



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0022504

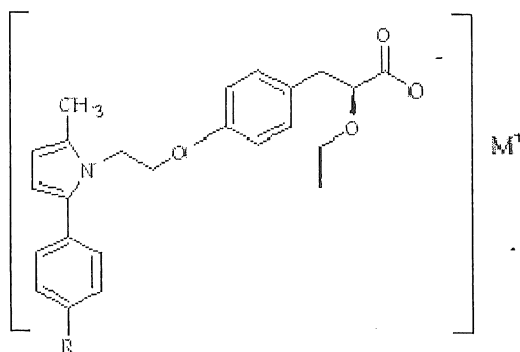
(51)⁷ **A61P 3/00, A61K 31/40**

(13) **B**

-
- (21) 1-2013-02718 (22) 30.01.2012
(86) PCT/IN2012/000069 30.01.2012 (87) WO2012/104869A1 09.08.2012
(30) 257/MUM/2011 31.01.2011 IN
(45) 25.12.2019 381 (43) 25.11.2014 320
(73) CADILA HEALTHCARE LIMITED (IN)
Zydus Tower, Satellite Cross Road, Ahmedabad 380015, Gujarat, India
(72) GAMBHIRE, Dhiraj (IN), JANI, Rajendrakumar Hariprasad (IN), PANDEY, Bipin
(IN), SATA, Kaushik (IN), KOTHARI, Himanshu (IN), PATEL, Pankaj Ramanbhai
(IN)
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)
-

(54) **HỢP CHẤT DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ LOẠN DUỖNG MỠ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng để
ngăn ngừa và điều trị loạn dưỡng mỡ gây ra do nhiễm HIV hoặc liệu pháp trị liệu
kết hợp các chất ức chế proteaza HIV-1 (PI) và/hoặc các chất ức chế sao mã
ngược (NRTI) bằng cách trung hòa phì đại mỡ, teo mỡ và các rối-loạn chuyển
hóa ở bệnh nhân mắc HIV.



(I)

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến việc phát triển của hợp chất điều trị để phòng ngừa và điều trị loạn dưỡng mỡ. Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất điều trị để phòng ngừa và điều trị loạn dưỡng mỡ ở những bệnh nhân nhiễm HIV (lipodystrophy in HIV infected patient - LDHIV). Cụ thể hơn, sáng chế còn đề xuất được phẩm hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng của loạn dưỡng mỡ ở những bệnh nhân nhiễm HIV (LDHIV).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Loạn dưỡng mỡ là bệnh rất nguy hiểm và đã trở thành vấn đề về sức khỏe mang tính toàn cầu. Nó là sự rối loạn chuyển hóa chất béo gây phì đại mỡ, teo mỡ và chuyển hóa bất thường. Hơn nữa, phì đại mỡ bao gồm việc lan rộng việc tụ mỡ ở lưng (thường được gọi là "bướu bò rừng"), mở rộng vòng cổ lên 5 đến 10 cm, phì đại mỡ xảy ra ở ngực, phát phì giữa thân là kết quả từ sự tích tụ chất béo ở nội tạng bụng, mỡ tích đối xứng và bất đối xứng. Dạng hiếm hoi của sự tụ mỡ bao gồm sự hình thành dải như mô tích mỡ đối xứng từ ngực, ngang với nách, lớp mỡ trên khớp mu (u mỡ mu) và sự phát triển của nhiều u mạch mỡ.

Teo mỡ bao gồm sự biến mất tạm thời và mất mỡ dưới da ở má (mỡ miệng) mà gây ra vẻ hốc hác với nếp nhăn ở phần mũi môi dễ nhận thấy. Mô dưới da tiếp tục bị mất đi từ các cánh tay, vai, đùi, và mông (sự hao mòn dần ở ngoại vi), cùng với các tĩnh mạch bị nổi rõ lên ở da trong các vùng này.

Rối loạn chuyển hóa bao gồm tăng thêm nồng độ cholesterol và triglycerit và giảm nồng độ cholesterol ở lipoprotein có mật độ cao (HDL), kháng insulin, tiểu đường loại 2, và axit máu lactic.

Loạn dưỡng mỡ thường xảy ra đối các bệnh nhân HIV đang được điều trị thuốc kháng virus. Các loại thuốc này có thể chứa chất ức chế proteaza (PI) HIV-1, chất ức chế sao mã ngược nucleosit (NRTI), chất ức chế không nucleosit sao mã ngược (NNRTI), chất ức chế dung hợp, chất ức chế xâm nhập - chất đối kháng đồng thụ thể CCR5, chất ức chế chuyển sợi integraza của HIV, v.v. Những loại thuốc này cải thiện

sự sống của bệnh nhân nhưng tạo ra phì đại mỡ, teo mỡ và chuyển hóa bất thường khác.

Chất ức chế proteaza (PI) HIV-1 chứng tỏ là sự liên kết mạnh nhất với loạn dưỡng mỡ ở bệnh nhân nhiễm HIV (LDHIV) vì nó ngăn cản phản ứng sterol yếu tố liên kết protein (SREBP), làm ảnh hưởng đến axit béo trong tế bào và sự chuyển hóa glucoza và sự phân dị của tế bào mỡ (Mallon et al, J Infect Dis, 2005). Hơn nữa, PI cũng điều chỉnh giảm gamma thụ vi thể peroxy kích hoạt tăng nhanh (PPAR γ), yếu tố mã hạt nhân quan trọng bị ảnh hưởng bởi SREBP và là cần thiết cho sự phân dị tế bào mỡ và chức năng và chuyển hóa axit béo.

Các yếu tố khác, ví dụ như thời gian nhiễm HIV, tuổi tác và giới tính, cũng có thể góp phần vào nguy cơ phát triển của LDHIV. Gốc phân tử của LDHIV I chưa được xác định và không có cách điều trị cụ thể nào cho LDHIV.

Các chất ức chế đảo ngược men sao chép (NRTI) như stavudin, didanosin và zidovudin có thể gây độc tính ty thể bằng cách ức chế phân tử DNA polymeraza γ $\square$ trong chất béo và các mô tế bào và do đó can thiệp phức chuỗi hô hấp. Kết quả bị suy giảm oxy hóa axit béo và tích tụ trong tế bào của triglycerit và lactat.

Ngoài ra, loạn dưỡng mỡ cũng được quan sát thấy trong nhiễm trùng cấp tính HIV, là nguyên nhân như yếu tố virus trực tiếp. Yếu tố tiềm năng gây nguy cơ cho vật chủ bao gồm tuổi tác, giới tính và chủng tộc hay sắc tộc. Loạn dưỡng mỡ thường gặp ở bệnh nhân lớn tuổi, sự tích lũy chất béo là phổ biến hơn ở phụ nữ và teo mỡ ở nam giới và bệnh nhân da đen không phải Tây Ban Nha dường như ít có nguy cơ teo mỡ. Thành phần di truyền được chỉ định bởi phân tích gần đây trong nhóm thử nghiệm lâm sàng AIDS (ACTG) nghiên cứu 5005, cho thấy cả sự dễ mắc bệnh hoặc kháng bệnh đều liên quan đến hiện tượng đa hình DNA ti thể. Hulan et al, J Infect Dis, 2008 mô tả rằng các bệnh nhân đồng hợp tử HFE187C/G (n = 71) có 0,6 kg và 12,5% chất béo bị mất ở chân tay ở tuần 48 đến 64, với 37 (52%) trong số 71 bệnh nhân được chẩn đoán teo mỡ lâm sàng. Để so sánh, bệnh nhân dị hợp tử với HFE187C/G có 0,2 kg và 6,1% chất béo tăng ở chân tay, với 6 (26%) của 23 bệnh nhân có teo mỡ lâm sàng (P <0,05 cho tất cả các so sánh).

