



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110813** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)  
**A61P 3/00**  
**A61K 31/40** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2013 09497</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Гамбхір Дхірадж (IN),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>30.01.2012</b>		<b>Джані Райендракумар Харіпрасад (IN),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.02.2016</b>		<b>Пандей Біпін (IN),</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>257/MUM/2011</b>		<b>Сата Каушік (IN),</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>31.01.2011</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>КАДІЛА ХЕЛТКЕРЕ ЛІМІТЕД,</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>IN</b>		<b>Zydus Tower, Satellite Cross Roads,</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.10.2013, Бюл.№ 19</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Аһмедабад 380 015, Gujarat, India (IN)</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.02.2016, Бюл.№ 4</b>		<b>Дроб'язко Руслан Володимирович,</b>
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/IN2012/000069, 30.01.2012</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>реєстр. №122</b>
			<b>WO 2003009841 A1, 06.02.2003</b>

**(54) ЛІКУВАННЯ ЛІПОДИСТРОФІЇ**

**(57)** Реферат:  
Винахід належить до способу лікування ліподистрофії.

UA 110813 C2



## ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується розробки терапевтичної сполуки для профілактики та лікування ліподистрофії. Зокрема, винахід стосується розробки терапевтичної сполуки для профілактики та лікування ліподистрофії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (ЛДВІЛ). Конкретніше, даний винахід

5 додатково забезпечує придатну композицію, корисну для лікування або профілактики або полегшення симптомів ліподистрофії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (ЛДВІЛ).

## ВІДОМИЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Ліподистрофія є дуже загрозливою хворобою та зробилася великою глобальною проблемою охорони здоров'я. Вона є розладом метаболізму жирів, який спричинює ліпогіпертрофію, ліпоатрофію та метаболічні аномалії. Крім того, ліпогіпертрофія включає зростання дорсорцервікального скупчення жирової тканини (звичайно називаного "буйволячий горб"), збільшення окружності шиї на 5-10 см, гіпертрофію грудей, ожиріння тулуба центрального типу, спричинене накопиченням черевного вісцерального жиру, симетричні та асиметричні ліпоматози. Рідкий випадок жиронакопичення пов'язаний з утворенням смугоподібної

15 ліпоматозної тканини симетрично від грудей убік до пахвових ямок, надлобкового скупчення жирової тканини (пахові ліпоми) та розвитком численних ангіоліпом.

Ліпоатрофія включає виснаження у скроневій області та втрату підшкірного жиру зі щік (букальне скупчення жирової тканини), яке створює змарнілий зовнішній вигляд з рельєфними носогубними складками. Додатково, виснажується підшкірна тканина на руках, плечах, стегнах та сідницях (периферичне виснаження), з виступними поверхневими венами на цих ділянках.

20 Метаболічні розлади включають збільшення холестерину та рівнів тригліцеридів та зниження рівнів холестерину ліпопротеїнів високої густини (HDL), інсулінорезистентність, цукровий діабет типу 2 та лактацидемію (lactic acidemia).

Ліподистрофія дуже часто асоційована з ВІЛ-пацієнтами, які отримують антиретровірусні ліки. Такі ліки можуть включати інгібітори протеази (PI) ВІЛ-1, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI), інгібітори злиття, інгібітори входу - антагоніст корецептора CCR5, інгібітори перенесення ланцюга ВІЛ-інтегрази і т.д. Ці ліки поліпшують виживаність пацієнта, але також викликають ліпогіпертрофію, ліпоатрофію та інші метаболічні розлади.

30 Інгібітори протеази ВІЛ-1 (PI), мабуть, є найміцнішим зв'язком з ліподистрофією у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (ЛДВІЛ), оскільки вони інгібують визрівання зв'язуючих білків стерольного елемента відгуку (SREBP), які впливають на внутрішньоклітинний метаболізм жирних кислот і глюкози та диференціювання адипоцитів (Mallon et al., J Infect Dis, 2005). Крім цього, PI також здійснюють знижувальну регуляцію гамма-рецептора активації проліферації пероксисом (PPAR $\gamma$ ), що є важливим ядерним транскрипційним фактором, який є залежним від SREBP і необхідним для диференціювання та функції адипоцитів і метаболізму жирних кислот.

35 Інші фактори, такі як тривалість ВІЛ-інфекції, вік та стать, також можуть впливати на ризик розвитку ЛДВІЛ. Молекулярні основи ЛДВІЛ залишаються досі невідомими і специфічної терапії ЛДВІЛ немає.

40 Інгібітори зворотної транскриптази (nRTI), такі як ставудін, діданозин та зидовудін, можуть спричинювати мітохондріальну токсичність шляхом інгібування мітохондріальної ДНК-полімерази- $\gamma$  у жирових та інших тканинах і, таким чином, перешкоджати комплексам дихального ланцюга. Це призводить до порушень окисдації жирних кислот та внутрішньоклітинного накопичення тригліцеридів та лактату.

45 Крім того, ліподистрофія також спостерігається при гострій ВІЛ інфекції, що також підтверджує пряму роль вірусного фактора. Потенційні фактори ризику хазяїна включають вік, стать та расову або етнічну приналежність. Ліподистрофія частіше зустрічається у пацієнтів старшого віку; накопичення жиру частіше спостерігається у жінок, а ліпоатрофія – у чоловіків; і темношкірі пацієнти нелатиноамериканського походження, ймовірно, мають нижчий ризик ліпоатрофії. Недавній аналіз досліджень 5005s Групи клінічних випробувань СНІД (ACTG) вказує на генетичний компонент, що дозволяє припустити наявність схильності або захисту, асоційованих з поліморфізмами мітохондріальної ДНК.

50 Hulgan et al., J Infect Dis, 2008 описують, що пацієнти, гомозиготні по C/C у локусі HFE187 (n = 71), продемонстрували втрату 0,6 кг та 12,5% жиру кінцівок за тижні з 48 до 64, причому у 37 (52%) з 71 пацієнтів була діагностована клінічна ліпоатрофія. Для порівняння, гетерозиготні пацієнти з HFE187C/G продемонстрували 0,2 кг та 6,1% зростання жиру кінцівок, і 6 (26%) з 23 пацієнтів мали клінічну ліпоатрофію (P < 0,05 для усіх порівнянь).

60 Були проведені дослідження ряду стратегій зменшення центрального ожиріння, таких як припинення лікування PI, але вони виявилися неефективними. Зміни раціону харчування та фізичні вправи приводили до поліпшення, але дотримання способу життя є важким для

більшості пацієнтів. Може бути застосована ліпосакція, особливо при дорсорцервікальному накопиченні жиру, тобто, "буйволячому горбі".

З декількох досліджень відомо, що тiazолідиндіони не демонструють змін VAT (Pathogenesis and treatment of lipodystrophy, vol. 16, issue 4, Oct/November, 2004).

Заміщення тестостерону до фізіологічних рівнів зменшує внутрішню жирову тканину (VAT), загальний жир та черевний жир і поліпшує чутливість до інсуліну та ліпідний профіль у не-ВІЛ-інфікованих чоловіків похилого віку з ожирінням верхньої частини тулуба та низькими рівнями тестостерону. У недавніх дослідженнях, 88 ВІЛ-інфікованих чоловіків з центральним ожирінням (окружність талії >100 см) та низькими рівнями тестостерону (<400 нг/дл) піддавали рандомізації на групи, що отримували тестостерон у вигляді трансдермального гелю в дозі 10 г щодня або плацебо протягом 24 тижнів (Bhasin et al., J Clin Endocrinol Metab. 2007). Група тестостерону продемонструвала статистично значуще зниження черевного жиру (-1,5% проти +4,3%), абдомінальної підшкірної жирової тканини (SAT) (-7,2% порівняно з +8,1%), жиру тулуба (-9,9% порівняно з +4,6%) та жиру кінцівок (-10,1% порівняно з +3,1%); останній результат потенційно викликає занепокоєння для популяції, схильної до ліпоатрофії. Не спостерігалось жодних статистично значущих розбіжностей у змінах VAT (+0,9% проти +2,3%), і не спостерігалось жодних статистично значущих розбіжностей у змінах рівнів ліпідів, рівнів глюкози крові натще, рівнів інсуліну або інсулінорезистентності.

