношения альбумина к креатинину в моче). Микроскопическое исследование будет проводиться в соответствии с лабораторными стандартами согласно внутренним процедурам.

Пероральный глюкозотолерантный тест

ПГТТ будет проводиться при скрининге, в день -1 и в день 29 (+2 дня). Проведение ПГТТ во время скрининга не потребуются при наличии подтвержденного уровня HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$, определенного в предыдущие 3 месяца.

10 Для ПГТТ, проводимого при скрининге, будут вводить нагрузку 75 г глюкозы, при этом забор крови будут осуществлять через 30 минут, 1 час и 2 часа.

Для ПГТТ, проводимого в день -1, будут вводить нагрузку 75 г глюкозы, при этом забор крови будут осуществлять перед введением нагрузки, через 30 минут, 1 час, 2 часа и 3 часа после приема глюкозы.

15 Для ПГТТ, проводимого в день 29 (+2 дня), будут вводить нагрузку 75 г глюкозы, при этом забор крови будут осуществлять через 30 минут, 1 час, 2 часа и 3 часа после приема глюкозы.

20 Так как активность может искажать результаты испытания, от субъектов потребуются сохранять сидячее положение, если иное не требуется по медицинским показателям или для проведения процедур, до заключительного забора крови.

Проверка дневника

25 На протяжении периода лечения субъекты будут записывать время введения, любые наблюдения относительно вкуса таблеток, а также любые НЯ, которые они могут испытывать, в дневнике субъекта. Дневники будут собираться и проверяться в дни 8, 15, 22 и 29.

Опросник для оценки аппетита и режима питания

Опросник для оценки аппетита и режима питания будет заполняться до введения дозы в дни 1, 8, 15 и 22 и в день 29 (+2 дня). Версия опросника для заполнения приведена в разделе **Ошибка! Источник ссылки не найден.18.**

5 Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений (C-SSRS)

Оценка риска суицида будет проводиться при помощи опросника по C-SSRS при скрининге, в день -1 (если с момента скрининга по C-SSRS прошло более 21 дня), день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня).

10 Оценка по указанной шкале будет проводиться представителем медицинского персонала в центре исследования и фиксироваться на бумаге. Шаблон опросника C-SSRS «Повседневная жизнь» будет использоваться во время визита для скрининга и в день -1 (если применимо), и шаблон опросника C-SSRS «С момента последнего визита» будет использоваться в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ. Если исследователь решит, что субъект подвержен риску суицида или причинения себе вреда, то субъект
15 должен немедленно прекратить участие в исследовании, и должны быть приняты соответствующие меры для обеспечения безопасности субъекта и оценки его психического здоровья. Событие должно быть зафиксировано как НЯ или СНЯ, по решению исследователя, и в течение 24 часов должно быть доведено до спонсора.

Процедуры во время визитов ПН/ОИ/ПЗ

20 Визит ПН будет проводиться в день 35 (+2 дня), примерно через 168 часов после заключительного введения исследуемого лекарственного средства.

Проведение процедур ОИ запланировано на визит ПН и будет состоять из оценки следующего: полный медицинский осмотр, C-SSRS, основные показатели жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях, общий анализ крови, биохимия,
25 коагулограмма, эндокринология, анализ мочи, тест мочи на беременность, отбор образцов крови для РК/PD и мониторинг НЯ.

Указанные процедуры будут проводиться в течение 14 дней после завершения участия субъекта в исследовании в случае ПЗ. Субъекты, преждевременно прекратившие участие в исследовании, совершат визит ПЗ.

Меры безопасности для печени

- 5 Указанные далее инструкции следует выполнять, если маркеры функции печени и клиническая картина будут указывать на появление нарушения печени во время исследования. Безопасность для печени у всех рандомизированных пациентов будет оцениваться с использованием следующего алгоритма на основании руководства FDA по борьбе с ЛПП (Центр оценки и исследования лекарственных средств (CDER), FDA.
- 10 Отраслевое руководство: лекарственное повреждение печени: дорегистрационная клиническая оценка. Июль 2009 г.).

При повышении уровня АЛТ или АСТ в сыворотке до > 3 x ВПН следует проводить повторное исследование в течение 48-72 часов для всех четырех обычных показателей, определяемых в сыворотке (АЛТ, АСТ, ЩФ и TBL) для подтверждения аномалий и

15 определения тенденции к их увеличению или снижению. Также необходимо получить сведения о симптомах.

Необходимость быстрого повторного исследования особенно велика, если уровень АЛТ или АСТ намного превышает 3 x ВПН и/или уровень TBL превышает 2 x ВПН.

Если симптомы сохраняются или при повторном исследовании наблюдается уровень

20 АЛТ или АСТ > 3 x ВПН для субъектов с нормальными показателями на исходном уровне или 2-кратное повышение относительно исходного уровня для субъектов с повышенными значениями указанных показателей до воздействия лекарственного средства, то будет уместным начать тщательное наблюдение для определения

25 возможного облегчения или ухудшения отклонений. Тщательное наблюдение включает повторное исследование два или три раза в неделю, составление подробного медицинского и медикаментозного анамнеза, исключение других причин и т.д. Если

тщательное наблюдение невозможно, то введение лекарственного средства следует прекратить. Кроме того, введение INV-202 следует прекратить, если:

- АЛТ или АСТ > 5 x ВПН
 - АЛТ или АСТ > 3 x ВПН и (TBL > 2 x ВПН или МНО $> 1,5$)
- 5 • АЛТ или АСТ > 3 x ВПН и появляется усталость, тошнота, рвота, боль или болезненные ощущения в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия ($> 5\%$).

Сбор и обработка образцов

10 Образцы плазмы будут собираться и обрабатываться в соответствии с информационным листом методологии анализа.

Общий объем крови, включая объем крови, взятой для оценки доступности для исследования, задач безопасности и повторных исследований, не должен превышать примерно 250 мл.

Забор образцов крови для анализа РК/PD

15 Забор образцов крови для анализа РК/PD INV-202 и его основного(-ых) метаболита(-ов), если применимо, будет проводиться следующим образом:

Примерно 6 образцов крови будут собраны для оценки РК/PD в следующие моменты времени: до введения дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня).

20 В соответствующих случаях для забора крови можно использовать внутривенные канюли, чтобы не проводить множество проколов кожи. В ином случае образцы крови будут собираться путем прямой венепункции.

Сбор и оценка данных

Медицинский персонал будет быстро, точно, разборчиво и надежно регистрировать все клинические исходные данные в листах для исходных данных и/или регистрировать их в электронном виде при помощи утвержденного программного обеспечения и вносить в индивидуальные регистрационные карты (ИРК). Все исходные данные будут сохранены для соблюдения целостности данных. Исследователь и/или клинический персонал несут ответственность за обеспечение полноты и точности клинических данных.

Подробная информация о процессе управления данными будет описана в плане управления данными (DMP).

Прекращение участия и замена субъектов

Субъектам сообщат, что они смогут в любое время выйти из исследования. В ходе исследования спонсор и исследователь или уполномоченное лицо смогут вывести любого субъекта из исследования по одной из причин, описанных ниже; исключение субъекта будет осуществляться в соответствии с СОП клинического центра:

- Причина, связанная с безопасностью;
- Несоблюдение требований протокола;
- Значительное отклонение от протокола;
- Положительный результат теста на беременность, скрининга на наркотики или теста на алкоголь.

Результаты клинических лабораторных показателей будут проверяться исследователем или уполномоченным лицом по мере доступности; субъекты будут исключены из исследования, если на основании полученных результатов исследований будет установлено, что безопасность субъекта может подвергаться риску.

Замена субъектов, которые сами вышли или которых исключили из исследования, проводиться не будет. Тем не менее, в случае если количество выбывших субъектов превысит первоначальные ожидания, то субъекты, которые сами вышли или которых

исключили из исследования, могут быть заменены по решению спонсора. Указанная замена, приводящая к введению доз большему количеству субъектов, чем запланировано в настоящем протоколе, будет зафиксирована в поправке к протоколу.

5 Субъектов, которые сами вышли или которых исключили из исследования, попросят оставаться в клинике до тех пор, пока исследователь или уполномоченное лицо не согласится с тем, что состояние субъекта в норме, и он может быть выписан. После подтверждения исключения субъекта из исследования забор крови будет прекращен. Забор крови для анализа РК может проводиться во время исключения из исследования, если исследователь сочтет это необходимым. Процедуры выхода из исследования будут
10 проводиться во время исключения из исследования или практически сразу после этого.

Нежелательные явления

Определение нежелательного явления

НЯ определено как любое неблагоприятное медицинское событие у субъекта клинического исследования после предоставления письменного информированного
15 согласия на участие в исследовании, которое не обязательно имеет причинную связь с исследуемым лечением. Таким образом, НЯ может представлять собой любой неблагоприятный и непреднамеренный признак (включая аномальные лабораторные показатели), симптом или заболевание, связанные по времени с применением медицинского (исследуемого) продукта, независимо от возможного наличия связи с
20 медицинским (исследуемым) продуктом. Оно включает обострение ранее существовавших состояний или явлений, сопутствующих заболеваний, межлекарственного взаимодействия или значительное ухудшение исследуемого показателя, которое не регистрируется в других разделах ИРК по результатам специальной оценки эффективности. Предполагаемые отклонения ранее
25 существовавших состояний, которые не представляют собой клинически значимое обострение или ухудшение, не следует рассматривать в качестве НЯ.