Một số cách để giảm phát phì giữa thân đã được nghiên cứu như dùng điều trị PI nhưng nó không có hiệu quả. Thay đổi trong chế độ ăn uống và tập thể dục đã tạo ra nhiều sự cải thiện, nhưng tuân thủ chế độ liên quan đến sự thay đổi lối sống là khó

khăn cho hầu hết các bệnh nhân. Hút mỡ có thể được áp dụng đặc biệt với sự tích lũy chất béo ở lưng, nghĩa là "bướu bò rừng".

Bằng chứng từ một số nghiên cứu cho thấy rằng thiazolidindion không thay đổi VAT (Pathogenesis and treatment of lipodystrophy, vol.16, issue 4, October/November, 2004)

Việc thay thế testosterone đối với mức sinh lý làm giảm các mô mỡ nội tạng (VAT), tổng số chất béo, và mỡ bụng và cải thiện độ nhạy cảm insulin và lipit ở người lớn tuổi, nam giới không nhiễm HIV với bệnh béo phì trên cơ thể và mức độ testosterone thấp. Trong nghiên cứu gần đây, 88 người đàn ông nhiễm HIV có phát phì giữa thân (vòng eo > 100 cm) và mức testosterone thấp (<400 ng/dL) được thử ngẫu nhiên với testosterone như loại gel thẩm thấu qua da với liều 10 g hàng ngày hoặc giả dược trong 24 tuần (Bhasin et al, J Clin Endocrinol Metab, 2007). Theo thống kê, nhóm testosterone giảm đáng kể chất béo bụng (-1,5% so với 4,3%), mô mỡ dưới da bụng (SAT) (-7,2% so với 8,1%), chất béo thân (-9,9% so với 4,6%), và chất béo chân tay (-10,1% so với 3,1%), phát hiện sau đó là mối quan tâm tiềm năng ở số người dễ mắc phải teo mỡ. Theo thống kê, không có sự phân dị đáng kể ở sự thay đổi trong VAT (0,9% so với 2,3%) đã được quan sát, và theo thống kê không có sự phân dị đáng kể về sự thay đổi nồng độ lipit, tăng mức đường huyết, mức insulin, hoặc kháng insulin.

Như testosterone, hormon tăng trưởng (GH) có tính oxy hóa chất béo và lipolytic. tỷ lệ lớn các bệnh nhân HIV với bệnh phát phì giữa thân (khoảng 30% - 40%) đã bị suy giảm sinh học GH, chứa giảm tiết khối lượng GH, giảm đáp ứng với hormon GH phát ra (GHRH) và các axit béo tự do, và tăng mức độ somatostatin (hormon kìm hãm hormon tăng trưởng), lấn áp GH. Một số nghiên cứu gần đây đã đánh giá việc điều trị GH ở bệnh nhân HIV có sự tích tụ chất béo. Trong một nghiên cứu, 325 bệnh nhân HIV có tăng tỷ lệ eo:hông và các phép đo tăng VAT được nhận.

Mặc dù, hormon tăng trưởng (GH) và hormon giải phóng GH (GHRH) phương pháp điều trị cho số kết quả rất triển vọng như chúng có các tính chất có tính oxy hóa chất béo và phân giải chất béo, tuy nhiên, việc sử dụng chúng có những hạn chế. Chúng là liệu pháp sử dụng và cũng rất đắt tiền (rhGH) hoặc không được FDA phê chuẩn (tesamorelin). Như vậy đến nay, có bằng chứng của sự suy yếu độ bền về việc

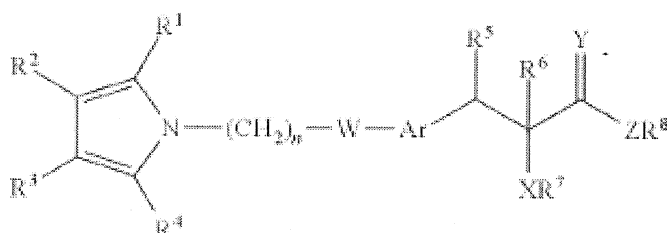
giảm VAT sau ngừng sử dụng chúng, tăng kháng insulin ngắn hạn với rhGH, và giảm ngắn hạn.

Các nghiên cứu được công bố gần đây cho thấy việc sử dụng hai lớp lipid thấp của thuốc, statin và fibrate, chiến lược chuyển đổi kháng virus và sử dụng thuốc insulin nhạy cảm như có số tác dụng có lợi đối với loạn dưỡng mỡ. Tuy nhiên, không có cách điều trị duy nhất là có thể đạt đến mong muốn kết thúc lâm sàng cho bệnh nhân HIV loạn dưỡng mỡ.

Vì vậy có mong muốn phát triển hợp chất mà có thể khắc phục những hạn chế nêu trên kết hợp với tình trạng kỹ thuật trước đây và phát triển liệu pháp điều trị cho bệnh nhân HIV loạn dưỡng mỡ.

Các chất làm giảm lượng mỡ là các chất điều biến PPAR đã được bộc lộ trong 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.

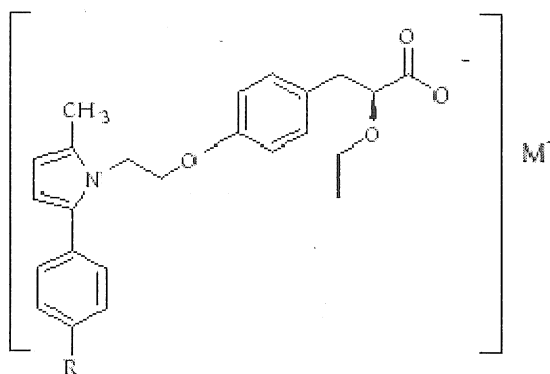
WO 03009841 bộc lộ các hợp chất có công thức chung sau đây:



Các hợp chất này được báo cáo là chất làm giảm lượng mỡ. Tài liệu này cũng bộc lộ muối natri và canxi của một số các hợp chất được bộc lộ trong đó. Tuy nhiên, các muối natri của các hợp chất theo sáng chế thì khó để phân lập do sự thoái biến nhanh chóng trong khi các muối canxi được hấp thụ kém hiệu quả và hạn chế khả năng phát triển hơn nữa của nó. Hơn nữa, các muối canxi cũng đã được xác định là bị thoái biến khi lưu trữ lâu dài. Ngày nay, một số hợp chất và muối của chúng được lựa chọn có hiệu quả trong điều trị phì đại mỡ, teo mỡ và rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân HIV.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) thích hợp để điều trị và phòng ngừa loạn dưỡng mỡ.



(I)

Theo một phương án, tình trạng bệnh lý liên quan đến loạn dưỡng mỡ bao gồm các triệu chứng của phì đại mỡ, teo mỡ và rối loạn chuyển hóa khác.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) để điều trị và phòng ngừa hoặc giảm các triệu chứng của phì đại mỡ, teo mỡ và chuyển hóa bất thường trong bệnh nhân HIV.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất thích hợp khác như chất trợ liệu để điều trị và phòng ngừa giảm các triệu chứng của loạn dưỡng mỡ.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm thích hợp chứa hợp chất có công thức (I) hoặc dược phẩm thích hợp của chúng thích hợp để điều trị và phòng ngừa giảm các triệu chứng của loạn dưỡng mỡ.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất một số muối dược dụng của hợp chất có công thức (I).