Як і тестостерон, гормон росту (GH) має здатність до окиснення жирів та ліполітичні властивості. Значна частина ВІЛ-пацієнтів з центральним ожирінням (приблизно 30-40%) має порушену біологію GH, включаючи знижену секрецію GH на масу, знижену відповідь на GH рилізінг-гормон (GHRH) та вільні жирні кислоти, і підвищений соматостатиновий тонус, який пригнічує GH. В ряді недавніх досліджень оцінювали лікування ВІЛ-пацієнтів з накопиченням жиру за допомогою GH. В I дослідженні, 325 ВІЛ-пацієнтів з підвищеними співвідношеннями талія:стегна та підвищеними результатами вимірів VAT отримували.

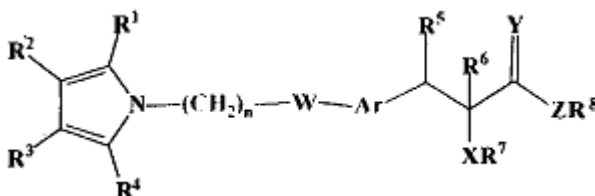
Хоча терапії з застосуванням гормону росту (GH) та GH рилізінг-гормону (GHRH) продемонстрували деякі обнадійливі результати, оскільки вони мають здатність до окиснення жирів та ліполітичні властивості, однак існують обмеження на їх застосування. Вони є парентеральними терапіями та або є дорогими (rhGH) або не були затверджені FDA (тесаморелін). На сьогодні, існують свідчення зменшення довговічності зниження VAT після припинення їх застосування, короточасних підвищень інсулінорезистентності при застосуванні rhGH, та невеликих короткотермінових знижень.

Публікації про недавні дослідження показали, що використання двох ліпід-знижуючих класів лікарських засобів, статинів та фібратів, антиретровірусних стратегій перемикання та використання інсулін-сенситілізуючих лікарських засобів виявляють деякі корисні ефекти при ліподистрофії. Однак, жодна окрема терапія є нездатною забезпечити досягнення бажаної клінічної кінцевої точки при ВІЛ-асоційованій ліподистрофії.

Отже, було б бажано синтезувати сполуку, яка зможе подолати описаний вище недолік, асоційований з відомим рівнем техніки, та розробити терапію лікування ВІЛ-асоційованої ліподистрофії.

Гіполіпідемічні агенти, які є модуляторами PPAR, були описані у WO 91/19702, WO 94/01420, WO 94/13650, WO 95/03038, WO 95/17394, WO 96/04260, WO 96/04261, WO 96/33998, WO 97/25042, WO 97/36579, WO 98/28534, WO 99/08501, WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/23451, WO 01/53257.

WO 03009841 розкриває сполуки такої загальної формули



Повідомляється, що ці сполуки є гіполіпідемічними агентами. Цей документ також розкриває натрієві та кальцієві солі деяких розкритих тут сполук. Однак, натрієві солі сполук за даним винаходом було важко виділити через швидку деградацію, у той час як кальцієва сіль погано всмоктувалася, що обмежувало її ефективність та можливості подальшої розробки. Крім цього, було знайдено, що кальцієва сіль також деградує при довготривалому зберіганні. Зараз несподівано було знайдено, що певні сполуки та їх вибрані солі є ефективними для лікування ліпогіпертрофії, ліпоатрофії та метаболічних аномалій у ВІЛ-пацієнтів.

## ВАРІАНТИ ВТІЛЕННЯ ВИНАХОДУ

У варіанті втілення даний винахід пропонує сполуку формули (I), придатну для лікування та профілактики ліподистрофії.

У варіанті втілення, стани, асоційовані з ліподистрофією, включають симптоми ліпогіпертрофії, ліпоатрофії та інших метаболічних розладів.

В іншому варіанті втілення, даний винахід пропонує сполуку формули (I) для лікування та профілактики або полегшення симптомів ліпогіпертрофії, ліпоатрофії та метаболічних розладів у ВІЛ-пацієнта.

У ще іншому варіанті втілення, даний винахід пропонує введення сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей самих по собі або у поєднанні з іншими придатними агентами як терапевтичного засобу для лікування та профілактики чи полегшення симптомів ліподистрофії.

У ще іншому варіанті втілення, даний винахід пропонує придатну композицію, що містить сполуку формули (I), або їх придатні фармацевтичні композиції, корисні для лікування та профілактики чи полегшення симптомів ліподистрофії.

В іншому варіанті втілення, даний винахід пропонує певні фармацевтичні солі сполуки формули (I).

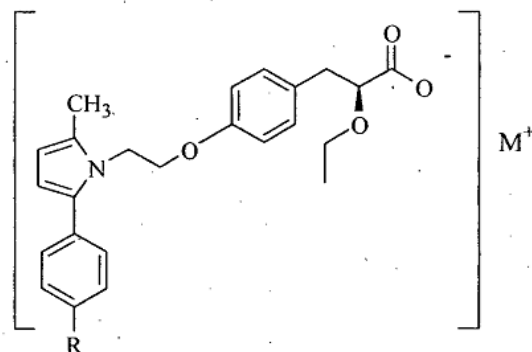
## СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід пропонує сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі для профілактики та лікування або полегшення симптомів ліподистрофії. Даний винахід пропонує сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі для профілактики та лікування або полегшення симптомів ліподистрофії, або спричиненої ВІЛ-інфекцією, або виникаючої внаслідок лікування антиретровірусними засобами. Такі антиретровірусні препарати можуть включати інгібітори протеази ВІЛ-1 (PI), нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI), інгібітори злиття, інгібітори входу - антагоніст корецептора CGR5, інгібітори перенесення ланцюга ВІЛ-інтегрази і т.д., або комбіновану терапію з використанням одного чи декількох антиретровірусних засобів. Сполука формули (I) нейтралізує ліпогіпертрофію, ліпоатрофію та метаболічні розлади у ВІЛ-пацієнта. Крім того, даний винахід також пропонує придатну композицію, що містить сполуку формули (I), придатну для лікування або профілактики або полегшення симптомів ліподистрофії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (ЛДВІЛ).

В наступному варіанті втілення розкриті певні нові солі, що відповідають сполуці формули (I), де М позначає К або Mg.

## ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід описує сполуку формули (I), яка є придатною для лікування ліподистрофії або ВІЛ-асоційованої ліподистрофії.



(I)

де R вибирають з гідрокси, гідроксіалкілу, ацилу, алкокси, алкілтію, тіоалкілу, арилокси, арилтію, і  $M^+$  позначає придатні катіони металів, такі як  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$  тощо.

У кращому варіанті втілення, R позначає тіоалкіл, алкокси або гідроксіалкільну групу; у ще кращому варіанті втілення, R позначає групу  $-SCH_3$  або  $-OCH_3$ .

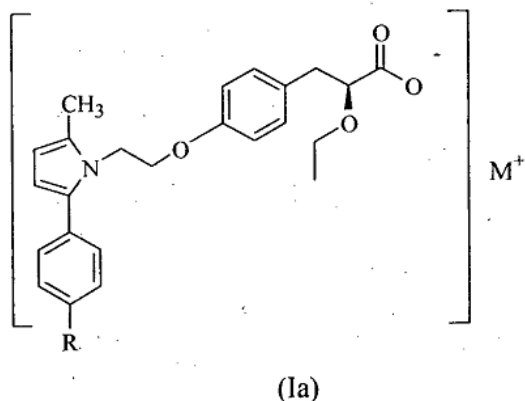
У варіанті втілення передбачається придатна фармацевтична композиція для лікування ліподистрофії або ВІЛ-асоційованої ліподистрофії, яка містить сполуку формули (I). Фармацевтична композиція за даним винаходом включає сполуку формули (I) разом з придатними ексципієнтами, визначеними далі, для лікування ліподистрофії або ВІЛ-асоційованої ліподистрофії.