Определение серьезного нежелательного явления

СНЯ представляет собой любое НЯ, которое удовлетворяет любому из следующих критериев:

- Приводит к смерти;
- 5 • Представляет угрозу для жизни (т.е., по мнению исследователя или уполномоченного лица, имеется непосредственная угроза смерти субъекта от НЯ);
- Требуется госпитализации в стационар или продления текущей госпитализации;
- Приводит к постоянной или значительной инвалидности/недееспособности (существенное нарушение способности субъекта выполнять нормальные жизненные функции);
- 10 • Приводит к врожденной аномалии/пороку рождения;
- Представляет важное медицинское событие:
 - Они могут не приводить к смерти, не представлять угрозу для жизни или не требовать госпитализации, но могут считаться серьезными, если они ставят под угрозу здоровье субъекта и требуют медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения одного из перечисленных исходов.
 - 15 ○ Любое другое явление (например, аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в реанимационном отделении или на дому, дискразии крови, судороги, которые не приводят к госпитализации в стационар, или развитие лекарственной зависимости или злоупотребление наркотиками), которое считается серьезным (по мнению исследователя или
 - 20 уполномоченного лица).

Регистрация нежелательных явлений

НЯ будут регистрироваться и оцениваться на предмет серьезности, тяжести и связи с исследуемым лекарственным препаратом. Сбор и фиксация НЯ будут проводиться в

ходе исследования, начиная с подписания ФИС. Последующее наблюдение НЯ будет проводиться до их полного разрешения или до тех пор, пока исследователь не решит, что прекращение последующего наблюдения будет безопасным. Связь с исследуемым лекарственным препаратом будет классифицирована в соответствии с СОП клинического центра и следующими определениями:

Тяжесть	Описание
Легкая	Наличие признаков и симптомов, но они легко переносятся; вызывают незначительное раздражение; не вызывают ограничений в повседневной деятельности. Признаки или симптомы могут потребовать незначительного вмешательства.
Умеренная	Дискомфорт достаточно серьезный, чтобы вызывать некоторые ограничения повседневной деятельности, и может требоваться вмешательство.
Тяжелая	Инвалидизация и неспособность выполнять повседневную деятельность или значительное влияние на клинический статус, а также необходимость конкретного вмешательства и/или медицинской помощи.

Категории для определения связи нежелательных явлений с исследуемым лекарственным средством

СВЯЗАННЫЕ

- 10 НЯ может быть, с большой вероятностью, или несомненно связано с исследуемым лекарственным средством.

НЕСВЯЗАННЫЕ

НЯ очевидно не связано или с очень низкой вероятностью связано с исследуемым лекарственным средством.

Серьезные нежелательные явления

- Информация о СНЯ будет фиксироваться в форме регистрации СНЯ. Пустые копии включены в файл исследователя. Исследователь не может отправлять фотокопии медицинских карт пациента компании-спонсору или ее представителю вместо
- 5 заполнения соответствующей страницы НЯ в ИРК или формы регистрации СНЯ. Тем не менее, могут возникать ситуации, когда спонсор или его представитель запрашивает копии медицинской карты по определенным причинам. В этом случае все идентификаторы пациентов будут отредактированы на копиях медицинских карт перед отправкой спонсору или его представителю (очень редкая ситуация).
- 10 Заполненная форма СНЯ и титульный лист СНЯ должны быть отправлены по факсу или электронной почте сразу после заполнения в отдел безопасности и фармакологического надзора компании Syneos Health. Если у исследователя имеется не вся информация о СНЯ, он/она не будет ожидать получения дополнительной информации перед заполнением и отправкой формы.
- 15 Дополнительная необходимая информация или результаты последующего клинического наблюдения должны быть отправлены по факсу или электронной почте в отдел безопасности и фармакологического надзора компании Syneos Health, как только они станут доступны. Исследователь должен наблюдать за пациентом, у которого имеется
- 20 указанное явление, до его разрешения или стабилизации. Отчеты о последующем наблюдении (в необходимом количестве) должны быть заполнены и отправлены по факсу/электронной почте согласно процедуре, описанной выше.
- Окончательный отчет требуется после разрешения или стабилизации состояния, если появление дополнительных сведений о явлении больше не ожидается. Окончательный отчет должен быть заполнен и отправлен по факсу/электронной почте согласно
- 25 процедуре, описанной выше.
- Исследователь должен хранить копию всей документации, связанной с явлением, в файлах клинического центра.

Сообщение о серьезных нежелательных явлениях в регулирующей(-е) орган(-ы)

Спонсор (или представитель спонсора, ответственный за безопасность) несет ответственность за уведомление регулирующих органов о предполагаемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях (SUSAR), наблюдаемых во время проведения исследований, в которых вводится исследуемое лекарственное средство.

Уведомление о смертельных или угрожающих жизни SUSAR должно быть направлено в кратчайшие сроки, но не позднее 7 календарных дней после получения сведений. Уведомления обо всех остальных SUSAR, которые не являются смертельными и не угрожают жизни, должны быть направлены в кратчайшие сроки, но не позднее 15 календарных дней после получения сведений.

Спонсор (или представитель спонсора, ответственный за безопасность) несет ответственность за соблюдение любого(-ых) другого(-их) применимого(-ых) нормативного(-ых) требования(-ий), касающегося(-ихся) отправления отчетов о СНЯ в регулирующей(-е) орган(-ы).

15 Сообщение о серьезных нежелательных явлениях в независимый этический комитет

Помимо отправления отчета о СНЯ спонсору (или представителю спонсора, ответственному за безопасность), исследователь также должен уведомить НЭК, который одобрил исследование в соответствии со своими требованиями.

20 В ответственность центра входит направление отчета в кратчайшие сроки, но не позднее 7 календарных дней после получения исследователем первых сведений о смертельных или угрожающих жизни SUSAR, возникающих в центре, в НЭК, ответственный за исследование.

В ответственность центра входит направление отчета в НЭК обо всех других SUSAR, которые не являются смертельными и не угрожают жизни, в кратчайшие сроки, но не позднее 15 календарных дней после получения исследователем первых сведений.

Исследователь и НЭК также будут уведомлены обо всех значительных проблемах безопасности (SSI), которые возникают во время клинического исследования.

Копии всей корреспонденции, связанной с сообщениями о любых СНЯ, должны храниться в файлах исследовательского центра и будут регулярно проверяться монитором исследования.

Методология анализа

INV-202 и его метаболит(-ы), если применимо, будут анализироваться валидизированными способами ЖХ-МС/МС только в образцах плазмы субъектов, получавших INV-202. Образцы субъектов, которые получали плацебо, анализироваться не будут.

После подтверждения получения первой партии биоаналитической лабораторией может быть направлен второй набор аликвот. Образцы должны быть упакованы в достаточном количестве сухого льда для поддержания их в замороженном состоянии в течение по меньшей мере 72 часов.

Биоаналитическая работа для задач исследования будет проводиться в соответствии с GCP с использованием СОП, действующих в биоаналитическом подразделении Syneos Health. Указанные СОП соответствуют применимым отраслевым нормам: Руководство по валидации биоаналитических методов, надлежащая лабораторная практика (НЛП) и Руководство по GCP ICH E6 (R2).

Оценка безопасности и переносимости

Полное описание требуемых статистических анализов данных безопасности и переносимости будет представлено в SAP.

Популяция для оценки безопасности

Популяция для оценки безопасности будет включать всех субъектов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства (INV-202 или

плацебо). Популяция для оценки безопасности будет использоваться для обобщения всех процедур оценки безопасности.

Параметры и анализы безопасности и переносимости

5 Безопасность и переносимость INV-202 будут установлены путем оценки НЯ (т.е. серьезности, тяжести, связи с исследуемым лекарственным средством, исхода, продолжительности и способов лечения), основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях, клинических лабораторных параметров и медицинского осмотра.

Демографические параметры будут обобщены в описательных анализах.

10 НЯВЛ будут сведены в таблицу для исследуемых групп лечения и общую таблицу для всех субъектов, которым вводили дозу (популяция для оценки безопасности). Будут оцениваться изменения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ и клинических лабораторных параметров по сравнению с исходным уровнем. Будет задокументировано любое нарушение или разрешение нарушения по сравнению с результатами медицинского осмотра каждого субъекта на исходном уровне. Любые аномальные
15 результаты, отмеченные после введения дозы, будут зафиксированы в качестве НЯ, если они будут считаться клинически значимым изменением относительно исходного уровня. НЯ будут закодированы с использованием последней версии Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA).

20 Данные безопасности и переносимости будут представлены с использованием описательной статистики. Инференциальный статистический анализ данных безопасности не запланирован.

Оценка PK и PD

Полное описание требуемых статистических анализов данных PK/PD будет представлено в SAP.