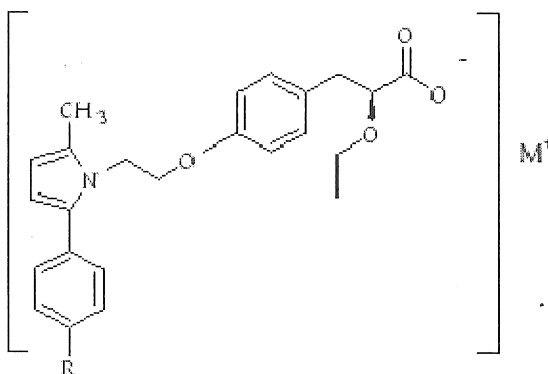
Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng để ngăn ngừa và điều trị hoặc làm giảm các triệu chứng của loạn dưỡng mỡ. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của chúng để ngăn chặn và điều trị hoặc giảm các triệu chứng của loạn dưỡng mỡ gây ra do bị nhiễm HIV hoặc do điều trị bằng thuốc kháng retrovirus. Thuốc kháng retrovirus này có thể chứa chất ức chế proteaza (PI) HIV-1, chất ức chế sao mã ngược nucleosit (NRTI), chất ức chế không nucleosit sao mã ngược (NNRTI), chất ức chế dung hợp, chất ức chế xâm nhập - chất đối kháng đồng thụ thể CCR5, chất ức chế chuyển sợi integraza của HIV, hoặc điều trị phối hợp chứa hoặc nhiều thuốc kháng virus. Hợp chất có công thức (I) trung hòa phì đại mỡ, teo mỡ và rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân HIV. Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất dược phẩm thích hợp chứa hợp chất có công thức (I) hữu ích để điều

trị hoặc phòng ngừa hoặc giảm nhẹ các triệu chứng của loạn dưỡng mỡ ở những bệnh nhân nhiễm HIV (LDHIV).

Theo phương án khác, sáng chế còn đề xuất một số muối tương ứng với hợp chất có công thức (I), trong đó M là K hoặc Mg.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) phù hợp để điều trị loạn dưỡng mỡ hoặc loạn dưỡng mỡ liên quan tới HIV.



(I)

trong đó R được chọn từ hydroxy, hydroxyalkyl, axyl, alkoxy, alkylthio, thioalkyl, aryloxy, arylthio và M^+ là các cation kim loại phù hợp như Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{+2} , và tương tự.

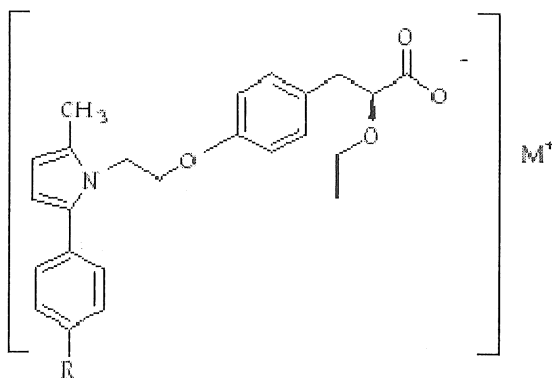
Theo phương án được ưu tiên, R là thioalkyl, alkoxy hoặc nhóm hydroxyalkyl; trong phương án được ưu tiên hơn, R là nhóm $-SCH_3$ hoặc $-OCH_3$.

Theo phương án, sáng chế đề xuất được phẩm phù hợp để điều trị loạn dưỡng mỡ hoặc liên quan đến loạn dưỡng mỡ HIV chứa hợp chất có công thức (I). Được phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I) cùng với các tá dược phù hợp theo quy định sau đây để điều trị loạn dưỡng mỡ hoặc loạn dưỡng mỡ liên quan HIV.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc được phẩm thích hợp chứa chúng dùng trong điều trị đối tượng bị mắc bệnh loạn dưỡng mỡ hoặc loạn dưỡng mỡ liên quan đến HIV.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc được phẩm thích hợp chứa chúng dùng để điều trị loạn dưỡng mỡ hoặc loạn dưỡng mỡ liên quan đến HIV.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất một số muối của hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

trong đó R được chọn từ hydroxy, hydroxyalkyl, axyl, alkoxy, alkylthio, thioalkyl, aryloxy, arylthio và M^+ là các cation kim loại phù hợp được lựa chọn từ K^+ , Mg^{+2} .

Theo phương án được ưu tiên, R là thioalkyl và alkoxy hoặc nhóm hydroxyalkyl; vẫn trong phương án được ưu tiên, R là nhóm $-SCH_3$ hoặc $-OCH_3$.

Vẫn trong phương án được ưu tiên, M^+ là Mg^{+2} .

Lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I) nói trên được chọn từ 1 mg đến 500 mg, tốt hơn là từ 1 mg đến 250 mg và tốt hơn nữa là 4 mg đến 50 mg. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối thích hợp của nó được dùng qua đường miệng, tiêm tĩnh mạch, ngoài đường ruột ở đối tượng cần điều trị.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa hoặc giảm nhẹ các triệu chứng của loạn dưỡng mỡ. Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa hoặc giảm nhẹ các triệu chứng liên quan đến loạn dưỡng mỡ HIV. Theo phương án này, loạn dưỡng mỡ là dạng rối loạn chuyển hóa chất béo gây phì đại mỡ teo mỡ và rối loạn chuyển hóa.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (1) chữa bệnh hoặc ngăn ngừa hoặc làm giảm bớt ít nhất một triệu chứng của loạn dưỡng mỡ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm chất làm giảm và/hoặc kiểm soát nồng độ đường huyết, chất được dùng để kiểm soát nồng độ lipid, ví dụ, như chất được dùng để kiểm soát làm giảm cholesterol, chất chống oxy hóa, chất ức chế sự thèm ăn, chất chống béo phì, chế phẩm sinh học hoặc chất chống viêm. Theo phương án khác, các hợp chất có công thức (1)

chữa bệnh hoặc ngăn ngừa hoặc làm giảm bớt ít nhất triệu chứng của loạn dưỡng mỡ chứa, nhưng không giới hạn ở mức độ triglycerit, mức độ VLDL và mức độ Apo B trong huyết thanh. Theo phương án khác, hợp chất có công thức (1) chữa bệnh hoặc ngăn chặn loạn dưỡng mỡ bằng cách cải thiện ít nhất một trong các tình trạng bệnh lý từ nồng độ HDL, nồng độ Apo A1, HOMA của chức năng tế bào beta có nguồn gốc từ c-peptit.

Theo phương án khác, sáng chế còn đề xuất được phẩm phù hợp của các hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất của chúng. Được phẩm của sáng chế về cơ bản chứa:

- hoạt chất được;
- chất đệm phù hợp;
- chất ổn định phù hợp;
- hoặc nhiều tá dược vừa đủ tùy chọn.

Các chất ổn định thích hợp dùng trong được phẩm được lựa chọn từ Polacrillin kali, kali clorua, natri stearyl fumarat và lựa chọn từ natri stearyl fumarat. Chất đệm phù hợp được lựa chọn từ natri axetat, dung dịch amoniac, amoni cacbonat, natri borat, axit adipic, glyxin, mononatri glutamat và tốt hơn là dung dịch amoniac.

Các tá dược vừa đủ được lựa chọn ít nhất từ một trong số các chất mang, chất kết dính, chất chống oxy hóa, chất phân hủy, chất làm ướt, chất bôi trơn, chất tạo phức, chất hoạt động bề mặt, và tương tự.