В іншому варіанті втілення, даний винахід пропонує спосіб лікування суб'єкта, що страждає

від ліподистрофії або ВІЛ-асоційованої ліподистрофії, який включає лікування пацієнта, що потребує такої терапії, сполуками формули (I) або придатними фармацевтичними композиціями, що їх містять.

В наступному варіанті втілення даний винахід пропонує використання сполук формули (I) або їх придатних фармацевтичних композицій для лікування ліподистрофії або ВІЛ-асоційованої ліподистрофії.

У варіанті втілення даний винахід пропонує певні нові солі сполуки формули (Ia)



де R вибирають з гідрокси, гідроксіалкілу, ацилу, алкокси, алкілтію, тіоалкілу, арилокси, арилтію, і  $M^+$  позначає придатні катіони металів, вибрані з  $K^+$ ,  $Mg^{+2}$ .

У кращому варіанті втілення, R позначає тіоалкіл та алкокси або гідроксіалкільну групу. У ще кращому варіанті втілення, R позначає групу  $-SCH_3$  або  $-OCH_3$ .

В іншому кращому варіанті втілення,  $M^+$  позначає  $Mg^{+2}$ .

Ефективну кількість зазначеної сполуки формули (I) вибирають з інтервалу значень від 1 мг до 500 мг, краще, від 1 мг до 250 мг, і ще краще, від 4 мг до 50 мг. Сполуку формули (I) або її придатні солі вводять перорально, внутрішньовенно, парентерально суб'єкту, який потребує лікування.

У варіанті втілення сполука формули (I) є придатною для лікування або профілактики або полегшення симптомів ліподистрофії. У кращому варіанті втілення, сполука формули (I) є придатною для застосування у лікуванні або профілактиці або полегшенні симптомів ВІЛ-асоційованої ліподистрофії. У такому варіанті втілення, ліподистрофія є розладом жирового метаболізму, який спричинює ліпогіпертрофію, ліпоатрофію та метаболічні розлади.

У варіанті втілення сполука формули (I) лікує або попереджає або полегшує щонайменше один симптом ліподистрофії, включаючи, без обмеження, дію як агента зниження та/або контролю рівнів глюкози крові, агента, використовуваного для контролю рівнів ліпідів, наприклад, як агента, використовуваного для знижувального контролю холестерину, антиоксиданту, агента пригнічення апетиту, агента для боротьби з ожирінням, пробіотики або протизапального агента. В іншому варіанті втілення, сполука формули (I) лікує або попереджає або полегшує щонайменше один симптом ліподистрофії, включаючи, без обмеження, рівень тригліцеридів, рівень VLDL (ліпопротеїнів дуже високої густини) та рівень Апо В у сироватці. В іншому варіанті втілення, сполука формули (I) лікує або попереджає ліподистрофію шляхом поліпшення щонайменше однієї умови, вибраної з рівня HDL, рівня Апо А1, НОМА (гомеостатична модель оцінки)-функції бета-клітин, визначеної за результатами визначення с-пептиду.

У варіанті втілення даний винахід також передбачає придатну фармацевтичну композицію сполук формули (I) або їх похідних. Фармацевтична композиція за даним винаходом по суті включає:

- фармацевтично активну речовину;
- придатний буферний агент;
- придатний стабілізатор;
- необов'язково, з одним чи декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Придатні стабілізатори, використовувані у фармацевтичній композиції, вибирають з полакриліну калію, хлориду калію, стеарилфумарату натрію та, краще, вибирають зі стеарилфумарату натрію. Придатний буферний агент вибирають з ацетату натрію, розчину аміаку, карбонату амонію, борату натрію, адипінової кислоти, гліцину, мононатрію глутамату та, краще, вибирають з розчину аміаку.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти вибирають як щонайменше один з носіїв, зв'язуючих, антиоксидантів, розпушувачів, змочувальних агентів, змашувальних речовин, хелатуючих агентів, поверхнево-активних агентів тощо.

Розріджувачі включають, без обмеження, лактози моногідрат, лактозу, поліметакрилати, вибрані з матеріалу еудрагіт (Eudragit), хлорид калію, сульфобутиловий простий ефір  $\beta$ -циклодекстину, хлорид натрію, висушену розпиленням лактозу, краще, сульфобутиловий простий ефір  $\beta$ -циклодекстину. Носії включають, без обмеження, лактозу, білий цукор, хлорид натрію, глюкозу, скловину, крохмаль, карбонат кальцію та каолін, кристалічну целюлозу та кремнекислоту. Зв'язуючі включають, без обмеження, карбомери, вибрані з карбополу, гелан, гуміарабік, гідрогеновану рослинну олію, поліметакрилати, вибрані з матеріалу еудрагіт (Eudragit), ксантан, лактозу та зеїн. Антиоксиданти включають, без обмеження, фосфорноватисту кислоту, натрію формальдегід, натрію формальдегіду сульфоксилат, діоксид сірки, винну кислоту, тимол та метіонін. Розпушувачі включають, без обмеження, бікарбонатну сіль, хітин, геланову камедь, полакрилін калію та докюзат натрію. Змочувальні агенти включають, без обмеження, гліцерин, лактозу, докюзат натрію та гліцин. Використовувані змашувальні речовини включають, без обмеження, гліцерину бегенат, гідрогеновану рослинну олію, стеарилфумарат натрію та міристинову кислоту. Хелатуючі агенти включають, без обмеження, мальтол та триамін пентаоцтової кислоти. Поверхнево-активні агенти включають, без обмежень, неіонні поверхнево-активні речовини, вибрані з алкілполіглюкозидів, кокамід-DEA, кокамід-MBA, кокамід-TEA, децилмальтозиду та октилглюкозиду; аніонні поверхнево-активні речовини, вибрані з арахідинової кислоти та арахідонової кислоти; катіонні поверхнево-активні речовини, вибрані з цетилтриметиламонію броміду та цетилпіридинію хлориду.

У варіанті втілення композиція є придатною для лікування або профілактики або полегшення симптомів ліподистрофії. У кращому варіанті втілення зазначена композиція є придатною для застосування у лікуванні або профілактиці або полегшенні симптомів ВІЛ-асоційованої ліподистрофії.

Ліподистрофія є розладом жирового метаболізму, який спричинює ліпогіпертрофію, ліпоатрофію та метаболічні розлади. Крім цього, ліпогіпертрофія включає збільшення дорсорцервікального скупчення жирової тканини (звичайно називаного "буйволячий горб"), збільшення окружності шиї на 5-10 см, гіпертрофію груди, центральне ожиріння тулуба, спричинене накопиченням абдомінального внутрішнього жиру, симетричні та асиметричні ліпоматози. Рідкий випадок жиронакопичення включає утворення смугоподібної ліпоматозної тканини симетрично від грудей убік до пахових ямок, надлобкового скупчення жирової тканини (пахові ліпони) та розвиток численних ангиоліпом.

Ліпоатрофія включає виснаження у скроневій області та втрату підшкірного жиру зі щік (букальне скупчення жирової тканини), які створюють змарнілий зовнішній вигляд з рельєфними носогубними складками, виснаження підшкірної тканини на руках, плечах, стегнах та сідницях (периферичне виснаження), з виступними поверхневими венами на цих ділянках.

Метаболічні розлади включають збільшення холестерину та рівнів тригліцеридів і зниження рівнів холестерину ліпопротеїнів високої густини (HDL), інсулінорезистентність, цукровий діабет типу 2 та лактацидемію (lactic acidemia).

Сполуки за даним винаходом завдяки їх сприятливому ефекту на ліподистрофію будуть чинити корисний вплив на перерозподіл тілесного жиру (ліпоатрофія (lipoatrophy) або гіпертрофія або аномальний розподіл), дисліпидемію, гомеостаз глюкози, прозапальні стани, впливати на захворюваність та смертність, впливати на якість життя, впливати на відзначувані пацієнтами наслідки, такі як самовідчуття і т.д.