25 **Популяция для оценки PK**

Популяция для оценки PK будет включать всех субъектов, которые получили любое количество INV-202 и для которых может быть надлежащим образом описан по меньшей мере один параметр PK.

Параметры PK

5 Следующие параметры PK будут рассчитаны для INV-202 и его основных метаболитов на основе концентрации в плазме:

1) $C_{\text{остаточная}}$: концентрация, достигаемая непосредственно перед введением следующей дозы. Будет указана для дней 8, 15 и 22.

10 2) Средние концентрации: сравнение средних значений будет проводиться на основании значений, наблюдаемых у здоровых добровольцев в исследовании фазы 1 FII INV-202-CL-104.

3) Накопление в течение периода введения.

Может быть проведен дополнительный анализ PK. По запросу спонсора повторные анализы PK могут быть проведены в соответствии с СОП клинического центра.

15 **Статистический анализ PK**

Будет представлена описательная статистика.

20 Данные будут использоваться для оценки различий/сходства с данными, полученными у здоровых добровольцев в исследовании фазы 1 FII INV-202-CL-104, и изучения возможного накопления. Сравнение концентраций ($C_{\text{остаточная}}$ у субъектов с метаболическим синдромом и C_{min} , наблюдаемая у здоровых добровольцев) будет проведено для оценки различий PK.

Популяция для оценки PD

Популяция для оценки PD будет включать всех субъектов, которые получили любое количество INV-202 и для которых может быть надлежащим образом описан по меньшей мере один параметр PD после введения дозы.

Параметры PD

- 5 Будут оценены следующие PD параметры:
- 1) ППК уровня глюкозы в крови за 0-3 часа во время ПГТТ
 - 2) Уровень инсулина в плазме - изменение от исходного уровня до ОИ/ПЗ
 - 3) Уровень С-пептида - изменение от исходного уровня до ОИ/ПЗ
 - 4) Липидный профиль плазмы (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды) - изменение
10 от исходного уровня до ОИ/ПЗ
 - 5) Адипонектин и лептин - изменение от исходного уровня до ОИ/ПЗ
 - 6) hs-CRP - изменение от исходного уровня до ОИ/ПЗ
 - 7) Масса тела - изменение от исходного уровня до ОИ/ПЗ
 - 8) Окружность талии - изменение от исходного уровня до ОИ/ПЗ
 - 9) Балл по Опроснику для оценки аппетита и режима питания - изменение от
15 исходного уровня до ОИ/ПЗ
 - 10) Отношение альбумина к креатинину в моче - изменение от исходного уровня до
ОИ/ПЗ

Статистический анализ PD

- 20 Анализ PD будет проведен для популяции для оценки PD.

Все анализы PD будут исключительно описательными, и формальный статистический анализ не планируется. Для описания изменения относительно исходного уровня

значений, включая ППК глюкозы во время ПГТТ, уровень инсулина натощак и уровень С-пептида, липидов (например, триглицеридов, ЛПВП), адипонектина и других биомаркеров, будет использоваться описательная статистика. Для оценки зависимости экспозиция-ответ может быть проведен поисковый анализ зависимости PD от НЯ.

5 **Соблюдение нормативных требований**

Данное исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, GCP и всеми применимыми нормативными актами, включая Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметических средствах, применимые статьи Свода федеральных нормативных актов США (раздел 21), Закон Канады о пищевых продуктах и лекарственных средствах и любые требования НЭК в отношении клинических исследований. Исследование также будет проводиться в соответствии с рекомендациями, изложенными в действующей редакции Хельсинкской Декларации, за исключением того, что регистрация указанных исследований 1 фазы в общедоступной базе данных не является обязательной. В соответствии с требованиями канадского регулирующего органа, заявка на проведение клинического исследования (СТА) будет подана до начала исследования, и перед скринингом должно быть получено письмо об отсутствии возражений (NOL).

Программа обеспечения качества

Клинический центр создал системы контроля качества (QC) и обеспечения качества (QA) с письменными СОП для обеспечения проведения исследования и получения, фиксации и представления данных в соответствии с протоколом, GCP и применимыми нормативными требованиями. Для обеспечения точности всех данных и отчетов применяется строгая программа QC. QA осуществляет надзор за дополнительной программой аудита, основанную на оценке рисков, чтобы обеспечить соблюдение применимых нормативных актов и предписанной документации клинического центра.

Аудиты, проверки и мониторинг

В соответствии с принципами GCP и НЛП исследование может проверяться регуляторными органами, спонсором и компанией Syneos Health. Спонсор имеет право на доступ к информации о статусе исследования и просмотр оригинальных документов исследования.

5 **Конфиденциальность и хранение документации исследования**

Настоящий документ содержит коммерческую тайну и коммерческую информацию, которая является конфиденциальной и не может быть раскрыта третьим лицам. Лица, которые получают доступ к данному протоколу исследования, должны быть проинформированы о том, что вся информация, содержащаяся в настоящем документе, является конфиденциальной и не подлежит дальнейшему разглашению. Эти ограничения также применяются ко всем будущим уведомлениям, если их будут рассматривать в качестве не подлежащих оглашению или конфиденциальных. Публикация результатов исследования может быть разрешена только с письменного разрешения спонсора.

15 Вся информация о субъекте, полученная в ходе исследования, будет храниться с соблюдением конфиденциальности. Субъекты будут идентифицированы посредством обезличенного идентификатора на всех образцах и в отчетах исследования, предоставленных спонсору или его представителю. В соответствии с требованиями ICH GCP уполномоченным представителям спонсора, монитору(-ам), аудитору(-ам), НЭК и регулирующему(-им) органу(-ам) будет предоставлен прямой доступ к оригинальным отчетам о субъекте, связанным с исследованием, для проверки процедур и/или данных клинического исследования без нарушения конфиденциальности субъекта в той мере, в которой это разрешено применимым законодательством и нормативными актами. Согласие субъекта на раскрытие такой информации будет получено в письменном виде в 20 ФИС. Кроме того, если в ходе исследования субъекту потребуется медицинская помощь или госпитализация, исследовательский центр может связаться с лечащим врачом с согласия субъекта, за исключением случаев, когда согласие не может быть получено по 25

причине экстренной ситуации. Если результаты исследования будут опубликованы, то личность субъекта останется конфиденциальной.

Клинический центр будет хранить надлежащие записи исследования в течение 25 лет после завершения или прекращения исследования. По истечении указанного периода со спонсором свяжутся, чтобы определить, будут ли документы исследования направлены спонсору, уничтожены или храниться в клиническом центре или другом учреждении в течение более длительного периода времени за счет спонсора.

Перечень сокращений

АСЕА	арахидонил-2'-хлорэтиламид
НЯ	нежелательное явление
ЩФ	щелочная фосфатаза
АЛТ	аланинаминотрансфераза
аЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
АСТ	аспартатаминотрансфераза.
ППК	площадь под кривой
ИМТ	индекс массы тела
АД	артериальное давление
CB1R	каннабиноидный рецептор 1 типа
ССКАR	рецептор холецистокинина типа А
CDER	Центр оценки и исследований лекарственных средств
ЦНС	центральная нервная система
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
C-SSRS	Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений
СТА	заявка на проведение клинического исследования
ЛПП	лекарственное повреждение печени
DIO	алиментарное ожирение
DMP	план управления данными
ЭКГ	электрокардиограмма

рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
ОИ	окончание исследования
ОЛ	окончание лечения
ПЗ	преждевременное завершение
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США
FIN	первый с участием человека
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ПН	последующее наблюдение
GCP	Надлежащая клиническая практика
НЛП	Надлежащая лабораторная практика
НПП	Надлежащая производственная практика
GR	глюкокортикоидный рецептор
HbA1C	гемоглобин A1C
HbsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ЛПВП	липопротеин высокой плотности
HEENT	голова, глаза, уши, нос и горло
HEK293	клеточная линия из эмбриональной почки человека 293
hERG	ген альфа-единицы калиевого канала человека
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
HPBL	лимфоциты периферической крови человека
ЧСС	частота сердечных сокращений
hs-CRP	высокочувствительный С-реактивный белок
IC ₅₀	концентрация полумаксимального ингибирования
ФИС	Форма информированного согласия
IB	брошюра исследователя
ICH	Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для применения человеком

НЭК	независимый этический комитет
I _{кр}	быстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления
MHO	международное нормализованное отношение
BB	внутривенно
IVIVC	Корреляция <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i>
KOPR	к-опиоидный рецептор
ЛПНП	липопротеин низкой плотности
MAD	многократные возрастающие дозы
MDMA	3,4-метилендиоксиметамфетамин
MDRD4	Исследование модификации диеты при заболеваниях почек (4 переменные)
MedDRA	Медицинский словарь для регуляторной деятельности
MM	молекулярная масса
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
NOAEL	уровень без наблюдаемых нежелательных эффектов
NOL	письмо об отсутствии возражений
ПГТТ	пероральный глюкозотолерантный тест
OT	температура в полости рта
RCP	фенциклидин
PD	фармакодинамика
PK	фармакокинетика
ППП	площадь полярной поверхности
ПВ	протромбиновое время
ЧТВ	частичное тромбoplastиновое время
QA	обеспечение качества
QC	контроль качества
QTcF	Интервал QT с коррекцией по формуле Фридерика
ЧДД	частота дыхательных движений
SAD	однократная возрастающая доза