Chất pha loãng bao gồm, nhưng không giới hạn, đường lactoza monohydrat, lactoza, polymetacrylat chọn từ Eudragit, clorua kali, sulfobutylete b-xyclodextrin, natri clorua, lactoza phun khô, và tốt hơn là sulfobutyl ete b-cyclodextrin. Các chất mang bao gồm, nhưng không giới hạn, lactoza, đường trắng, natri clorua, đường, đậm, tinh bột, canxi cacbonat và cao lanh, xenluloza tinh thể, và axit silixic. Chất kết dính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, carbome chọn từ carbopol, gellan, gôm Arabic, dầu thực vật hydro hóa, polymetacrylat chọn từ Eudragit, Xanthan, lactoza và Zein. Chất chống oxy hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit hypophosphorơ, natri formaldehyt, natri formaldehyt sulfoxylat, lưu huỳnh dioxit, axit tartaric, thymol và methionin. Chất phân hủy chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối bicarbonat, chitin, gôm gellan, polacrillin kali và natri docusat. Chất làm ướt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerin, lactoza, docusat natri và glyxin, chất bôi trơn được dùng bao

gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerin behenat, dầu thực vật hydro hóa, natri stearyl fumarat và axit myristic. Chất tạo phức bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit Maltol và Pentetic. Chất hoạt tính bề mặt bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hoạt động bề mặt không ion chọn từ polyglucosit, cocamit DEA, cocamit MBA, cocamit TEA, decyl maltosit và glucosit octyl alkyl; chất hoạt động bề mặt anion được lựa chọn từ axit arachidic và axit arachidonic, chất hoạt động bề mặt cation được lựa chọn từ xetyl trimetylmoni bromit và xetylpyridinium clorua.

Theo một phương án, dược phẩm này là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa hoặc giảm nhẹ các triệu chứng của loạn dưỡng mỡ. Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa hoặc giảm nhẹ các triệu chứng loạn dưỡng mỡ liên quan đến HIV.

Loạn dưỡng mỡ là dạng rối loạn chuyển hóa chất béo gây phì đại mỡ, teo mỡ và trao đổi chất bất thường. Hơn nữa, phì đại mỡ bao gồm việc mở rộng của tụ mỡ ở lưng (thường được gọi là "bướu bò rừng"), mở rộng vòng cổ từ 5-10 cm, phì đại mỡ xảy ra ở ngực, béo phì giữa bụng là kết quả từ sự tích tụ mỡ nội tạng ở bụng, tích mỡ đối xứng và bất đối xứng. Một dạng hiếm hoi của sự tích tụ mỡ bao gồm mô tích mỡ như đối xứng từ ngực, ngang với nách, tụ mỡ trên khớp mu (u mỡ mu) và sự phát triển của nhiều u mạch mỡ.

Teo mỡ bao gồm sự mất tạm thời và mất mỡ dưới da từ má (mỡ ở má) tạo ra sự xuất hiện rõ nếp nhăn hốc hác ở mũi má, mô dưới da bị mất đi từ các cánh tay, vai, đùi, và mông (sự hao mòn dần ở ngoại vi), với sự nổi rõ lên của các tĩnh mạch tại các vùng này.

Rối loạn chuyển hóa bao gồm tăng thêm nồng độ cholesterol và triglyxerit và giảm nồng độ cholesterol ở lipoprotein mật độ cao (HDL), kháng insulin, tiểu đường typ 2, và bệnh lactic.

Các hợp chất của sáng chế do tác dụng có lợi của chúng đối với loạn dưỡng mỡ, sẽ có tác dụng có lợi đối với sự phân bố lại mỡ trên cơ thể (Lioatrophy hoặc phì đại mỡ hoặc phân phối bất thường), rối loạn mỡ máu, nội cân bằng Glucoza, các điều kiện gây viêm, ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, ảnh hưởng đến chất lượng của cuộc sống, ảnh hưởng đến kết quả đã được báo cáo của bệnh nhân như sự tự nhận thức v.v.

Hơn nữa, các cơ chế chính xác của hội chứng này chưa được hiểu rõ, một vài giả thuyết dựa trên trong ống nghiệm và nghiên cứu ở con người có thể giải thích sự phát sinh bệnh của các thời kỳ thay đổi. Hiện nay, một số chuyên gia tin rằng HIV typ I (HIV-1) chất ức chế proteaza (PI) và các chất ức chế sao mã ngược nucleosit (NRTI), đặc biệt là stavudin và zidovudin, được nhắc đến như sau:

- (i) giảm việc sản xuất axit retinoic và hấp thu triglyxerit: PI có ái lực cao cho các vùng xúc tác của HIV-1 proteaza, trong đó có 60% trình tự tương đồng với 2 protein tham gia vào quá trình chuyển hóa lipid, protein ràng buộc axit retinoic tế bào chất typ 1 (CRABP -1) và protein liên quan thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp (LDLR-RP). Ức chế CRABP-1 làm suy yếu việc sản xuất axit retinoic, dẫn đến giảm lưu trữ chất béo và quá trình gây chết tế bào mỡ với việc phát ra tiếp theo của chất béo khi lưu thông. Chất ức chế LDLR-RP dẫn đến kết quả là máu mỡ cao thứ phát do sự thất bại của việc loại bỏ chylomicron và triglyxerit ở gan và nội mạc khỏi sự lưu thông.
- (ii) chất kìm hãm ty thể DNA (mtDNA) polymeraza gamma: NRTI ức chế mtDNA polymeraza gamma, dẫn đến sự suy giảm mtDNA, rối loạn chức năng chuỗi hô hấp, và sản xuất năng lượng giảm, lần lượt, gây ra sự đề kháng insulin và rối loạn mỡ máu thứ phát. Điều thú vị là mtDNA chỉ làm tiêu dịch ở mức oxy bình thường, tế bào tạo mỡ thiếu oxy không hấp thụ triglyxerit và có khả năng chịu thiệt hại gây ra mtDNA, trừ trường hợp sau khi điều trị với các NRTI.
- (iii) ức chế chuyển hóa lipid: số PI, đặc biệt là ritonavir, ức chế cytochrom P450 3A, enzym quan trọng trong việc chuyển hóa lipid.
- (iv) ngăn ngừa sự phát triển của các tế bào mỡ: saquinavir, ritonavir và nelfinavir (tất cả các PI) ức chế trực tiếp sự phát triển của các tế bào mỡ từ các tế bào gốc và tăng sự phá hủy chuyển hóa chất béo trong các tế bào mỡ hiện có.

Theo phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc được phẩm chứa các hợp chất có công thức (I) chữa bệnh hoặc ngăn ngừa hoặc làm giảm bớt ít nhất triệu chứng của loạn dưỡng mỡ chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm chất làm giảm và/hoặc chất được dùng để kiểm soát mức độ đường huyết, chất được dùng để kiểm soát nồng độ lipid, ví dụ như chất được dùng để kiểm soát làm giảm cholesterol, chất chống oxy hóa, chất ức chế sự thèm ăn, chất chống béo phì, kháng sinh/trợ sinh hoặc chất chống viêm.

Theo phương án khác, được phẩm chữa bệnh hoặc ngăn ngừa hoặc làm giảm bớt ít nhất triệu chứng của loạn dưỡng mỡ chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở mức độ triglycerit, mức độ VLDL và mức độ Apo B trong huyết thanh. Theo phương án khác, được phẩm chữa bệnh hoặc ngăn chặn của loạn dưỡng mỡ bằng cách cải thiện ít nhất trong các điều kiện lựa chọn từ mức HDL, mức Apo A1, HOMA chức năng tế bào beta có nguồn gốc từ c-peptit.

Theo phương án khác, các hợp chất theo công thức (I) có thể được dùng ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp ví dụ, như là liệu pháp bổ sung, có ít nhất chất trị liệu khác. Hợp chất theo công thức (I) có thể được dùng chung với chất trị liệu được dùng để làm giảm hoặc nhiều các triệu chứng của loạn dưỡng mỡ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất được dùng để kiểm soát lượng đường trong máu, chất được dùng để kiểm soát nồng độ lipit, ví dụ, chất được dùng để kiểm soát làm giảm cholesterol, chất chống oxy hóa, chất ức chế sự thèm ăn, chất chống béo phì, thuốc kháng sinh/chế phẩm sinh học hoặc chất chống viêm. Điều trị kết hợp này có thể là thuốc hỗ trợ cho liệu pháp kháng retrovirus. Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (I) được dùng ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp để điều trị phì đại mỡ, teo mỡ và rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân HIV.