Крім того, точні механізми, що лежать в основі цього синдрому, залишаються погано зрозумілими, і декілька гіпотез, основаних на дослідженнях *in vitro* та на людях, можуть пояснити патогенез змін. На сьогодні деякі експерти вважають, що інгібітори протеази (PI) ВІЛ типу I (ВІЛ-I) та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI), особливо ставудин та зидовудин, беруть участь у процесі у такий спосіб:

(i) зниження продукування ретиноєвої кислоти та поглинання тригліцеридів: PI мають високу афінність до каталітичного сайту ВІЛ-I протеази, який має 60% гомології послідовностей з 2 білками, залученими у ліпідний метаболізм – цитоплазматична ретиноєва кислота-зв'язуючий білок типу I (CRABP-I) та рецептор ліпопротеїнів низької густини-споріднений білок (LDLR-RP). Інгібування CRABP-I порушує продукцію ретиноєвої кислоти, призводячи до зменшення накопичення жиру та апоптозу адипоцитів з подальшим вивільненням ліпідів у циркуляцію. Інгібування LDLR-RP призводить до гіперліпидемії, вторинної до розладу печінкового та ендотеліального видалення хіломікронів та тригліцеридів з циркуляції.

(ii) інгібування полімерази-гамма мітохондріальної ДНК (мтДНК): NRTI інгібують полімеразу-

гамма мтДНК, призводячи до виснаження мтДНК, дисфункції респіраторного ланцюга та зниженого продукування енергії, що, у свою чергу, спричинює інсулінорезистентність та вторинну дисліпідемію. Цікаво, що мтДНК виснажується лише при нормальних рівнях сірки – гіпоксичні адипоцити не поглинають тригліцериди та є резистентними до мтДНК-індукованих

ушкоджень, за винятком випадків, коли це відбувається після обробки NRTI.

(iii) інгібування ліпідного метаболізму: Деякі PI, зокрема, ритонавір, інгібують цитохром P450 3A, ключовий фермент ліпідного метаболізму.

(iv) перешкоджання розвитку адипоцитів: Саквінавір, ритонавір та нелфінавір (усі PI) прямо інгібують розвиток адипоцитів зі стовбурових клітин та підвищують метаболічну деструкцію жирів в існуючих адипоцитах.

У варіанті втілення сполука формули (I) або фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I), лікує або попереджає або полегшує щонайменше один симптом ліподистрофії, включаючи, без обмеження, дію як агента зниження та/або агента, використовуюваного для контролю рівнів глюкози крові, агента, використовуюваного для контролю рівні ліпідів, наприклад, як агента, використовуюваного для знижувального контролю холестерину, антиоксиданта, агента пригнічення апетиту, агента для боротьби з ожирінням, антибіотика/пробіотика або протизапального агента. В іншому варіанті втілення, фармацевтична композиція лікує або попереджає або полегшує щонайменше один симптом ліподистрофії, включаючи, без обмеження, рівень тригліцеридів, рівень VLDL та рівень Apo B у сироватці. В іншому варіанті втілення, фармацевтична композиція лікує або попереджає ліподистрофію шляхом поліпшення щонайменше одного стану, вибраного з рівня HDL, рівня Apo A1, HOMA-функції бета-клітин, визначеної за вимірами с-пептиду.

В іншому варіанті втілення, сполуки, що відповідають Формулі (I), можуть бути використані самі по собі або у комбінації, наприклад, як допоміжна терапія, із щонайменше одним іншим терапевтичним засобом. Сполука, що відповідає формулі (I), може бути введена спільно з терапевтичним засобом, використовуваним для зменшення одного чи декількох симптомів ліподистрофії, включаючи, без обмеження, агент, використовуваний для контролю рівнів глюкози крові, агент, використовуваний для контролю рівнів ліпідів, наприклад, агент, використовуваний для знижувального контролю холестерину, антиоксидант, агент пригнічення апетиту, агент для боротьби з ожирінням, антибіотик/пробіотик або протизапальний агент. Таке комбіноване лікування може бути допоміжним до антиретровірусної терапії. У кращому варіанті втілення, сполука формули (I) вводиться сама по собі або в комбінації для лікування ліпогіпертрофії, ліпоатрофії та метаболічних розладів у ВІЛ-пацієнта.

Сполука за даним винаходом, у якій  $M^+$  позначає K, Mg, може бути одержана за допомогою розкритих нижче способів разом з придатними модифікаціями, відомими кваліфікованому фахівцю.

#### Приклад 1

Одержання (S)- $\alpha$ -етокси-4-[2-[-метил-5-[4-(метилтіо)феніл]-1H-пірол-1-іл]етокси]-бензолпропіонової кислоти етилового складного ефіру

В суху круглодонну колбу на 5 л поміщали 2,1 л толоулу під азотом. До нього додавали 366,1 г етил-(S)- $\alpha$ -2-етокси-3-(4-гідроксифеніл)пропіонату при кімнатній температурі.

Реакційну суміш перемішували при нагріванні, використовуючи апарат Діна-Старка для азеотропного видалення води. Реакційну суміш охолоджували до 50 °C. До неї додавали 319 г безводного карбонату калію та перемішували при 90-92 °C протягом 1 год. Охолоджували до 65 °C та додавали 500 г 2-(2-метил-5-(4-(метилтіо)феніл)-1H-пірол-1-іл)етилметансульфонату і 22 г тетрабутиламонію броміду. Реакційну суміш нагрівали до 87-92 °C та перемішували протягом 46 год. Охолоджували до 70-75 °C, додавали 1,5 л толоулу, обробляли 75 г активованого вугілля та охолоджували до кімнатної температури. Фільтрат промивали лужним розчином, промивали водою, осушали над сульфатом натрію та концентрували під вакуумом, одержуючи (S)- $\alpha$ -етокси-4-[2-[-метил-5-[4-(метилтіо)феніл]-1H-пірол-1-іл]етокси]бензолпропіонової кислоти етиловий складний ефір.

Вихід: 650 г, Чистота за даними ВЕРХ: 84,10 %; % виходу 76,0 %.

#### Приклад 2

Одержання (S)- $\alpha$ -етокси-4-[2-[-метил-5-[4-(метилтіо)феніл]-1H-пірол-1-іл]етокси]бензолпропіонової кислоти магнієвої солі

В суху круглодонну колбу на 250 мл поміщали 80 мл метанолу. До нього додавали при кімнатній температурі 20 г (S)- $\alpha$ -етокси-4-[2-[-метил-5-[4-(метилтіо)феніл]-1H-пірол-1-іл]етокси]-бензолпропіонової кислоти етилового складного ефіру під азотом. Додавали 1,89 г гідроксиду натрію, розчиненого у 20 мл води, та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин до завершення гідролізу. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Додавали 150 мл води,



щоб сконцентрувати матеріал. Видаляли домішки шляхом промивання розчинником. До водного шару додавали 5 г ацетату магнію тетрагідрату (розчиненого у 20 мл води) та перемішували протягом 15 хв. Липкий матеріал екстрагували дихлорметаном і потім додавали н-гептан для осадження (S)- $\alpha$ -етокси-4-[2-[метил-5-[4-(метилтіо)феніл]-1H-пірол-1-іл]етокси]бензолпропіонової кислоти магнієвої солі. Тверду речовину фільтрували та висушували.

Вихід: 10,3 г; Чистота за даними ВЕРХ: 98,32 %; Хіральна чистота: 97,64 %.

Згідно зі способом, аналогічним описаному у Прикладах 1 та 2, були одержані такі партії )- $\alpha$ -етокси-4-[2-[метил-5-[4-(метилтіо)феніл]-1H-пірол-1-іл]етокси]бензолпропіонової кислоти магнієвої солі.