СНЯ	серьезное нежелательное явление
SAP	план статистического анализа
СКО	среднеквадратическое отклонение
СОП	стандартная операционная процедура
SSI	значительная проблема безопасности
SUSAR	предполагаемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция
T4	тироксин
TBL	общий билирубин
НЯВЛ	нежелательное явление, возникшее в ходе лечения
ТТГ	тиреотропный гормон
ВПН	верхний предел нормы
V1AR	рецептор вазопрессина типа 1А
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ЛПОНП	липопротеин очень низкой плотности

Синопис протокола

Название исследования:	Исследование фазы 1b для изучения фармакокинетических и фармакодинамических эффектов INV-202 у субъектов с метаболическим синдромом, определяемым гипертриглицеридемией, абдоминальным ожирением и нарушением толерантности к глюкозе, в течение 28 дней.
Исследуемое лекарственное средство:	INV-202
Фаза и тип исследования:	Фаза 1B — исследование с введением повторяющихся доз
Задачи:	<ul style="list-style-type: none"> • Изучение фармакокинетики (PK) INV-202 у субъектов с признаками метаболического синдрома в течение 28 дней. • Изучение фармакодинамических (PD) эффектов INV-202 посредством измерения метаболизма глюкозы и липидного профиля в течение 28 дней. • Оценка безопасности и переносимости INV-202 в течение 28 дней.
Критерии оценки исследования:	<p><u>Критерии оценки PK:</u></p> <p>PK параметры INV-202 и его основного(-ых) метаболита(-ов). Подробная информация приведена в разделе PK протокола, и дополнительная информация будет включена в план статистического анализа (SAP).</p> <p><u>Критерии оценки PD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Площадь под кривой (ППК) уровня глюкозы в крови за 0-3

часа во время перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)

- Изменение по сравнению с исходным уровнем для следующего:
 - Уровень инсулина в плазме
 - Уровень С-пептида
 - Липидный профиль плазмы (липопротеины высокой плотности [ЛПВП], липопротеины низкой плотности [ЛПНП], липопротеины очень низкой плотности [ЛПОНП] и триглицериды)
 - Адипонектин и лептин
 - Высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP)
 - Масса тела
 - Окружность талии
 - Индекс по Опроснику для оценки аппетита и режима питания
 - Отношение альбумина к креатинину в моче

Критерии оценки безопасности:

- Нежелательные явления (НЯ): Частота, тяжесть, время появления, продолжительность и связь с исследуемым лекарственным средством
- Серьезные нежелательные явления (СНЯ): Частота, тяжесть, время появления, продолжительность и связь с исследуемым лекарственным средством
- Прекращение участия в исследовании по причине НЯ
- Изменения клинических лабораторных параметров

<p>Дизайн исследования:</p>	<p>Исследование будет представлять собой одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 28-дневное исследование фазы 1В с введением повторяющихся доз. Исследование будет включать субъектов с признаками метаболического синдрома и нарушения толерантности к глюкозе, которых рандомизируют в отношении 1:1 для получения либо INV-202, либо плацебо. 20 субъектов будут получать 25 мг INV-202, и 20 субъектов будут получать соответствующее плацебо ежедневно 28 дней подряд, в общей сложности 40 субъектов.</p>
<p>Субъекты:</p>	<p>В данное исследование планируется отобрать до 40 субъектов с метаболическим синдромом (определенным по гипертриглицеридемии, абдоминальному ожирению и нарушенной толерантности к глюкозе) и без других значимых и неконтролируемых или нестабильных медицинских состояний. Субъектами будут являться мужчины или женщины возрастом ≥ 18 и ≤ 65 лет. Субъекты должны иметь признаки нарушенной толерантности к глюкозе (ПГТТ или гемоглобин А1С [HbA1C] $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$), повышенный уровень триглицеридов натощак ($> 1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин) и окружность талии по меньшей мере 88 см для женщин и 102 см для мужчин.</p>
<p>Процедуры скрининга:</p>	<p>Демографические данные, медицинский и медикаментозный анамнез, полный медицинский осмотр, измерение антропометрических показателей, оценка по Колумбийской шкале серьезности суицидальных намерений (C-SSRS), ПГТТ, основные показатели жизнедеятельности (артериальное давление [АД], частота сердечных сокращений [ЧСС], частота</p>

	<p>дыхательных движений [ЧДД] и температура в полости рта [ОТ]), электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, общий анализ крови, биохимия, коагулограмма, эндокринология (только фолликулостимулирующий гормон [ФСГ]), серология (антиген и антитело к вирусу иммунодефицита человека [ВИЧ], поверхностный антиген вируса гепатита В [HbsAg] и антитело к вирусу гепатита С [ВГС]), анализ мочи, сывороточный тест на беременность, проба на алкоголь в выдыхаемом воздухе и скрининг мочи на наркотики.</p>
<p>Критерии включения:</p>	<p>Для включения в исследование субъекты должны соответствовать всем следующим критериям:</p> <p>Предоставление подписанной и датированной формы информированного согласия (ФИС).</p> <p>Готовность и способность соблюдать все процедуры исследования на протяжении всего исследования.</p> <p>Мужчина или женщина в возрасте от ≥ 18 до ≤ 65 лет.</p> <p>Окружность талии ≥ 88 см для субъектов-женщин или ≥ 102 см для субъектов-мужчин.</p> <p>Уровень триглицеридов натощак $> 1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин.</p> <p>Результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю > 140 мг/дл или показателю > 200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$.</p> <p>Женщины детородного возраста, которые находятся в половых отношениях с нестерильным партнером-мужчиной (стерильные партнеры-мужчины определены как мужчины, прошедшие вазэктомию по меньшей мере за 6 месяцев до</p>

первого введения исследуемого лекарственного средства), должны согласиться использовать один из следующих приемлемых способов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение по меньшей мере 30 дней после заключительного введения исследуемого лекарственного средства:

- a) Одновременно, использование гормональных противозачаточных средств, начатое по меньшей мере за 4 недели до введения исследуемого лекарственного средства, и обязательное согласие на использование такого же гормонального противозачаточного средства на протяжении всего исследования и использование презерватива для партнера-мужчины;
- b) Одновременно, использование внутриматочного противозачаточного устройства, установленного по меньшей мере за 4 недели до введения исследуемого лекарственного средства, и использование презерватива для партнера-мужчины;
- c) Одновременно, использование диафрагмы или шейного колпачка с нанесенным внутрь влагиалища спермицидом и использование презерватива для партнера-мужчины, начатое по меньшей мере за 21 день до введения исследуемого лекарственного средства.

Женщины, не способные к деторождению, должны соответствовать следующему:

- d) Период постменопаузы (отсутствие менструаций в течение по меньшей мере 12 месяцев до первого введения исследуемого лекарственного средства) с подтверждением

статуса постменопаузы по документально зафиксированному уровню ФСГ ≥ 40 мМЕ/мл; или

- e) Хирургическая стерильность (тотальная гистерэктомия, двусторонняя овариэктомия или лигирование маточных труб по меньшей мере за 6 месяцев до первого введения исследуемого лекарственного средства).

Субъекты-мужчины, которые не проходили вазэктомию в течение по меньшей мере 6 месяцев и которые вступают в половые отношения с партнером-женщиной детородного потенциала (женщины детородного потенциала определены как женщины, которые ни находятся в периоде постменопаузы, ни являются хирургически стерильными), должны дать согласие на использование одного из следующих приемлемых способов контрацепции от первого введения исследуемого лекарственного средства и по меньшей мере до 90 дней после заключительного введения исследуемого лекарственного средства:

- f) Одновременно, использование презерватива мужчиной и, для партнера-женщины, использование гормональных противозачаточных средств в течение по меньшей мере 4 недель, или внутриматочного противозачаточного устройства, установленного по меньшей мере за 4 недели;
- g) Одновременно, использование презерватива мужчиной и, для партнера-женщины, использование диафрагмы или шеечного колпачка с нанесенным внутрь влагалища спермицидом.

Субъекты-мужчины (включая мужчин прошедших вазэктомию), имеющие беременного партнера, должны согласиться

	<p>использовать презервативы от первого введения исследуемого лекарственного средства и в течение 90 дней после заключительного введения исследуемого лекарственного средства.</p> <p>Субъекты-мужчины должны отказаться от донорства спермы в течение 90 дней после заключительного введения исследуемого лекарственного средства.</p>
<p>Критерии исключения:</p>	<p>Субъекты, к которым относится любое из следующего, будут исключены из исследования:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Кормящие женщины на момент скрининга. 2) Женщины с положительным тестом на беременность на момент скрининга или перед введением исследуемого лекарственного средства. 3) Наличие в анамнезе значительной гиперчувствительности к исследуемому лекарственному средству или вспомогательным веществам в исследуемом лекарственном средстве. 4) Тяжелые реакции гиперчувствительности, такие как анафилаксия, в анамнезе. 5) Наличие в анамнезе редких наследственных проблем, связанных с непереносимостью галактозы и/или лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. 6) Положительные результаты скрининга на антиген и антитела ВИЧ, тестов на HbsAg или ВГС. 7) Наличие значительного риска к совершению суицида, определенного по индексу C-SSRS, соответствующему

мышлению >1 типа, во время скрининга.