Hợp chất theo sáng chế khi M^+ là K, Mg có thể được điều chế theo các quy trình dưới đây cùng với những thay đổi thích hợp được biết đến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế etyl este của axit (S)- α -etoxy-4-[2-[-metyl-5-[4-(metylthio)phenyl]-1H-pyrol-1-yl]etoxy]benzen-propanoic.

Trong bình đáy tròn 5 L khô, 2,1 L toluen được điều chế với nitơ. 366,1g etyl (S)- α -2-etoxy-3-(4-hydroxyphenyl)propionat đã được thêm vào ở nhiệt độ phòng.

Hỗn hợp phản ứng được khuấy khi gia nhiệt, dùng dụng cụ bình Dean, để loại bỏ nước đông sôi. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 50 °C. Hỗn hợp này được thêm 319 g kali cacbonat khan và khuấy ở 90-92 °C trong 1 giờ. Làm lạnh đến 65 °C và thêm 500 g 2-(2-metyl-5-(4-(metylthio)phenyl)-1H-pyrol-1-yl)etyl metansulfonat và 22 g tetra butyl amoni bromua vào. Hỗn hợp phản ứng đã được gia nhiệt đến 87-92

$^{\circ}\text{C}$ và khuấy trong 46 giờ. Làm lạnh đến $70-75^{\circ}\text{C}$, tăng 1,5 L toluen, được than hóa bằng cách sử dụng 75 g than và làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Phần lọc được rửa sạch bằng dung dịch kiềm, rửa sạch bằng nước, sấy khô bằng natri sulfat và cô đặc dưới chân không để thu được etyl este của axit (S)- α -etoxy-4-[2-[-metyl-5-[4-(methylthio)phenyl]-1H-pyrol-1-yl]etoxy]benzen-propanoic.

Hiệu suất: 650 g, độ tinh khiết HPLC: 84,10%;%, hiệu suất 76,0%.

Ví dụ 2

Điều chế muối magie của axit (S)- α -etoxy-4-[2-[-metyl-5-[4-(methylthio)phenyl]-1H-pyrol-1-yl]etoxy]benzenpropanoic.

Trong bình đáy tròn 250 mL, khô 80 ml metanol được điều chế. 20 g etyl este của axit (S)- α -etoxy-4-[2-[-metyl-5-[4-(methylthio)phenyl]-1H-pyrol-1-yl]etoxy]benzen-propanoic được thêm ở nhiệt độ phòng, trong nitơ. 1,89g natri hydroxit được hòa tan trong 20 ml nước được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ để hoàn thành quá trình thủy phân. Dung môi đã được gỡ bỏ dưới áp suất giảm. 150 ml nước được thêm vào để cô đặc nguyên liệu. Tạp chất được loại bỏ bằng cách rửa dung môi. Đối với lớp nước đã được thêm vào 5 g magie axetat tetra hydrat (hòa tan trong 20 ml nước) và khuấy trong 15 phút. Nguyên liệu dính được chiết xuất với diclometan và sau đó thêm n-heptan để kết tủa muối magie của axit (S)- α -etoxy-4-[2-[-metyl-5-[4-(methylthio)phenyl]-1H-pyrol-1-YL]etoxy]benzenpropanoic. Chất rắn được lọc và sấy khô.

Hiệu suất: 10,3 g; độ tinh khiết HPLC: 98,32%; độ tinh khiết đối xứng: 97,64%.

Quy trình sau đây tương tự như mô tả trong ví dụ 1 và 2 (các hỗn hợp sau) muối magie của axit (S)- α -etoxy-4-[2-[-metyl-5-[4-(methylthio)phenyl]-1H-pyrol-1-yl]etoxy]benzenpropanoic đã được điều chế.

Số	Lô số	Đầu vào	Đầu ra	% Sản lượng	Độ tinh khiết HPLC	Độ tinh khiết không đối xứng
1	Ví dụ 3	10 g	5,02 g	61,21%	98,22%	98,58%
2	Ví dụ 4	10 g	4,97 g	60,68%	97,91%	-
3	Ví dụ 5	15 g	7,34 g	61,94%	98,20%	-

4	Ví dụ 6	15 g	8,38 g	67,50%	99,05%	
Phản ứng tương tự được thực hiện bằng cách sử dụng magie clorua						
5	Ví dụ 7	10 g	6,5 g	79,25%	98,53%	99,32%
Phản ứng tương tự được thực hiện bằng cách sử dụng magie sulfat						
6	Ví dụ 8	10 g	6,8 g	82,91%	98,5%	

Sáng chế còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất nói trên có công thức (I) hoặc được phẩm thích hợp của chúng để điều trị phì đại mỡ, teo mỡ và rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân HIV.

Ví dụ 9

Muối kali của axit (S)- α -etoxy-4-[2-[-metyl-5-[4-(metylthio)phenyl]-1H-pyrol-1-yl]etoxy]benzenpropanoic.

Trong bình đáy tròn 250 mL nơi khô, 72 ml etyl axetat được điều chế. 10 g axit (S)- (-) α -1-phenyletylamin muối (S)- α -etoxy-4-[2-[-metyl-5-[4-(metylthio)phenyl]-1H-pyrol-1-yl]etoxy]benzen-propanoic đã được thêm vào ở nhiệt độ phòng và sau đó 50 ml nước và 4,8 ml axit clohydric pha loãng (nước 1:1:35% HCl) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi chất rắn được hòa tan. Lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô qua natri sulfat và dung môi được loại bỏ. 9.2 g khối lượng dầu thu được. Khối lượng này đã được thêm 50 ml metanol vào và khuấy dưới nitơ. Khối lượng này được thêm 1,81 g kali t-butoxit vào và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Dung môi được loại bỏ và thêm n-hexan. lần nữa n-hexan được loại bỏ và thêm metanol. Dung môi loại bỏ dưới chân không. Nguyên liệu hút ẩm thu được. Sấy khô dưới chân không để thu được muối kali của axit (S)- α -etoxy-4-[2-[-metyl-5-[4-(metylthio)phenyl]-1H-pyrol-1-yl]etoxy]benzenpropanoic.

Hiệu suất -7,6 g, (92,77%), độ tinh khiết HPLC 98,60%, độ tinh khiết đối xứng 99,56%.

Ví dụ 10

Tiêu đề của nghiên cứu: Nghiên cứu trên cánh tay, theo kiểu nhãn mở, đa trung tâm để đánh giá sự an toàn và tính hiệu quả của 4 mg hợp chất có công thức (I) trong sự tăng triglyxerit huyết trong loạn dưỡng mỡ liên quan HIV.

Mục tiêu: Mục tiêu của nghiên cứu này là để đánh giá sự an toàn và hiệu quả của 4 mg hợp chất có công thức (I) trong sự tăng triglyxerit huyết trong loạn dưỡng mỡ liên quan HIV.

Phương pháp: Đây là nghiên cứu trên cánh tay, theo kiểu nhãn mở, đa trung tâm để đánh giá sự an toàn và hiệu quả của 4 mg hợp chất có công thức (I) trong sự tăng triglyxerit huyết trong loạn dưỡng mỡ liên quan HIV.

Sau khi đạt được các thỏa thuận tự nguyện, các đối tượng với sự tăng triglyxerit huyết trong loạn dưỡng mỡ liên quan HIV, để điều trị bằng HAART trong ít nhất 18 tháng và đáp ứng các tiêu chuẩn thu nhận và loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Các đối tượng nhận được 4 mg hợp chất có công thức (I) dạng viên thuốc uống, mỗi ngày lần trong thời gian 12 tuần. Theo chương trình 12 tuần này, các thông số an toàn được đánh giá ở tuần 2, 6, và 12 và hiệu quả đã được đánh giá ở tuần 6 và 12.