№	Партія №	Вхід	Вихід	% виходу	Чистота за ВЕРХ	Хіральна чистота
1	Приклад 3	10 г	5,02 г	61,21%	98,22%	98,58%
2	Приклад 4	10 г	4,97 г	60,68%	97,91%	-
3	Приклад 5	15 г	7,34 г	61,94%	98,20%	-
4	Приклад 6	15 г	8,38 г	67,50%	99,05%	
Аналогічну реакцію проводили з використанням хлориду магнію						
5	Приклад 7	10 г	6,5 г	79,25%	98,53%	99,32%
Аналогічну реакцію проводили з використанням сульфату магнію						
6	Приклад 8	10 г	6,8 г	82,91%	98,5%	

Даний винахід далі розкриває використання зазначених сполук формули (I) або їх придатних фармацевтичних композицій для лікування ліпогіпертрофії, ліпоатрофії та метаболічних розладів у ВІЛ-пацієнта.

#### Приклад 9

(S)- $\alpha$ -Етокси-4-[2-[метил-5-[4-(метилтіо)феніл]-1H-пірол-1-іл]етокси]бензолпропіонової кислоти калієва сіль

В суху круглодонну колбу на 250 мл поміщали 72 мл етилацетату. До нього додавали 10 г (S)-(-)- $\alpha$ -1-фенілетиламінової солі (S)- $\alpha$ -етокси-4-[2-[метил-5-[4-(метилтіо)феніл]-1H-пірол-1-іл]етокси]бензолпропіонової кислоти при кімнатній температурі, а потім додавали 50 мл води та 4,8 мл розведеної хлористоводневої кислоти (вода:35% HCl 1:1) та перемішували при кімнатній температурі до розчинення твердої речовини. Шари розділяли і органічний шар промивали водою, осушали над сульфатом натрію та удаляли розчинник. Одержали 9,2 г маслянистої маси. До неї додавали 50 мл метанолу та перемішували під азотом. До суміші додавали 1,81 г т-бутоксиду калію та перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Розчинник видаляли і додавали н-гексан. Знов видаляли н-гексан і додавали метанол. Розчинник видаляли під вакуумом. Одержали гігроскопічний матеріал. Висушували його під вакуумом, одержуючи (S)- $\alpha$ -етокси-4-[2-[метил-5-[4-(метилтіо)феніл]-1H-пірол-1-іл]етокси]бензолпропіонової кислоти калієву сіль.

Вихід – 7,6 г (92,77%), Чистота за даними ВЕРХ 98,60%, Хіральна чистота 99,56%.

#### Приклад 10

Назва досліджень: Проспективні багатоцентрові відкриті непорівняльні дослідження з оцінки безпеки та ефективності 4 мг сполуки формули (I) при гіпертригліцеридемії при ВІЛ-асоційованій ліподистрофії

Мета: Метою цих досліджень була оцінка безпеки та ефективності 4 мг сполуки формули (I) при гіпертригліцеридемії при ВІЛ-асоційованій ліподистрофії.

Методологія: Були проведені проспективні багатоцентрові відкриті непорівняльні дослідження з оцінки безпеки та ефективності 4 мг сполуки формули (I) при гіпертригліцеридемії при ВІЛ-асоційованій ліподистрофії.

Після одержання письмової інформованої згоди, суб'єктів з гіпертригліцеридемією при ВІЛ-асоційованій ліподистрофії, які одержували лікування HAART (високоактивна антиретровірусна терапія) протягом щонайменше 18 місяців та задовольняли критеріям включення та виключення, залучали до участі у дослідженнях. Суб'єкти отримували таблетку 4 мг сполуки формули (I) перорально один раз на день протягом періоду у 12 тижнів. На протязі цієї 12-тижневої програми, параметри безпеки оцінювали в тижні 2, 6 та 12, і ефективність оцінювали в тижні 6 та 12.

Число пацієнтів: Планове: 50, Проаналізовано: 50

Досліджуваний продукт: Сполука формули (I)

Доза: 4 мг

Тривалість курсу лікування: 12 тижнів

Спосіб введення: Оральний

№ партії: ЕМК328

Критерії оцінки: Ефективність

Первинною кінцевою точкою ефективності була оцінка проценту змін рівнів тригліцеридів (TG) порівніно з базовою лінією до Тижня 6 та Тижня 12. Вторинною кінцевою точкою ефективності була оцінка LDL (ліпопротеїни низької густини), VLDL (ліпопротеїни дуже низької густини), HDL (ліпопротеїни високої густини), холестерину не-HDL, загального холестерину, Apo A1, Apo B, і C-пептиду та інсуліну натще для HOMA beta (гомеостатична модель оцінки функції бета-клітин) та HOMA IR (гомеостатична модель оцінки резистентності до інсуліну).

Безпека:

Клінічний огляд та реєстрацію небажаних явищ (НЯ) проводили під час усіх відвідувань. Електрокардіограму записували під час відбірного відвідування та на Тиждень 12. Тест сечі на вагітність проводили при відбірному відвідуванні.

Гематологічні дослідження включали гемоглобін, гематокрит, підрахунок червоних кров'яних клітин (RBC), підрахунок білих кров'яних клітин (WBC) з визначенням лейкоцитарної формули (нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли та базофіли) та підрахунок тромбоцитів.

Біохімічні тести включали AST (аспартатамінотрансфераза), ALT (аланінамінотрансфераза), ALP (лужна фосфатаза), загальний білірубін, білки сироватки, загальний альбумін та глобулін,  $\gamma$ -GTT (гамма-глутамілтрансфераза), BUN (азот сечовини крові), креатинін сироватки, сечова кислота сироватки, CPK (креатинфосфокіназа) та аналізи сечі R/M (звичайний/мікроскопічний) (включаючи мікроальбумінурію та кетонурию).

Усі лабораторні параметри оцінювали під час відбірного відвідування (Тиждень 0) і в Тижні 2, 6 та 12.

Статистичні методи

Для визначення кінцевих точок ефективності оцінювали ефект лікування, використовуючи модель дисперсійного аналізу (ANOVA) з факторами базової лінії та лікування. Ефекти лікування оцінювали, використовуючи середні, отримані методом найменших квадратів (LSM), та 95% довірчі інтервали (CI) моделі ANOVA. Статистична значущість визначалася як двобічне значення  $p < 0.05$ . Всі інші вторинні кінцеві точки аналізували, використовуючи відповідні статистичні методи.

Для аналізу безпеки складали частотні таблиці аномальних результатів фізичного обстеження та аномальних клінічних лабораторних параметрів для кожного відвідування. Зведену статистику клінічних лабораторних параметрів та основних життєвих показників визначали для кожного відвідування. Складали зведений список супутних лікарських засобів, що застосовувалися на протязі періоду досліджень.

Небажані явища (НЯ) кодували, використовуючи медичний словник для регуляторної діяльності (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) (версія 14). Небажані явища та серйозні небажані явища (СНЯ) узагальнювали за системно-органними класами (SOC) та за кращими термінами MedDRA для небажаних явищ, що виникають при лікуванні (TEAE). Усі НЯ, включаючи ті, що виникли до або після лікування, включали до переліку. Створювали окремі списки СНЯ та НЯ, які призводили до припинення досліджень.

СХЕМА ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилися з метою оцінки безпеки та ефективності 4 мг сполуки формули (I) при гіпертригліцеридемії при ВІЛ-асоційованій ліподистрофії. Це були пробні дослідження на підтвердження концепції, розраховані на оцінку доказів безпеки та ефективності у гаданій популяції. Результати досліджень фази II сполук формули (I) у суб'єктів з дисліпідемією продемонстрували, що сполука формули (I) 4 мг добре переноситься та є ефективною при введенні дози раз на добу. Дослідження фази I продемонстрували, що їжа істотно впливає на всмоктування сполук формули (I), і тому було рекомендовано краще приймати лікарський засіб натще. На основі цих спостережень для даних досліджень була вибрана доза 4 мг раз на добу натще.