- 8) Любое клинически значимое заболевание в течение 28 дней до введения исследуемого лекарственного средства.
- 9) Текущее или имеющееся в анамнезе значимое заболевание желудочно-кишечного тракта, печени или почек, или хирургическое вмешательство, которое может отрицательно повлиять на биодоступность лекарственного средства.
- 10) Наличие в анамнезе значительного и неконтролируемого или нестабильного сердечно-сосудистого, легочного, гематологического, неврологического, психиатрического, эндокринного, иммунологического или дерматологического заболевания.
- 11) Наличие в анамнезе приступов (эпилепсии) любого типа.
- 12) Операции на черепе в анамнезе.
- 13) Наличие клинически значимых отклонений на ЭКГ во время скринингового визита, по результатам медицинского заключения (максимальный интервал QT с коррекцией по формуле Фридерика [QTcF] 450 мс).
- 14) Любые другие клинически значимые отклонения результатов лабораторных испытаний во время скрининга, которые, по мнению исследователя, могут повысить риск для субъекта при участии в исследовании, поставить под угрозу полное участие в исследовании или препятствовать интерпретации данных исследования. Небольшое повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ), которое можно наблюдать при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), не приводит к исключению. Тем не менее, указанные субъекты должны

соблюдать требования раздела Безопасность для печени.

15) Новый рецептурный препарат или изменения режима приема в течение 90 дней до первой дозы (т.е. разрешены стабильные дозы антигипертензивных препаратов и т.д.).

16) Применение следующих лекарственных препаратов в указанные ниже сроки, за исключением лекарственных препаратов, исключенных исследователем в индивидуальном порядке в связи с предположением о малой вероятности их влияния на профиль РК исследуемого лекарственного средства или безопасность субъекта (например, местных лекарственных продуктов, не имеющих значительного системного всасывания):

- a) Любая вакцинация, включая вакцину против COVID-19, в течение 14 дней до введения первой дозы;
- b) Инъекция депо или имплантат любого лекарственного средства в течение 3 месяцев до введения первой дозы;
- c) Любые лекарственные средства, которые заведомо индуцируют или ингибируют метаболизм лекарственных средств в печени, в течение 30 дней до введения первой дозы.
- d) Любые лекарственные средства для лечения диабета в течение 30 дней до введения первой дозы.
- e) Любые лекарственные средства, запрещенные исследователем в индивидуальном порядке в связи с предположением о высокой вероятности их влияния на профиль PD исследуемого лекарственного средства или безопасность субъекта, в течение периода, составляющего по меньшей мере 5 периодов полувыведения данного

лекарственного средства, и как минимум 30 дней до введения первой дозы.

17) Положительный результат анализа мочи на наркотики или алкоголь в выдыхаемом воздухе во время скрининга.

18) Наличие в анамнезе чрезмерного употребления алкоголя в течение 1 года до скрининга или регулярного употребления алкоголя в течение 6 месяцев до скринингового визита (более 14 единиц алкоголя в неделю [1 единица = 150 мл вина, 360 мл пива или 45 мл 40% спирта]).

19) Наличие в анамнезе злоупотребления наркотическими средствами в течение 1 года до скрининга, прием легких наркотических средств в течение 3 месяцев до скрининга, марихуаны в течение 1 месяца до скрининга или тяжелых наркотических средств (таких как кокаин, фенциклидин [PCP], крэк, производные опиатов, включая героин, и производные амфетамина) в течение 1 года до скрининга.

20) Применение любым способом (например, перорально, путем ингаляции, местно) любого продукта, содержащего каннабиноиды, включая каннабис, в течение 1 месяца до скрининга.

21) Участие в клиническом научном исследовании, включающем введение исследуемого или зарегистрированного лекарственного средства или устройства в течение 30 дней (или как минимум 5 периодов полувыведения в зависимости от того, что больше) до введения первой дозы, введение биологического продукта в контексте клинического научного исследования в течение 90 дней до введения первой дозы или одновременное участие в экспериментальном исследовании, в

	<p>котором не предусмотрено введение лекарственного средства или устройства.</p> <p>22) Донорство плазмы в течение 7 дней до введения дозы. Донорство или потеря крови (за исключением объема, взятого при скрининге) от 50 мл до 499 мл крови в течение 30 дней или более 499 мл в течение 56 дней до введения первой дозы.</p> <p>23) Любая причина, которая, по мнению исследователя, будет препятствовать участию субъекта в исследовании.</p>
<p>Визиты в рамках исследования:</p>	<p>Субъекты совершат 8 визитов в рамках исследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Скрининговый визит в течение 35 дней после рандомизации; • Первый визит исходного уровня в день -1; • Второй визит исходного уровня в день 1; • 3 еженедельных визита в течение периода лечения в дни 8, 15 и 22; • Визит окончания лечения (ОЛ) в день 29 (+2 дня); и • Визит окончания исследования (ОИ) в день 35 (+2 дня).
<p>Исследуемое лекарственное средство и лекарственная форма:</p>	<p>Исследуемый продукт: INV-202: 25 мг таблетки.</p> <p>Плацебо: Таблетки, идентичные по внешнему виду, цвету, форме и размеру активным таблеткам INV-202.</p>
<p>Введение исследуемого лекарственного средства:</p>	<p>Субъекты будут получать дневную пероральную дозу INV-202 25 мг или соответствующее плацебо 28 дней подряд.</p> <p>Во время визита исходного уровня и визитов последующего наблюдения в дни 8, 15 и 22 не допускается прием пищи в течение по меньшей мере 8 часов до прибытия в клинику вплоть</p>

	<p>до завершения всех запланированных процедур оценки. После завершения процедур оценки субъектам будет предоставлено питание, и дневная доза будет принята с пищей в центре исследования. В случае всех остальных доз субъекты будут принимать исследуемое лекарственное средство независимо и будут проинструктированы относительно самостоятельного введения дозы исследуемого лекарственного средства раз в день с пищей.</p>
<p>Ограничения в исследовании:</p>	<p>Субъектов попросят воздержаться от использования продуктов, которые потенциально могут повлиять на их безопасность и/или профиль РК исследуемого лекарственного средства. Основные ограничения в исследовании включают:</p> <ul style="list-style-type: none"> - новый рецептурный препарат или изменения режима приема лекарственного препарата за 90 дней до введения первой дозы и до забора заключительного образца крови для оценки РК в исследовании; - любая вакцинация, включая вакцину от COVID-19, за 14 дней до введения первой дозы и до забора заключительного образца для оценки РК в исследовании; - пищевые продукты или напитки, содержащие грейпфрут, карамболу, гранат, ананас или помело, за 7 дней до введения дозы и до забора заключительного образца крови для оценки РК в исследовании; - продукты на спиртовой основе за 8 часов до каждого визита. Субъектам предложат ограничить употребление алкоголя до умеренного уровня (<2 напитков в день) от дня -1 до завершения исследования. <p>ПГТТ будет проводиться при скрининге, в день -1 и в день 29 (+2)</p>

	<p>дня). Так как активность может исказить результаты испытания, от субъектов потребуется сохранять сидячее положение, если иное не требуется по медицинским показателям или для проведения процедур, от момента введения глюкозной нагрузки до заключительного забора крови (через 2 часа после приема глюкозы во время скрининга и через 3 часа после приема глюкозы во время других визитов).</p>
<p>Забор образцов крови для анализа РК/PD:</p>	<p>Примерно 6 образцов крови будут собраны для оценки РК/PD в следующие моменты времени: до введения дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время визита последующего наблюдения (ПН)/ОИ/преждевременного завершения (ПЗ) в день 35 (+2 дня).</p>
<p>Меры безопасности для печени:</p>	<p>Указанные далее инструкции следует выполнять, если маркеры функции печени и клиническая картина будут указывать на появление нарушения печени во время исследования.</p> <p>Безопасность для печени у всех рандомизированных пациентов будет оцениваться с использованием следующего алгоритма на основании руководства FDA по борьбе с лекарственным повреждением печени (ЛПП) (руководства (Центр оценки и исследования лекарственных средств (CDER), FDA. Отраслевое руководство: лекарственное повреждение печени: дорегистрационная клиническая оценка. Июль 2009 г.)).</p> <p>При повышении уровня АЛТ или АСТ в сыворотке до $> 3 \times$ ВПН следует проводить повторное исследование в течение 48-72 часов для всех четырех обычных показателей, определяемых в сыворотке (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы [ЩФ] и общего билирубина [ТBL]) для подтверждения аномалий и определения тенденции к их увеличению или снижению. Также необходимо получить сведения о симптомах.</p>