Số bệnh nhân: Kế hoạch: 50, Phân tích: 50

Kiểm tra sản phẩm: Hợp chất có công thức (I)

Liều 4 mg

Thời gian điều trị: 12 tuần

Cách thức sử dụng: Uống

Số lô: EMK328

Tiêu chuẩn đánh giá:

Hiệu quả

Hiệu quả đầu tiên là đánh giá sự thay đổi về phần trăm trong nồng độ TG từ khi bắt đầu tới tuần 6 và tuần 12. Hiệu quả thứ hai là đánh giá LDL, VLDL, HDL, cholesterol không HDL, Cholesterol toàn phần, Apo A1, Apo B, và C-peptit và insulin lúc đói cho HOMA beta và HOMA IR.

An toàn

Kiểm tra lâm sàng và ghi các tác dụng phụ (AEs) đã được thực hiện trên tất cả các lần khám. Điện tâm đồ được ghi nhận trong lần khám sàng lọc và tại tuần 12. Thử thai bằng nước tiểu được thực hiện trong lần khám sàng lọc.

Kiểm tra huyết học chứa hemoglobin, hematocrit, số lượng tế bào hồng cầu (RBC), số lượng tế bào máu trắng (WBC) với số khác biệt (bạch cầu trung tính, tế bào lympho, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu ưa eosin và tính ái kiềm) và số lượng tiểu cầu.

Các xét nghiệm sinh hóa chứa AST, ALT, ALP, bilirubin toàn phần, protein huyết thanh, albumin và globulin toàn phần, γ -GTT, BUN, creatinin huyết thanh, axit uric huyết thanh, CPK, và nước tiểu R/Ms (chứa cả microalbuminuria và ketonuria). Tất cả các thông số xét nghiệm được đánh giá ở các lần khám ghi danh (Tuần 0) và vào các tuần 2, 6, và 12.

Phương pháp thống kê

Đối với các tiêu chí về hiệu quả, hiệu quả điều trị được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích về mẫu biến đổi (ANOVA) với các yếu tố cơ bản và điều trị. Hiệu quả điều trị được ước tính bằng cách sử dụng các phương pháp bình phương tối thiểu (LSM) và 95% khoảng tin cậy (CIs) từ mẫu ANOVA. Ý nghĩa thống kê được xác định như trị số p hai mặt $<0,05$. Tất cả các tiêu chí phụ khác được phân tích bằng phương pháp thống kê thích hợp.

Đối với phân tích an toàn các bảng tần số kiểm tra sức khỏe bất thường và các thông số phòng thí nghiệm lâm sàng bất thường đã được trình bày cho mỗi lần khám. Thống kê tóm tắt cho các thông số phòng thí nghiệm lâm sàng và dấu hiệu sinh tồn đã được trình bày cho mỗi lần khám. Các loại thuốc khác đồng thời thực hiện trong thời gian nghiên cứu được tóm tắt.

Tác dụng phụ được mã hóa bằng cách sử dụng từ điển y tế cho các hoạt động điều chỉnh (MedDRA) (Phiên bản 14). Tác dụng phụ và SAEs được tóm tắt tổng thể, bởi lớp cơ quan hệ thống (SOC) và thuật ngữ được ưu tiên MedDRA để điều trị các tác dụng phụ nội (TEAEs). Tất cả AEs bao gồm cả những phát sinh trước hoặc sau khi điều trị đã được đưa vào danh sách. Danh sách riêng biệt được đề xuất cho SAEs và AEs dẫn đến gián đoạn từ nghiên cứu.

Phác họa nghiên cứu

Đây là nghiên cứu an toàn và hiệu quả để đánh giá 4 mg hợp chất có công thức (I) trong sự tăng triglycerit huyết trong dưỡng mỡ liên quan HIV. Điều này là bằng chứng thăm dò về nghiên cứu khái niệm được thiết kế để đánh giá các bằng chứng về an toàn và hiệu quả trong dân số dự định. Kết quả của hợp chất có công thức (I) từ các

ngiên cứu giai đoạn II trong đối tượng rối loạn lipid máu đã chứng minh rằng hợp chất có công thức (I) 4 mg được dung nạp tốt và có hiệu quả ở liều dùng mỗi ngày lần. Nghiên cứu pha I đã chứng minh thực phẩm ảnh hưởng đáng kể sự hấp thu của hợp chất có công thức (I), vì vậy thuốc được đề nghị được tiêu thụ tốt trong tình trạng đói. Dựa trên những quan sát 4 mg mỗi ngày lần trong tình trạng đói đã được lựa chọn để nghiên cứu hiện tại.

Lựa chọn các đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn bao gồm

Các đối tượng thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn sau đây là thích hợp để đưa vào trong nghiên cứu:

1. Nam và nữ tuổi từ 18 - 65 tuổi.
2. Chẩn đoán được xác nhận là nhiễm HIV1 và điều trị HAART trong ít nhất 18 tháng.
3. Trên phác đồ ART ổn định ít nhất 8 tuần trước khi đưa vào nghiên cứu và phác đồ ART sẽ không thay đổi trong 3 tháng tới.
4. Đối tượng được chẩn đoán lâm sàng như loạn dưỡng mỡ HIV (ít nhất là 1 đặc tính loạn dưỡng mỡ nặng hoặc trung bình được xác định bởi bác sĩ và bệnh nhân, ngoại trừ béo bụng)
5. Triglycerit > 200 đến 500 mg%.
6. Số lượng CD4 > 50/mm³
7. Đối tượng đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu này.

Điều trị

Phương pháp điều trị

Đối tượng nghiên cứu được tiến hành trên một cánh tay. Đối tượng nhận 4 mg hợp chất có công thức (I) uống mỗi ngày một lần vào buổi sáng trước khi ăn sáng, trong thời gian tuần 12.

Đặc tính của sản phẩm khảo sát

Hợp chất có công thức (I) là muối magie hóa trị II của axit cacboxylic ở dạng màu trắng, bột vô định hình, đó là dễ tan trong dimetyl sulfoxit, diclometan, ít tan

trong metanol và không hòa tan trong nước. Thuốc được cung cấp như các viên nén không được bọc của 4 mg hoạt chất.

Cung cấp từ lô hàng số EMK328 đã được sử dụng trong nghiên cứu. Thuốc trong nghiên cứu đã được sản xuất và đóng gói ở cơ sở cGMP.

Các thay đổi chính

Hiệu quả thứ nhất là xác định sự thay đổi về phần trăm trong nồng độ TG từ khi bắt đầu tới tuần 6 và tuần 12.

Các thay đổi phụ

Hiệu quả thứ hai là xác định sự thay đổi về phần trăm trong LDL, VLDL, HDL, cholesterol toàn phần, cholesterol không HDL (giá trị được đo), Apo A1, và Apo B, C-peptit và insulin lúc đói cho HOMA beta và mức độ HOMA IR từ khi bắt đầu tới tuần 6 và tuần 12.

Phương pháp thống kê được lập kế hoạch trong phác đồ và xác định kích cỡ mẫu

Bản thống kê và phân tích

Các đặc điểm nhân khẩu học và ban đầu đã được tổng kết đối với hợp chất có công thức (I) 4 mg nhóm điều trị. Các phép đo liên tục như tuổi tác, trung bình, trung bình, độ lệch chuẩn (SD) và phạm vi được lập bảng. Đối với các phép đo phân loại như giới tính, tần suất được tính toán.

Phân tích hiệu quả:

Biến số về hiệu quả lần đầu là việc giảm TG tại tuần 6 và tuần 12 của thời gian điều trị so với ban đầu. Sự thay đổi so với ban đầu được xác định là sự khác biệt giữa các phương tiện trong thời gian điều trị (6 tuần/tuần 12) và khi bắt đầu.