ВИБІР ПОПУЛЯЦІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

Критерії включення

Суб'єкти, які задовольняли усім наступним критеріям, вважалися придатними для включення в дослідження:

1. Чоловіки та жінки у віці 18-65 років.

2. Підтверджений діагноз ВІЛ1 та лікування HAART (високоактивна антиретровірусна терапія) протягом щонайменше 18 місяців.

3. Стабільний режим антиретровірусної терапії (ART) протягом щонайменше 8 тижнів перед включенням до досліджень та відсутність очікуваних змін режиму ART протягом наступних 3

місяців.

4. Клінічний діагноз у суб'єкта ВІЛ-ліподистрофії (щонайменше 1 помірна або тяжка ознака ліподистрофії, ідентифікована лікарем та пацієнтом, за винятком ізолюваного абдомінального ожиріння)

5 5. Тригліцериди від >200 до 500 мг %.

6. Число CD4-клітин >50/мм<sup>3</sup>

7. Надання суб'єктом інформованої згоди на участь в цих дослідженнях.

#### ЛІКУВАННЯ

Застосовуване лікування

10 Дослідження були неконтрольованими. Суб'єкти отримували 4 мг сполуки формули (I) перорально раз на добу вранці перед сніданком, на протязі 12 тижнів.

Визначення досліджуваного продукту (продуктів)

15 Сполука формули (I) є двозаміщеною магнієвою сіллю карбонової кислоти у формі білого аморфного порошку, який легко розчиняється у диметилсульфоксиді, дихлорметані, є малорозчинним в метанолі та нерозчинним у воді. Лікарський засіб постачался у вигляді таблеток без покриття, що містять 4 мг активного інгредієнта.

Під час досліджень використовували матеріал з партії № ЕМК328. Лікарський засіб, використовуваний у дослідженнях, був вироблений та упакований на підприємстві, що відповідає нормативам cGMP (сучасна сумлінна виробнича практика).

20 Первинна змінна (змінні) ефективності

Кінцевою точкою первинної ефективності було визначення проценту змін рівнів тригліцеридів (TG) порівняно з базовою лінією в Тиждень 6 та Тиждень 12.

Вторинні змінні ефективності

25 Кінцевою точкою вторинної ефективності було визначення проценту змін LDL, VLDL, HDL, загального холестерину, не-HDL холестерину (виміряне значення), Apo AI, та Apo B, C-пептиду та інсуліну натще для рівнів HOMA beta та HOMA IR у порівнянні з базовою лінією в тиждень 6 та Тиждень 12.

#### СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ, ЗАПЛАНОВАНІ У ПРОТОКОЛІ, ТА ВИЗНАЧЕННЯ РОЗМІРУ ВИБІРКИ

30 Статистичні та аналітичні плани

Демографічні характеристики та характеристики базової лінії узагальнювали для гілки досліджень з використанням сполуки формули (I) 4 мг. Для безперервних вимірів, таких як вік, складали таблиці із середнім, медіаною, стандартним відхиленням (SD) та шириною розподілу. Для категорійних вимірів, таких як стать, розраховували частоти.

35 Аналізи ефективності:

Первинною змінною ефективності було зниження тригліцеридів (TG) в Тиждень 6 та Тиждень 12 періоду лікування порівняно з базовою лінією. Зміну від базової лінії визначали як різницю між середніми для періоду лікування (Тиждень 6 / Тиждень 12) та базовою лінією.

40 Для кінцевих точок ефективності оцінювали ефект лікування, використовуючи модель дисперсійного аналізу (ANOVA) з факторами базової лінії та лікування. Ефекти лікування оцінювали, використовуючи середні, визначені методом найменших квадратів (LSM) та 95% довірчі інтервали (CI) моделі ANOVA. Статистичну значущість визначали як двобічні значення  $p < 0,05$ . Усі інші вторинні кінцеві точки аналізували, використовуючи придатні статистичні методи.

45 Для досліджень проводили аналіз на основі призначеного курсу лікування ("intent-to-treat", ITT) та/або відповідно до протоколу (PP). Аналіз PP вважался визначальним, а аналіз ITT – допоміжним при аналізі випробувань.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ТАБЛИЦІ ДАНИХ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПАЦІЄНТІВ

50 Аналіз ефективності

Для одного суб'єкта, позначеного в дослідженнях як ЕНТ004, чоловіка у віці 35 років, під час Відвідування 1 були виявлені аномально низькі рівні HDL (3,95 мг/л) та LDL (6,25 мг/л). Хоча цей суб'єкт завершив випробування та мав бути включений до оцінки ефективності, було прийнято рішення при виключення цього суб'єкта з аналізів ефективності. Тому загалом на ефективність було проаналізовано 49 суб'єктів.

55 Первинні кінцеві точки

Процент змін від базової лінії рівнів TG сироватки в Тиждень 6 та Тиждень 12 після застосування сполуки формули (I) 4 мг був статистично значущим ( $-40,98 \pm 4,89$  та  $-45,11 \pm 3,60$ , відповідно [ $p$ -значення:  $< 0,0001$ , у кожному випадку]) (Таблиця 1).

60

Таблиця 1:

Аналіз змін тригліцеридів (мг/дл) від базової лінії, по відвідуваннях

Лабораторний тест (модуль)	Відвідування		Сполука формули (I) 4 мг (N=49)
Тригліцериди (мг/дл)	Відвідування 1	n	49
		Середнє $\pm$ SD	301,68 $\pm$ 86,99
		Медіана	275,45
		Мінімум	200,10
		Максимум	481,42
	Відвідування 3 (Тиждень 6)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	172,81 $\pm$ 106,30
		Медіана	147,68
		Мінімум	42,61
		Максимум	631,08
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	-128,87 $\pm$ 14,96
		p-значення	<0,0001
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	-40,98 $\pm$ 4,89
		p-значення	<0,0001
	Відвідування 4 (Тиждень 12)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	166,97 $\pm$ 89,17
		Медіана	145,91
		Мінімум	46,88
		Максимум	387,69
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	-134,71 $\pm$ 10,78
		p-значення	<0,0001
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	-45,11 $\pm$ 3,60
		p-значення	<0,0001

Використовувані аббревіатури: LSMean = середнє за методом найменших квадратів; N = число суб'єктів у групі лікування; n = число суб'єктів, які не мають відсутніх значень базової лінії та після базової лінії; SD = стандартний відхил; SE = стандартна помилка; TG = тригліцериди.

Примітка: p-значення <0,05 вказує на значущість та одержане з моделі ANOVA

Вторинні кінцеві точки

Холестерин HDL:

Спостерігалось зростання рівнів холестерину HDL (ліпопротеїнів високої густини) після введення сполуки формули (I) 4 мг. Процент змін від базової лінії холестерину HDL після застосування сполуки формули (I) 4 мг в Тиждень 6 та Тиждень 12 був статистично значущим (29,92 $\pm$ 5,73 та 34,56 $\pm$ 6,13, відповідно [p-значення: <0,0001 в усіх випадках]) (Таблиця 2).

Таблиця 2:

Аналіз змін холестерину HDL (мг/дл) від базової лінії, по відвідуваннях

Лабораторний тест (модуль)	Відвідування		Сполука формули (I) 4 мг (N=49)
Холестерин HDL (мг/дл)	Відвідування 1	n	49
		Середнє $\pm$ SD	35,27 $\pm$ 7,85
		Медіана	34,52
		Мінімум	22,23
		Максимум	49,90
	Відвідування 3 (Тиждень 6)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	44,44 $\pm$ 14,04
		Медіана	43,36
		Мінімум	20,13
		Максимум	73,50
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	9,17 $\pm$ 1,99
		p-значення	<0,0001
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	29,92 $\pm$ 5,73
		p-значення	<0,0001
	Відвідування 4 (Тиждень 12)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	46,14 $\pm$ 14,84
		Медіана	47,70
		Мінімум	17,61
		Максимум	82,89
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	10,87 $\pm$ 2,08
		p-значення	<0,0001
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	34,56 $\pm$ 6,13
		p-значення	<0,0001

Використовувані аббревіатури: LSMean = середнє за методом найменших квадратів; N = число суб'єктів у групі лікування; n = число суб'єктів, які не мають відсутніх значень базової лінії та після базової лінії; SD = стандартний відхил; SE = стандартна помилка; HDL = ліпопротеїни високої густини.