	<p>Необходимость быстрого повторного исследования особенно велика, если уровень АЛТ или АСТ намного превышает 3 x ВПН и/или уровень ТВЛ превышает 2 x ВПН.</p> <p>Если симптомы сохраняются или при повторном исследовании наблюдается уровень АЛТ или АСТ > 3 x ВПН для субъектов с нормальными показателями на исходном уровне или 2-кратное повышение относительно исходного уровня для субъектов с повышенными значениями указанных показателей до воздействия лекарственного средства, то будет уместным начать тщательное наблюдение для определения возможного облегчения или ухудшения отклонений. Тщательное наблюдение включает повторное исследование два или три раза в неделю, составление подробного медицинского и медикаментозного анамнеза, исключение других причин и т.д. Если тщательное наблюдение невозможно, то введение лекарственного средства следует прекратить. Кроме того, введение INV-202 следует прекратить, если:</p> <ul style="list-style-type: none"> • АЛТ или АСТ > 5 x ВПН • АЛТ или АСТ > 3 x ВПН и (ТВЛ >2 x ВПН или международное нормализованное отношение [МНО] >1,5) • АЛТ или АСТ > 3 x ВПН и появляется усталость, тошнота, рвота, боль или болезненные ощущения в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия (> 5%).
<p>Мониторинг безопасности в ходе исследования:</p>	<p><u>Медицинский надзор:</u> На протяжении исследования клинический персонал будет отслеживать НЯ у субъектов. Исследователь или уполномоченное лицо будут находиться в исследовательском центре во время первого введения исследуемого лекарственного средства.</p>

	<p><u>Краткий медицинский осмотр:</u> Перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22 и в день 29 (+2 дня).</p> <p><u>Измерение антропометрических показателей (только масса тела и окружность талии):</u> Перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22 и в день 29 (+2 дня).</p> <p><u>Основные показатели жизнедеятельности:</u> Перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22 и в день 29 (+2 дня).</p> <p><u>ЭКГ в 12 отведениях:</u> Перед введением дозы в день 1 и в день 29 (+2 дня).</p> <p><u>Лабораторная оценка:</u></p> <p>Тест мочи на беременность: Перед введением дозы в день 1.</p> <p>Общий анализ крови, биохимия, коагулограмма, эндокринология и анализ мочи: Перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22 и в день 29 (+2 дня).</p> <p>ПГТТ: В день -1 и день 29 (+2 дня).</p> <p><u>Опросники:</u></p> <p>C-SSRS: В день -1 и день 29 (+2 дня).</p> <p>Опросник для оценки аппетита и режима питания: Перед введением дозы в дни 1, 8, 15 и 22 и в день 29 (+2 дня).</p> <p>На протяжении периода лечения субъекты будут записывать время введения, любые наблюдения относительно вкуса таблеток, а также любые НЯ, которые они могут испытывать, в дневнике субъекта.</p> <p>Дополнительные измерения безопасности могут быть проведены по решению исследователя по причинам, связанным с безопасностью субъекта.</p>
Визит ПН/ОИ/ПЗ:	Визит ПН будет проводиться в день 35 (+2 дня), примерно через

	<p>168 часов после заключительного введения исследуемого лекарственного средства.</p> <p>Проведение процедур ОИ запланировано на визит ПН и будет состоять из оценки следующего: полный медицинский осмотр, С-SSRS, основные показатели жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях, общий анализ крови, биохимия, коагулограмма, эндокринология, анализ мочи, тест мочи на беременность, отбор образцов крови для РК/PD и мониторинг НЯ.</p> <p>Указанные процедуры будут проводиться в течение 14 дней после завершения участия субъекта в исследовании в случае ПЗ. Субъекты, преждевременно прекратившие участие в исследовании, совершат визит ПЗ.</p>
Аналитический способ:	<p>Биоаналитическое подразделение Syneos Health будет анализировать INV-202 и его основной(-ые) метаболит(-ы) в образцах плазмы валидизированными способами. Будут проанализированы только субъекты, получавшие лечение INV-202.</p>
Параметры безопасности и переносимости:	<p>Безопасность и переносимость INV-202 будут установлены путем оценки НЯ (т.е. серьезности, тяжести, связи с исследуемым лекарственным препаратом, исхода, продолжительности и способов лечения), основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ, клинических лабораторных параметров и медицинского осмотра.</p>
Параметры РК:	<p>Следующие параметры будут рассчитаны для INV-202 и его основного(-ых) метаболита(-ов) на основе концентрации в плазме: $C_{\text{остаточная}}$, средние концентрации и накопление за период введения.</p>
Параметры PD:	<p>Будут рассчитаны следующие PD параметры: ППК уровня</p>

	<p>глюкозы в крови за 0-3 часа во время ПГТТ. Изменения по сравнению с исходным уровнем: уровня инсулина в плазме, уровня С-пептида, липидного профиля плазмы (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов), адипонектина и лептина, hs-CRP, массы тела, окружности талии, индекса Опросника для оценки аппетита и режима питания и отношения альбумина к креатинину в моче.</p>
<p>Статистический анализ:</p>	<p>Полное описание требуемых статистических анализов данных безопасности, переносимости РК и PD будет представлено в SAP. Образцы субъектов, которые получали плацебо, будут исключены из анализа РК/PD.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Анализ РК:</u> • Будет представлена описательная статистика. Сравнение концентраций ($C_{\text{остаточная}}$ у субъектов с метаболическим синдромом и C_{min}, наблюдаемая у здоровых добровольцев из исследования фазы 1 первого использования у человека (FIN) INV-202-CL-104) для оценки различий РК. • <u>Анализ PD:</u> • Все анализы PD будут исключительно описательными, и формальный статистический анализ не планируется. Для описания изменения относительно исходного уровня значений, включая ППК глюкозы во время ПГТТ, уровень инсулина натощак и уровень С-пептида, липидов (например, триглицеридов, ЛПВП), адипонектина и других биомаркеров, будет использоваться описательная статистика. Для оценки зависимости экспозиция-ответ может быть проведен поисковый анализ зависимости PD от НЯ. • <u>Анализ безопасности и переносимости:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> Анализ безопасности будет проведен для популяции для оценки безопасности.НЯ, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ), будут сведены в таблицу для исследуемых групп лечения. Будут оцениваться изменения основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ и клинических лабораторных параметров по сравнению с исходным уровнем. Параметры безопасности, включая НЯ, СНЯ, лабораторные показатели, основные показатели жизнедеятельности и результаты ЭКГ, будут оцениваться и указываться при помощи описательной статистики.
--	---

Расписание мероприятий

ПРОЦЕДУРА	Скрининг	Исходный уровень		Еженедельные визиты	Окончание лечения	День 35 (+2) Визит
	День от -35 до -2	День -1	День 1	День 8, 15 и 22	День 29 (+2)	ПН/ОИ/ПЗ ¹ 1
1. Информированное согласие	X					
2. Демографические данные	X					
3. Медицинский и медикаментозный анамнез	X		X			
4. Проверка и мониторинг НЯ и сопутствующих лекарственных препаратов	X	X	X	X	X	X

ПРОЦЕДУРА	Скрининг	Исходный уровень		Еженедельные визиты	Окончание лечения	День 35 (+2) Визит
	День от -35 до -2	День -1	День 1	День 8, 15 и 22	День 29 (+2)	ПН/ОИ/ПЗ ¹ 1
5. Медицинский осмотр ¹	X		X	X	X	X
6. Антропометрические показатели (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии) ²	X		X	X	X	
7. Шкала C-SSRS ³	X	X			X	X
8. Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧДД, ОТ)	X		X	X	X	X
9. ЭКГ в 12 отведениях	X		X		X	X
10. ПГТТ ^{4,5}	X	X			X	
11. Общий анализ крови ⁵	X		X	X	X	X
12. Биохимия ⁵	X		X	X	X	X
13. Коагулограмма ⁵	X		X	X	X	X
Эндокринология ^{5,6}	X		X	X	X	X
14. Серология (ВИЧ, гепатит В и С) ⁵	X					
15. Сывороточный тест на беременность	X					
16. Тест мочи на беременность ⁷			X			X

ПРОЦЕДУРА	Скрининг	Исходный уровень		Еженедельные визиты	Окончание лечения	День 35 (+2)
	г	День от -35 до -2	День -1	День 1	День 8, 15 и 22	День 29 (+2)
17. Анализ мочи ⁵	X		X	X	X	X
18. Опросник для оценки аппетита и режима питания			X	X	X	
19. Проверка дневника ⁸				X	X	
20. Скрининг мочи на наркотики	X					
21. Проба на алкоголь в выдыхаемом воздухе	X					
22. Введение лекарственных средств ⁹			X	X		
23. Образцы крови для РК ¹⁰			X	X	X	X
24. Образцы крови для PD ¹⁰			X	X	X	X

1 Полный медицинский осмотр будет проводиться во время скрининга и визита ПН/ОИ/ПЗ в день 35 (+2 дня). Краткий медицинский осмотр будет проводиться в дни 1, 8, 15, 22 и 29. Дополнительные медицинские осмотры будут проводиться по усмотрению исследователя.

- 5 2 Рост будет измеряться только при скрининге. Масса тела и окружность талии будут измеряться до введения дозы в дни 1, 8, 15, 22 и день 29 (+2 дня). Масса тела и окружность талии будут измеряться во все временные точки в трех повторностях стандартным способом измерения. Индекс массы тела (ИМТ) будет рассчитываться по мере необходимости.