Đối với các tiêu chí hiệu quả, hiệu quả điều trị được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích mẫu thay đổi (ANOVA) với các yếu tố cơ bản và điều trị. Hiệu quả điều trị được ước tính bằng cách sử dụng phương pháp bình phương tối thiểu (LSM) và 95% khoảng tin cậy (TCTD) từ mẫu ANOVA. Ý nghĩa về mặt thống kê được xác định như trị số p hai mặt $<0,05$.

Tất cả các tiêu chí phụ khác được phân tích bằng phương pháp thống kê thích hợp.

Phân tích có mục đích để điều trị (ITT) và / hoặc theo quy trình (PP) được thực hiện để nghiên cứu. Phân tích PP được xem là cuối cùng trong khi phân tích ITT được coi là hỗ trợ trong việc phân tích thử nghiệm.

Kết quả có tính hiệu quả và các bảng của dữ liệu về từng bệnh nhân

Phân tích hiệu quả

Một đối tượng được xác định là EHT004 trong nghiên cứu này, người đàn ông 35 tuổi, đã được báo cáo với mức độ bất thường thấp HDL (3,95 mg / L) và LDL (6.25 mg / L) tại lần khám 1. Mặc dù đối tượng này hoàn thành nghiên cứu và đã được định giá tính hiệu quả, nó đã được quyết định để loại trừ vấn đề này từ những phân tích hiệu quả. Do đó tổng số 49 đối tượng được phân tích về hiệu quả.

Tiêu chí chính

Sự thay đổi về phần trăm so với ban đầu ở mức TG huyết thanh ở tuần 6 và tuần 12 sau hợp chất có công thức (I) 4 mg có ý nghĩa thống kê ($-40,98 \pm 4,89$ và $-45,11 \pm 3,60$, tương ứng [trị số p: $<0,0001$, mỗi chất]) (Bảng 1).

Bảng 1: - Phân tích sự thay đổi trong Triglycerit (mg/dL) so với ban đầu bằng mỗi lần khám

Kiểm tra trong phòng thí nghiệm (đơn vị)	Lần khám		Chất có công thức (I) 4 mg (N = 49)
TG (Mg / dL)	Lần khám 1	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	301,68 $\pm$ 86,99
		Trung bình	275,45
		Tối thiểu	200,10
		Tối đa	481,42
	Lần khám 3 (Tuần 6)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	172,81 $\pm$ 106,30
		Trung bình	147,68
		Tối thiểu	42,61
		Tối đa	631,08
		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	-128,87 14,96 $\pm$
		trị số p	<0,0001
		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	-40,98 $\pm$ 4,89
		trị số p	<0,0001
	Lần khám 4 (Tuần 12)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	166,97 $\pm$ 89,17

		Trung bình	145,91
		Tối thiểu	46,88
		Tối đa	387,69
		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	-134,71 10,78 $\pm$
		trị số p	<0,0001
		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	-45,11 $\pm$ 3,60
		trị số p	<0,0001
Từ viết tắt: LSM = phương pháp bình phương tối thiểu, N = số đối tượng trong nhóm điều trị; n = số đối tượng có cơ sở không mất và các giá trị sau cơ bản; SD = độ lệch chuẩn, SE = lỗi tiêu chuẩn; TG = triglycerit, Lưu ý: trị số p <0,05 chỉ ra ý nghĩa và từ dạng ANOVA			

Tiêu chí phụ

HDL Cholesterol

Có sự gia tăng trong mức cholesterol HDL sau khi sử dụng hợp chất có công thức (I) 4 mg. Sự thay đổi về phần trăm so với ban đầu trong HDL cholesterol sau hợp chất có công thức (I) 4 mg ở tuần 6 và tuần 12 có đáng kể thống kê ($29,92 \pm 5,73$ và $34,56 \pm 6,13$, tương ứng [các trị số p: <0,0001 mỗi chất]) (Bảng 2).

Bảng 2: Phân tích về sự thay đổi trong cholesterol HDL (mg/dL) so với ban đầu bằng mỗi lần khám			
Kiểm tra trong phòng thí nghiệm (đơn vị)	Khám		Chất có công thức (I) 4 mg (N = 49)
HDL cholesterol (mg/dL)	Lần khám 1	n	49

		Trung bình $\pm$ SD	35,27 $\pm$ 7,85
		Trung bình	34,52
		Tối thiểu	22,23
		Tối đa	49,90
	Lần khám 3 (Tuần 6)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	44,44 $\pm$ 14,04
		Trung bình	43,36
		Tối thiểu	20,13
		Tối đa	73,50
		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	9,17 $\pm$ 1,99
		trị số p	<0,0001
		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	29,92 $\pm$ 5,73
		trị số p	<0,0001
	Khám 4 (Tuần 12)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	46,14 $\pm$ 14,84
		Trung bình	47,70
		Tối thiểu	17,61
		Tối đa	82,89
		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	10,87 $\pm$ 2,08
		các trị số p	<0,0001

		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	34,56 $\pm$ 6,13
		các trị số p	<0,0001
Từ viết tắt: LSM = phương pháp bình phương tối thiểu, N = số đối tượng trong nhóm điều trị; n = số đối tượng có cơ sở không mất và giá trị sau cơ bản; SD = độ lệch chuẩn, SE = lỗi tiêu chuẩn; HDL = lipoprotein mật độ cao, Lưu ý: các trị số p <0,05 chỉ ra ý nghĩa và từ mẫu ANOVA			

C-peptit HOMA của kháng insulin

Có sự gia tăng kháng insulin sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức (I). Sự thay đổi về phần trăm trong HOMA IR so với ban đầu sau khi sử dụng hợp chất có công thức (I) 4 mg ở tuần 6 và tuần 12 có đáng kể thống kê ($27,87 \pm 4,22$ và $58,29 \pm 5,74$ tương ứng [các trị số p: <0,0001 mỗi chất]) (Bảng 3).

Bảng 3: Phân tích sự thay đổi trong HOMA của kháng insulin cho C-peptit từ ban đầu bằng mỗi lần khám			
Kiểm tra trong phòng thí nghiệm (đơn vị)	Lần khám		Chất có công thức (I) 4 mg (N = 49)
Homa của kháng insulin cho C-peptit	Lần khám 1	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	1,59 $\pm$ 0,82
		Trung bình	1,40
		Tối thiểu	0,50
		Tối đa	3,80
	Lần khám 3 (Tuần 6)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	1,86 $\pm$ 0,77
		Trung bình	1,70
		Tối thiểu	0,90

		Tối đa	3,60
		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	$0,27 \pm 0,05$
		các trị số p	<0,0001
		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	$27,87 \pm 4,22$
		các trị số p	<0,0001
	Lần khám 4 (Tuần 12)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	$2,15 \pm 0,62$
		Trung bình	2,10
		Tối thiểu	1,10
		Tối đa	3,60
		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	$0,56 \pm 0,05$
		các trị số p	<0,0001
		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	$58,29 \pm 5,74$
		các trị số p	<0,0001

Từ viết tắt: HOMA: đánh giá mẫu homeostasis, IR: kháng insulin, LSM = phương pháp bình phương tối thiểu, N = số đối tượng trong nhóm điều trị; n = số đối tượng có cơ sở không mất và giá trị sau cơ bản; SD = tiêu chuẩn độ lệch; SE = lỗi tiêu chuẩn

Lưu ý: giá trị p <0,05 chỉ ra ý nghĩa và từ mẫu ANOVA

Insulin (lúc đói)

Có sự gia tăng kháng insulin sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức (I). Sự thay đổi phần trăm trong insulin so với ban đầu sau khi sử dụng hợp chất có công thức (I) 4 mg ở tuần 6 và tuần 12 có ý nghĩa theo thống kê ($23,71 \pm 3,55$ và $47,10 \pm 4,21$ tương ứng [các trị số p: $<0,0001$ mỗi chất]) (Bảng 4).