Примітка: p-значення <0.05 вказує на значущість та одержане з моделі ANOVA

- НОМА-інсулінорезистентність за результатами визначення С-пептиду:  
 Спостерігалось зростання інсулінорезистентності після лікування сполукою формули (I).  
 5. Процент змін НОМА IR від базової лінії після введення сполуки формули (I) 4 мг в Тиждень 6 та Тиждень 12 був статистично значущим (27,87 $\pm$ 4,22 та 58,29 $\pm$ 5,74, відповідно [p-значення: <0,0001 в усіх випадках]) (Таблиця 3).

Таблиця 3:

Аналізи змін НОМА-інсулінорезистентності по С-пептиду від базової лінії по відвідуваннях

Лабораторний тест (модуль)	Відвідування		Сполука формули (I) 4 мг (N=49)
НОМА-інсуліно-резистентність по С-пептиду	Відвідування 1	n	49
		Середнє $\pm$ SD	1,59 $\pm$ 0,82
		Медіана	1,40
		Мінімум	0,50
		Максимум	3,80
	Відвідування 3 (Тиждень 6)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	1,86 $\pm$ 0,77
		Медіана	1,70
		Мінімум	0,90
		Максимум	3,60:
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	0,27 $\pm$ 0,05
		p-значення	<0,0001
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	27,87 $\pm$ 4,22
		p-значення	<0,0001
	Відвідування 4 (Тиждень 12)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	2,15 $\pm$ 0,62
		Медіана	2,10
		Мінімум	1,10
		Максимум	3,60
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	0,56 $\pm$ 0,05
		p-значення	<0,0001,
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	58,29 $\pm$ 5,74
		p-значення	<0,0001

Використовувані аббревіатури: НОМА: гомеостатична модель оцінки, IR: інсулінорезистентність, LSMean = середнє за методом найменших квадратів; N = число суб'єктів у групі лікування; n = число суб'єктів, які не мають відсутніх значень базової лінії та після базової лінії; SD = стандартний відхил; SE = стандартна помилка

Примітка: p-значення <0.05 вказує на значущість та одержане з моделі ANOVA

Інсулін (натще):

- 5 Спостерігалось зростання інсуліну (insulin resistance) після лікування сполукою формули (I). Процент змін інсуліну від базової лінії після введення сполуки формули (I) 4 мг в Тиждень 6 та Тиждень 12 був статистично значущим (23,71 $\pm$ 3,55 та 47,10 $\pm$ 4,21, відповідно [p-значення: <0,0001 в усіх випадках]) (Таблиця 4).

Таблиця 4:

Аналізи змін інсуліну (натще) від базової лінії, по відвідуваннях

Лабораторний тест (модуль)	Відвідування		Сполука формули (I) 4 мг (N=49)
Інсулін (натще) мкг ( $\mu$ г)/мл	Відвідування 1	n	49
		Середнє $\pm$ SD	9,21 $\pm$ 6,26
		Медіана	7,40
		Мінімум	2,65
		Максимум	28,06
	Відвідування 3 (Тиждень 6)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	10,42 $\pm$ 5,74
		Медіана	8,35
		Мінімум	2,14
		Максимум	26,82
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	1,21 $\pm$ 0,22
		p-значення	<0,0001
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	23,71 $\pm$ 3,55
		p-значення	<0,0001
	Відвідування 4 (Тиждень 12)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	11,40 $\pm$ 4,45
		Медіана	10,18
		Мінімум	5,93
		Максимум	24,29
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	2,20 $\pm$ 0,21
		p-значення	<0,0001
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	47,10 $\pm$ 4,21
		p-значення	<0,0001

Використовувані аббревіатури: LSMean = середнє за методом найменших квадратів; N = число суб'єктів у групі лікування; n = число суб'єктів, які не мають відсутніх значень базової лінії та після базової лінії; SD = стандартний відхил; SE = стандартна помилка  
Примітка: p-значення <0.05 вказує на значущість та одержане з моделі ANOVA

- НОМА-функція бета-клітин за результатами визначення інсуліну:  
Спостерігалось зростання НОМА-функції бета-клітин, обчисленої за результатами визначення інсуліну, після лікування сполукою формули (I). Процент змін НОМА-функції бета-клітин, обчисленої за результатами визначення інсуліну, від базової лінії в Тиждень 6 та Тиждень 12 був статистично значущим (52,50 $\pm$ 14,94 та 45,64 $\pm$ 6,22, відповідно [p-значення: 0,0010 та <0,0001, відповідно]) (Таблиця 5).

Таблиця 5:

Аналіз змін HOMA-функції бета-клітин по інсуліну від базової лінії, по відвідуваннях

Лабораторний тест (модуль)	Відвідування		Сполука формули (I) 4 мг (N=49)
HOMA-функція бета-клітин по інсуліну	Відвідування 1	n	48
		Середнє $\pm$ SD	107,82 $\pm$ 52,85
		Медіана	97,25
		Мінімум	10,20
		Максимум	234,50
	Відвідування 3 (Тиждень 6)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	136,41 $\pm$ 76,00
		Медіана	116,50
		Мінімум	34,90
		Максимум	348,00
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	29,55 $\pm$ 8,76
		p-значення	0,0015
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	52,50 $\pm$ 14,94
		p-значення	0,0010
	Відвідування 4 (Тиждень 12)	n	49
		Середнє $\pm$ SD	137,56 $\pm$ 46,11
		Медіана	125,60
		Мінімум	9,80
		Максимум	273,30
		Зміна після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	30,78 $\pm$ 4,25
		p-значення	<0,0001
		% Змін після відвідування 1 (LSMean $\pm$ SE)	45,64 $\pm$ 6,22
		p-значення	<0,0001

Використовувані аббревіатури: HOMA: гомеостатична модель оцінки, LSMean = середнє за методом найменших квадратів; N = число суб'єктів у групі лікування; n = число суб'єктів, які не мають відсутніх значень базової лінії та після базової лінії; SD = стандартний відхил; SE = стандартна помилка

Примітка: p-значення <0.05 вказує на значущість та одержане з моделі ANOVA

Висновки щодо ефективності

Первинна кінцева точка:

- 5 Спостерігалось статистично значуще зниження від базової лінії рівнів тригліцеридів (TG) сироватки в Тиждень 6 та Тиждень 12 після застосування сполуки формули (I) 4 мг (процент змін -40,98 $\pm$ 4,89 та -45,11 $\pm$ 3,60, відповідно [p-значення: <0,0001, у кожному випадку])

Вторинні кінцеві точки:

- 10 Не спостерігалось статистично значущої зміни рівнів не-HDL холестерину від базової лінії після введення сполуки формули (I) 4 мг в Тиждень 6 та Тиждень 12 (p-значення: 0,3963 та 0,4646, відповідно)

Спостерігалось статистично значуще зростання рівнів холестерину HDL від базової лінії після введення сполуки формули (I) 4 мг в Тиждень 6 та Тиждень 12 (процент змін: 29,92 $\pm$ 5,73 та 34,56 $\pm$ 6,13, відповідно [p-значення: <0,0001 в усіх випадках]).