- 3 Если скрининг по C-SSRS проводили более чем за 21 день до дня -1, то в день -1 следует проводить повторное тестирование по C-SSRS. В ином случае результаты скрининга по C-SSRS можно использовать в качестве оценки исходного уровня.
- 4 Проведение ПГТТ во время скрининга не потребуется при наличии подтвержденного
5 уровня $HbA1C \geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$, определенного в предыдущие 3 месяца. Во время скрининга (если применимо), в день -1 и день 29 (+2 дня) субъекты будут проходить ПГТТ, включающий нагрузку 75 г глюкозы и забор крови до нагрузки (если применимо) и через 30 минут, 1 час, 2 часа и 3 часа (если применимо) после приема глюкозы.
- 10 5 Лабораторные исследования будут проводиться после отказа от приема пищи в течение 8 часов.
- 6 Уровень ФСГ будет измеряться только при скрининге для подтверждения статуса постменопаузы. С-пептид, инсулин, тиреотропный гормон (ТТГ) и тироксин (Т4)
будут измеряться до введения дозы в дни 1, 8, 15 и 22, в день 29 (+2 дня) и во время
15 визита ПН/ОЛ/ПЗ в день 35 (+2 дня).
- 7 Положительный результат теста мочи на беременность будет подтверждаться в сывороточном тесте на беременность.
- 8 На протяжении периода лечения субъекты будут записывать время введения, любые наблюдения относительно вкуса таблеток, а также любые НЯ, которые они могут
20 испытывать, в дневнике субъекта. Дневники будут собираться и проверяться в дни 8, 15, 22 и 29 (+2 дня).
- 9 Субъекты будут получать пероральные дозы INV-202 или соответствующего плацебо раз в день от дня 1 до дня 28. Все процедуры введения исследуемого лекарственного средства будут разделены примерно 24-часовым интервалом и должны проводиться
25 примерно в одно время каждый день.
- 10 Образцы крови для PK/PD будут собраны в дни 1, 8, 15, 22 до введения дозы, в день 29 (+2 дня) и в день 35 (+2 дня) во время визита ПН/ОИ/ПЗ.

По плану процедуры ОИ будут проводиться во время визита ПН в день 35 (+2 дня) или в течение 14 дней после завершения участия субъекта в исследовании в случае ПЗ.

Субъекты, преждевременно прекратившие участие в исследовании, совершат визит ПЗ.

Результаты исследования

5 I. Изменение массы тела, окружности талии, ИМТ

Было показано, что INV-202 индуцирует снижение массы тела, уменьшение окружности талии и ИМТ, как показано ниже на фигуре 1 и в таблице 1. У каждого отдельного пациента, принимавшего INV-202, масса тела снижалась. Максимальное снижение массы тела в процентах после 28-дневного лечения составляло 6%, и самое низкое составляло 0,1%. Статистически значимые изменения массы тела были отмечены во время первого визита в клинику (день 8) и в среднем соответствовали уменьшению массы тела на 1,4%.

ТАБЛИЦА 1

Изменение относительно исходного уровня (СКО)	INV-202	Плацебо	P-критерий
Масса тела (кг)	-3,50 (1,42)	0,55 (0,80)	P<0,01
Масса тела (%)	-3,33% (1,36)	0,50% (0,73)	P<0,01
Талия (см)	-1,91 (2,2)	0,02 (3,0)	P=0,036
ИМТ (кг/м²)	-1,20	0,21	P<0,01

15 II. Липиды и глюкоза

Влияние INV-202 на уровень липидов и глюкозы показано ниже в таблице 2:

ТАБЛИЦА 2

Изменение относительно исходного уровня (СКО)	INV-202	Плацебо	P-критерий
Триглицериды (ммоль/л)	-0,179 (0,54)	0,095 (0,36)	P=0,08
Триглицериды (%)	-7,9% (4,4%	
ЛПВП (ммоль/л)	0,0015 (0,10)	-0,02 (0,08)	P=0,48
ЛПВП (%)	0,13%	-1,7%	
ЛПНП (ммоль/л)	-0,50 (0,59)	0,02 (0,30)	P=0,004
ЛПОНП (ммоль/л)	-0,08 (0,25)	0,04 (0,17)	p=0,09
Общий холестерин (ммоль/л)	-0,56 (0,60)	0,04 (0,39)	p=0,002
ПГТТ (ч*ммоль/л)	2,24 (4,76)	3,46 (4,00)	p=0,192
HgbA1C (%)	-0,005 (1,8)	0,065 (1,5)	p=0,058
C-пептид (нмоль/л)	0,036 (0,16)	0,054 (0,19)	p=0,71
Инсулин (пмоль/л)	-5,0 (46)	-1,2 (60)	p=0,41
hs-CRP (мг/л)	-1,6 (2,5)	0,6 (4,1)	p=0,054

III. Лабораторные показатели эндокринной системы и почек

Влияние INV-202 на маркеры эндокринной системы и почек показано ниже.

ТАБЛИЦА 3

(СКО)	INV-202	Плацебо	P-критерий
--------------	----------------	----------------	-------------------

Т4 (пмоль/л)	0,516	-0,782	P=0,02
ТТГ (мМЕ/л)	-0,014	0,709	P=0,008
Адипонектин (мг/л)	0,15 (1,6)	-0,65 (1,6)	p=0,13
Лептин (мкг/л)	-2,64 (4,5)	-1,66 (7,1)	p=0,35
Лептин (%)	-18%		
pСКФ (СКД-ЕРІ 2021) мл/мин/1,73 м2	3,23	-0,75	P=0,07

IV. Общие данные C-SSRS

Как показано ниже:

5 Ни у одного субъекта до или после лечения не было активных, неспецифических суицидальных мыслей.

Ни у одного субъекта до или после лечения не было фактической, недопущенной, запланированной или прерванной попытки суицида.

ТАБЛИЦА 4

	Всего		INV-202		Плацебо	
	Исходный уровень	ОЛ	Исходный уровень	ОЛ	Исходный уровень	ОЛ
Желание умереть	0	0	0	0	0	0
Неспецифические активные суицидальные мысли	0	0	0	0	0	0
Суицидальное	0	0	0	0	0	0

поведение						
------------------	--	--	--	--	--	--

V. Безопасность для печени

Все биохимические показатели печени находились в пределах нормы у всех пациентов на протяжении всего исследования. Значимые изменения уровня билирубина (общего, 5 прямого, непрямого) или трансаминаз (АСТ и АЛТ) отсутствовали.

VI. Основные показатели жизнедеятельности

ТАБЛИЦА 5

Изменение относительно исходного уровня	INV-202	Плацебо	р-критерий
Систолическое артериальное давление (САД) (мм рт.ст.)	-4,65	1,64	P=0,21
Диастолическое артериальное давление (ДАД) (мм рт.ст.)	-0,25	-0,94	P=0,73
Частота сердечных сокращений (уд./мин)	2,3	-0,05	P=0,41
Темп. (°C)	-0,045	-0,018	P=0,70

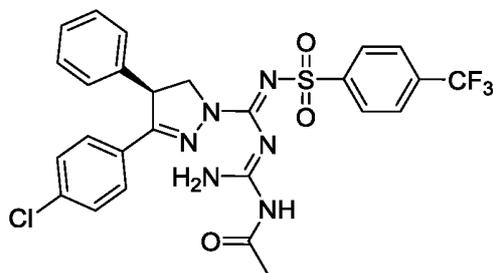
10 Несмотря на то, что изобретение было проиллюстрировано и описано применительно к одному или более вариантам реализации, эквивалентные изменения и модификации могут быть предложены другими специалистами в данной области техники после прочтения и изучения настоящего описания. Кроме того, несмотря на то, что конкретный отличительный признак изобретения может быть описан только
15 применительно к одному из нескольких вариантов реализации, указанный отличительный признак может быть объединен с одним или более другими

отличительными признаками других вариантов реализации, которые могут быть желательными и предпочтительными для любого заданного или конкретного применения.

5 Соответственно, следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстрации, и что разные модификации или изменения на их основе могут быть предложены специалистами в данной области техники и должны быть включены в рамки сущности и объема настоящей заявки и объема прилагаемой формулы изобретения. Содержание любой публикации, документа, патента, патентной заявки или публикации, на которые 10 ссылаются в настоящем документе, следует рассматривать в каждом случае как включенное посредством ссылки во всей полное для всех задач.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:

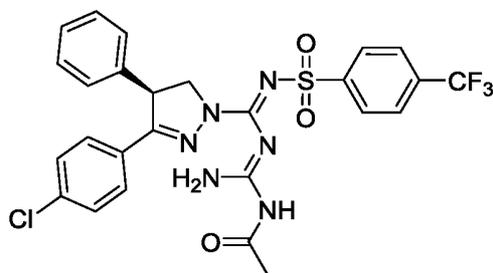


(I)

5 для снижения массы тела и уровня триглицеридов у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение

10 периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

2. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

15 для снижения массы тела, уровня триглицеридов и ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I

предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

3. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанный субъект характеризуется одним или более из следующего:

5 уровень триглицеридов натощак $>1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин; и/или
результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю >140 мг/дл или показателю >200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню HbA1C $\geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$.