Bảng 4: Phân tích sự thay đổi trong Insulin (lúc đói) so với ban đầu bằng mỗi lần khám			
Kiểm tra trong phòng thí nghiệm (đơn vị)	Lần khám		Chất có công thức (I) 4 mg (N = 49)
Insulin (nhịn ăn) $\mu\text{u/mL}$	Lần khám 1	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	$9,21 \pm 6,26$
		Trung bình	7,40
		Tối thiểu	2,65
		Tối đa	28,06
	Lần khám 3 (Tuần 6)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	$10,42 \pm 5,74$
		Trung bình	8,35
		Tối thiểu	2,14
		Tối đa	26,82
		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	$1,21 \pm 0,22$
		các trị số p	$<0,0001$
		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	$23,71 \pm 3,55$

		các trị số p	<0,0001
	Lần khám 4 (Tuần 12)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	11,40 $\pm$ 4,45
		Trung bình	10,18
		Tối thiểu	5,93
		Tối đa	24,29
		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	2,20 $\pm$ 0,21
		các trị số p	<0,0001
		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	47,10 $\pm$ 4,21
		các trị số p	<0,0001
Từ viết tắt: LSM = phương pháp bình phương tối thiểu, N = số đối tượng trong nhóm điều trị; n = số đối tượng có cơ sở không mất và giá trị sau cơ bản; SD = độ lệch chuẩn, SE = lỗi tiêu chuẩn Lưu ý: giá trị p <0,05 chỉ ra ý nghĩa và từ mẫu ANOVA			

Insulin HOMA của chức năng tế bào Beta

Có sự gia tăng HOMA của chức năng tế bào Beta chiết tách từ Insulin sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức (I). Sự thay đổi về phần trăm trong HOMA chức năng tế bào beta chiết tách từ insulin so với ban đầu ở tuần thứ 6 và tuần thứ 12 là có ý nghĩa theo thống kê ($52,50 \pm 14,94$ và $45,64 \pm 6,22$, tương ứng [các trị số p: 0,0010 và <0,0001, tương ứng]) (Bảng 5).

Bảng 5: Phân tích sự thay đổi HOMA của chức năng tế bào Beta cho insulin từ ban đầu bằng lần khám

Kiểm tra trong phòng thí nghiệm (đơn vị)	Lần khám		Chất có công thức (I) 4 mg (N = 49)
HOMA của chức năng tế bào Beta cho Insulin	Lần khám 1	n	48
		Trung bình $\pm$ SD	107,82 $\pm$ 52,85
		Trung bình	97,25
		Tối thiểu	10,20
		Tối đa	234,50
	Lần khám 3 (Tuần 6)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	136,41 $\pm$ 76,00
		Trung bình	116,50
		Tối thiểu	34,90
		Tối đa	348,00
		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	29,55 $\pm$ 8,76
		các trị số p	0.0015
		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	52,50 $\pm$ 14,94
		các trị số p	0,0010
	Lần khám 4 (Tuần 12)	n	49
		Trung bình $\pm$ SD	137,56 $\pm$ 46,11
		Trung bình	125,60
		Tối thiểu	9,80
		Tối đa	273,30

		Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	$30,78 \pm 4,25$
		các trị số p	$<0,0001$
		% Thay đổi từ lần khám 1 (LS trung bình $\pm$ SE)	$45,64 \pm 6,22$
		các trị số p	$<0,0001$
Từ viết tắt: HOMA: đánh giá mẫu homeostasis, LSM = phương pháp bình phương tối thiểu, N = số đối tượng trong nhóm điều trị; n = số đối tượng có cơ sở không mất và giá trị sau cơ bản; SD = độ lệch chuẩn, SE = lỗi tiêu chuẩn Lưu ý: giá trị p $<0,05$ chỉ ra ý nghĩa và từ mẫu ANOVA			

Kết luận hiệu quả

Tiêu chí chính

- Có sự giảm đáng kể theo thống kê so với ban đầu ở mức độ TG huyết thanh ở tuần 6 và tuần 12 sau hợp chất có công thức (I) 4 mg (sự thay đổi về phần trăm của $-40,98 \pm 4,89$ và $-45,11 \pm 3,60$, tương ứng [trị số p: $<0,0001$, mỗi hợp chất])

Tiêu chí phụ

- Không có thay đổi đáng kể nào về mức cholesterol không HDL so với ban đầu sau khi sử dụng hợp chất có công thức (I) 4 mg ở tuần 6 và tuần 12 (các trị số p: 0,3963 và 0,4646, tương ứng)
- Có sự gia tăng đáng kể theo thống kê về mức độ cholesterol HDL so với ban đầu sau khi sử dụng hợp chất có công thức (I) 4 mg ở tuần thứ 6 và tuần 12 (thay đổi phần trăm: $29,92 \pm 5,73$ và $34,56 \pm 6,13$, tương ứng [các trị số p: $<0,0001$ mỗi chất]).
- Có sự gia tăng đáng kể theo thống kê HOMA chức năng tế bào beta chiết tách từ C-peptit so với ban đầu sau khi sử dụng hợp chất có công thức (I) 4

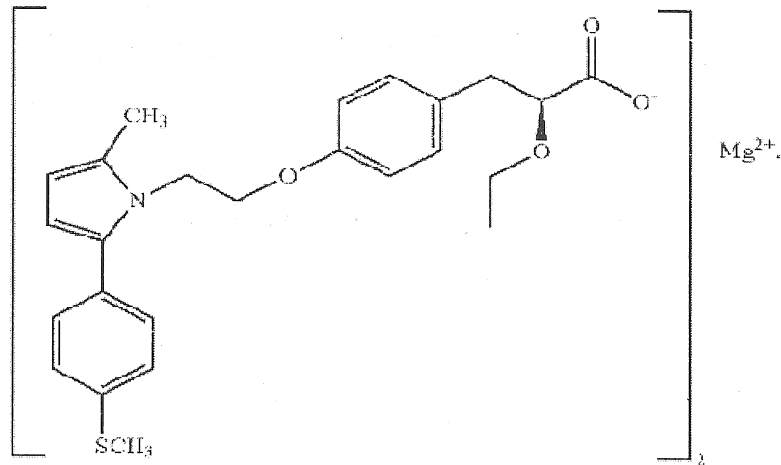
mg ở tuần thứ 6 và tuần 12 ($68,25 \pm 25,58$ và $71,67 \pm 16,20$, tương ứng [trị số tương ứng p: 0,0104 và $<0,0001$]).

- Có sự gia tăng đáng kể theo thống kê HOMA kháng insulin có nguồn gốc từ insulin so với ban đầu sau khi điều trị bằng hợp chất có công thức (I) tại tuần 6 và tuần 12 (thay đổi phần trăm: $29,10 \pm 3,94$ và $42,65 \pm 3,79$, tương ứng [các trị số p: $<0,0001$ mỗi chất]).

Do đó, hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất này được xác định là hữu ích để điều trị phì đại mỡ, teo mỡ và chuyển hóa bất thường ở bệnh nhân HIV.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức:



2. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này còn chứa chất pha loãng.

4. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, chất ổn định, chất đệm và tùy ý một hoặc nhiều tá dược được dùng.

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó chất ổn định là kali polacrilin, kali clorua, hoặc natri stearyl fumarat.

6. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó chất ổn định là natri stearyl fumarat.

7. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó chất đệm là natri axetat, amoniac, amoni cacbonat, natri borat, axit adipic, glyxin hoặc mononatri glutamat.

8. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó chất đệm là amoniac.