- 15 Спостерігалось статистично значуще зростання HOMA-функції бета-клітин, обчисленої за результатами визначення C-пептиду, від базової лінії після введення сполуки формули (I) 4 мг в Тиждень 6 та Тиждень 12 (68,25 $\pm$ 25,58 та 71,67 $\pm$ 16,20, відповідно [p-значення: 0,0104 та



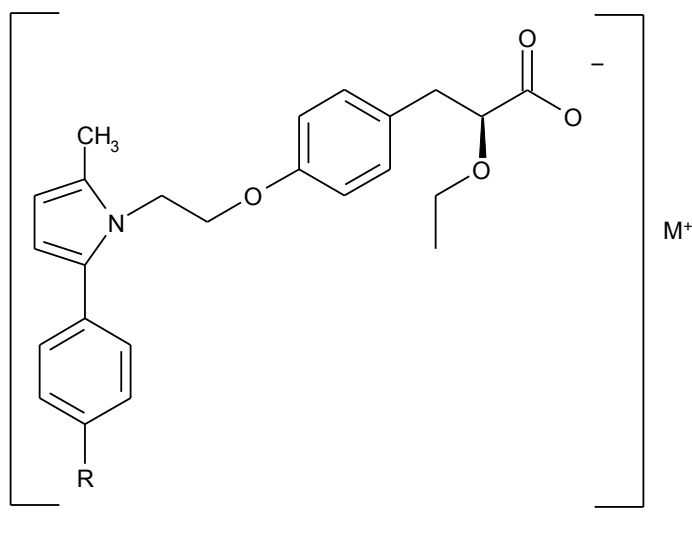
<0,0001, відповідно]).

Спостерігалось статистично значуще зростання НОМА-інсулінорезистентності, обчисленої за результатами визначення інсуліну, від базової лінії після лікування сполукою формули (I) в Тиждень 6 та Тиждень 12 (процент змін:  $29,10 \pm 3,94$  та  $42,65 \pm 3,79$ , відповідно [р-значення: <0,0001 в усіх випадках]).

Таким чином, було знайдено, що сполуки за даним винаходом, включаючи фармацевтичні композиції, що їх містять, є придатними для лікування ліпогіпертрофії, ліпоатрофії та метаболічних розладів у ВІЛ-пацієнтів.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування ліподистрофії, який включає введення сполуки формули (I):



, (I)

де  $R$  вибирають з гідрокси, гідроксіалкілу, ацилу, алкокси, алкілтію, тіоалкілу, арилокси, арилтію, і  $M^+$  позначає придатні катіони металів, вибрані з  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ , пацієнту, який потребує цього.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що  $R$  позначає тіоалкіл, алкокси або гідроксіалкільну групу.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що  $R$  позначає групу  $-SCH_3$  або  $-OCH_3$ .

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що  $M^+$  позначає  $Mg^{+2}$ .

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ліподистрофія є ВІЛ-асоційованою ліподистрофією.

6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів формули, який **відрізняється** тим, що ВІЛ-асоційована ліподистрофія спричинює ліпогіпертрофію або ліпоатрофію, або метаболічний розлад.

7. Використання сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів формули для виготовлення лікарського засобу для лікування ВІЛ-асоційованої ліподистрофії.

8. Використання сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів формули для виготовлення лікарського засобу для лікування ліпогіпертрофії або ліпоатрофії, або метаболічного розладу.

9. Використання сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів формули, де сполуку вводять в діапазоні добових доз від 1 мг до 500 мг у вигляді разової або кратних розділених доз.

10. Добова доза за п. 9, яка **відрізняється** тим, що знаходиться в інтервалі значень від 4 мг до 250 мг, при введенні у вигляді разової або кратних розділених доз.

11. Добова доза за п. 9 та 10, яка **відрізняється** тим, що знаходиться в інтервалі значень від 4 мг до 50 мг.

12. Спосіб лікування або використання сполуки формули (I) за попередніми пунктами формули, яку вводять у поєднанні з іншим придатним терапевтичним засобом.

13. Фармацевтична композиція для лікування ліподистрофії, яка містить:

а) сполуку формули (I) або її сіль за п. 1;

б) придатний стабілізатор;

с) придатний буферний агент;

d) необов'язково, один чи декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що придатний стабілізатор вибирають з полакриліну калію, хлориду калію та стеарилфумарату натрію.

5 15. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що придатний стабілізатор, краще, вибирають з стеарилфумарату натрію.

16. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що придатні буферні агенти вибирають з ацетату натрію, розчину аміаку, карбонату амонію, борату натрію, адипінової кислоти, гліцину, мононатрію глутамату.

10 17. Фармацевтична композиція за п. 16, яка **відрізняється** тим, що придатний буферний агент, краще, вибирають з розчину аміаку.

18. Спосіб лікування ВІЛ-асоційованої ліподистрофії у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає забезпечення такого пацієнта фармацевтичною композицією за п. 13.

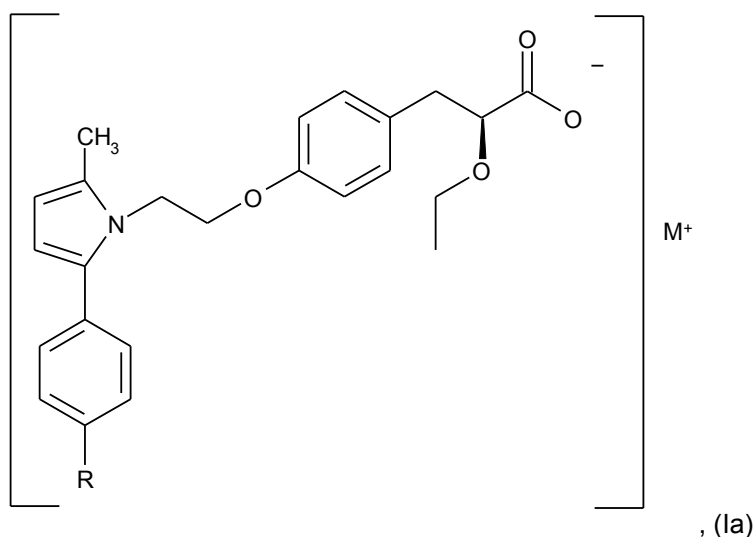
15 19. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що ВІЛ-асоційована ліподистрофія спричинює ліпогіпертрофію або ліпоатрофію, або метаболічний розлад.

20. Використання фармацевтичної композиції за будь-яким з попередніх пунктів формули для виготовлення лікарського засобу для лікування ВІЛ-асоційованої ліподистрофії.

21. Використання фармацевтичної композиції за будь-яким з попередніх пунктів формули для виготовлення (treatment) лікарського засобу для лікування ліпогіпертрофії або ліпоатрофії, або метаболічного розладу.

20 22. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів формули у поєднанні з іншим придатним агентом, вибраним з агента, використовуваного для контролю рівнів глюкози крові, агента, використовуваного для контролю рівнів ліпідів, агента, використовуваного для зниження або контролю холестерину, антиоксиданту, агента пригнічення апетиту, агента для боротьби з ожирінням, пробіотика або протизапального агента.

23. Сполука формули (Ia):



30 де R вибирають з гідрокси, гідроксіалкілу, ацилу, алкокси, алкілтію, тіоалкілу, арилокси, арилтію, і  $M^+$  позначає придатні катіони металів, вибрані з  $K^+$ ,  $Mg^{+2}$ .

24. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що R позначає тіоалкіл, алкокси або гідроксіалкілну групу.

25. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що R позначає групу  $-SCH_3$  або  $-OCH_3$ .

35 26. Сполука за п. 23, яка **відрізняється** тим, що  $M^+$  позначає  $Mg^{+2}$ .

27. Сполука за пп. 23-26 для лікування ліподистрофії.

28. Сполука за п. 27, яка **відрізняється** тим, що ліподистрофія є ВІЛ-асоційованою ліподистрофією.

29. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів формули, яка **відрізняється** тим, що знижує концентрацію тригліцеридів, ліпопротеїнів дуже низької густини, рівень Apo B.

40 30. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів формули, яка **відрізняється** тим, що підвищує ліпопротеїни високої густини, рівень Apo A1.

31. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (Ia), для лікування ліподистрофії.

32. Фармацевтична композиція за п. 31, яка **відрізняється** тим, що ліподистрофія є ВІЛ-

асоційованою ліподистрофією.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601