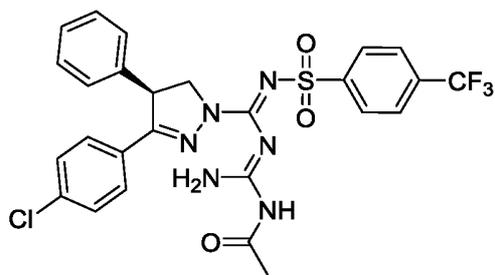
10 4. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у субъекта не отмечаются значительные изменения билирубина, АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

15 5. Применение согласно любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение массы тела относительно исходного уровня, составляющее от примерно 0,1 до примерно 7%, от примерно 1 до примерно 6%, от примерно 2 до примерно 5%, от примерно 3 до примерно 5%, примерно 4%, примерно 3,5%, примерно 3% или примерно 2,5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

20 6. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня триглицеридов относительно исходного уровня, составляющее от примерно 1 до примерно 10%, от примерно 2 до примерно 9%, от примерно 3 до примерно 8%, примерно 8%, примерно 7%, примерно 6% или примерно 5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

25 7. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается изменение уровня лептина на величину от примерно 10% до примерно 20% по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

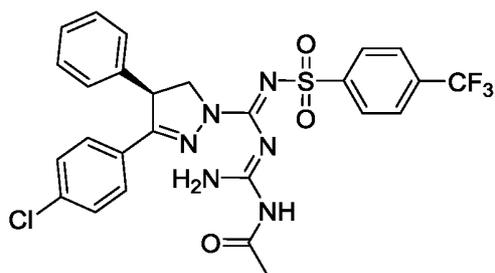
8. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.
- 5 9. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПОНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,03 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.
- 10 10. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня общего холестерина относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.
- 15 11. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта не отмечаются значительные изменения субъективных ощущений аппетита во время лечения при определении при помощи опросника для оценки аппетита и режима питания.
12. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.
- 20 13. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.
- 25 14. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе примерно 25 мг.
15. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

для применения для снижения массы тела и уровня триглицеридов у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

16. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



(I)

10

для применения для снижения массы тела, уровня триглицеридов и ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, и соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

17. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанный субъект характеризуется одним или более из следующего:

уровень триглицеридов натощак $>1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин; и/или

5 результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю >140 мг/дл или показателю >200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню $HbA1C \geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$.

10 18. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у субъекта не отмечаются значительные изменения билирубина, АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

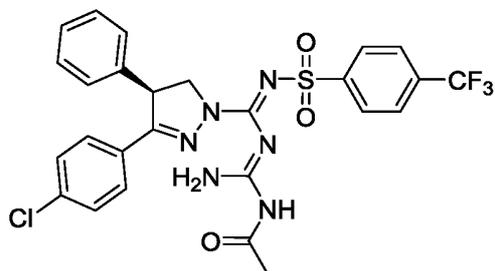
15 19. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение массы тела относительно исходного уровня, составляющее от примерно 0,1 до примерно 7%, от примерно 1 до примерно 6%, от примерно 2 до примерно 5%, от примерно 3 до примерно 5%, примерно 4%, примерно 3,5%, примерно 3% или примерно 2,5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

20 20. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня триглицеридов относительно исходного уровня, составляющее от примерно 1 до примерно 10%, от примерно 2 до примерно 9%, от примерно 3 до примерно 8%, примерно 8%, примерно 7%, примерно 6% или примерно 5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

25 21. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается изменение уровня лептина на величину от примерно 10% до примерно 20% по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

22. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.
23. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПОНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,03 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.
24. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня общего холестерина относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.
25. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.
26. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.
27. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе примерно 25 мг.
28. Способ снижения массы тела и уровня триглицеридов у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при

этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, причем указанный способ включает пероральное введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:

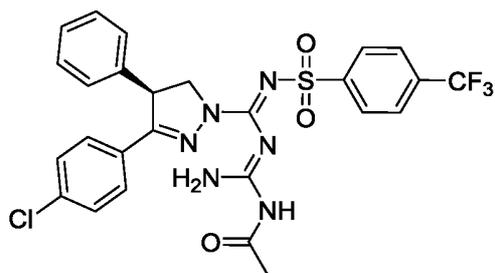


(I)

5

субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

29. Способ снижения массы тела, уровня триглицеридов и ослабления нарушения толерантности к глюкозе у субъекта-человека, у которого определено наличие абдоминального ожирения, характеризующегося окружностью талии ≥ 88 см у субъектов-женщин или ≥ 102 см у субъектов-мужчин, при этом указанное снижение отмечается по сравнению с исходным уровнем до лечения, причем указанный способ включает пероральное введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

15

субъекту-человеку в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28 дней.

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный субъект характеризуется одним или более из следующего:

уровень триглицеридов натощак $>1,5$ ммоль/л для мужчин и женщин; и/или

результаты ПГТТ, указывающие на нарушение толерантности к глюкозе, определяемое по 2-часовому показателю >140 мг/дл или показателю >200 мг/дл, измеренному в любой момент времени, или по уровню $HbA1C \geq 5,7\%$, но $\leq 6,4\%$.

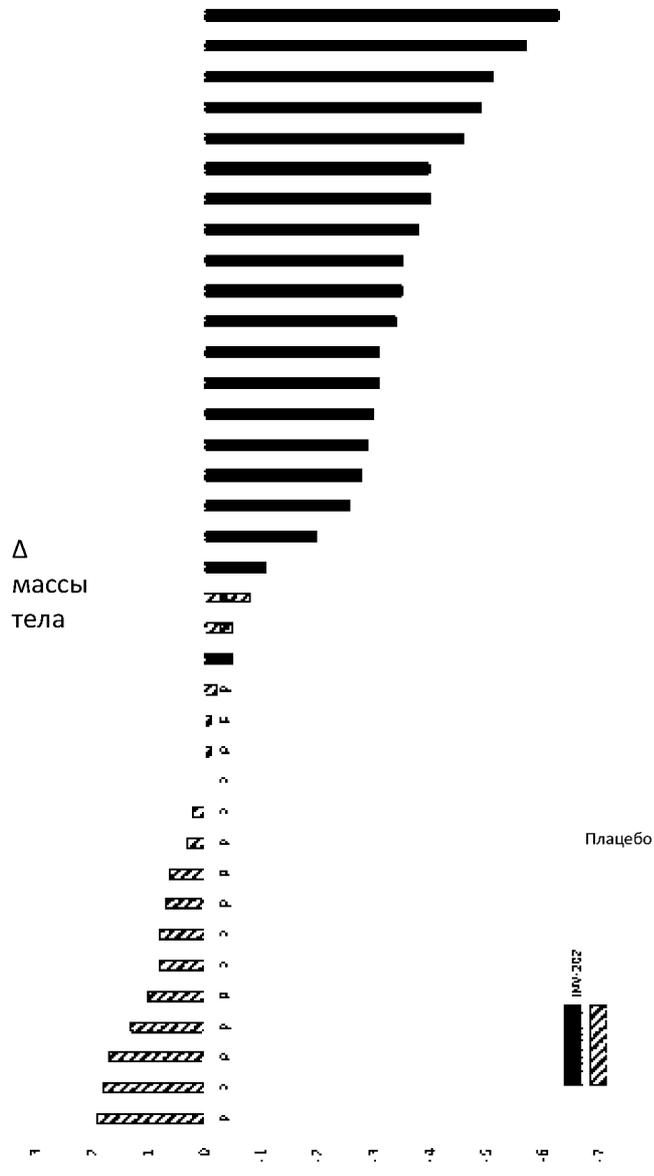
31. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у субъекта не отмечаются значительные изменения билирубина, АСТ и/или АЛТ по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

32. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение массы тела относительно исходного уровня, составляющее от примерно 0,1 до примерно 7%, от примерно 1 до примерно 6%, от примерно 2 до примерно 5%, от примерно 3 до примерно 5%, примерно 4%, примерно 3,5%, примерно 3% или примерно 2,5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

33. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня триглицеридов относительно исходного уровня, составляющее от примерно 1 до примерно 10%, от примерно 2 до примерно 9%, от примерно 3 до примерно 8%, примерно 8%, примерно 7%, примерно 6% или примерно 5%, после 28-дневного лечения соединением формулы I.

34. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается изменение уровня лептина на величину от примерно 10% до примерно 20% по сравнению с исходным уровнем после 28-дневного лечения соединением формулы I.

35. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.
- 5 36. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня ЛПОНП относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,03 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.
- 10 37. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что у указанного субъекта отмечается снижение уровня общего холестерина относительно исходного уровня, составляющее по меньшей мере от примерно 0,1 ммоль/л до примерно 1 ммоль/л, после 28-дневного лечения соединением формулы I.
- 15 38. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.
39. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе 25 мг или более.
- 20 40. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе примерно 25 мг.
- 25 41. Соединение для применения, применение или способ по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанное соединение формулы I предназначено для ежедневного перорального введения субъекту в дозе менее 25 мг.



ФИГ. 1