

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 261**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2017** **PCT/IB2017/057746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2018** **WO18104916**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2017** **E 17829016 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021** **EP 3551180**

54 Título: **Tratamiento de la colangitis biliar primaria**

30 Prioridad:

09.12.2016 IN 201621042122

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.02.2022

73 Titular/es:

CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Legal Department, 4th Floor, A-wing, Zydus
Corporate Park, Scheme No. 63, Survey No. 536,
Khoraj (Gandhinagar), Nr. Vaishnodevi Circle,
Sarkhej - Gandhinagar Highway
Ahmedabad - 382481, Gujarat, IN

72 Inventor/es:

JAIN, MUKUL;
PARMAR, DEVEN V.;
GIRI, SURESH;
PHILIP, BINU y
PATEL, PANKAJ

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 894 261 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la colangitis biliar primaria

Campo de la invención

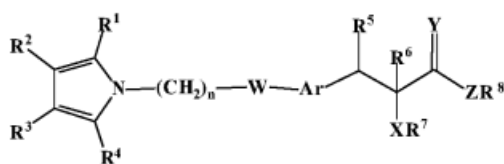
5 La presente invención está relacionada con el desarrollo de un compuesto terapéutico para la prevención y el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP). Específicamente, la presente invención proporciona el uso de Saroglitazar y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de CBP.

Antecedentes de la invención

10 La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que se dirige principalmente a los colangiocitos de los conductos biliares interlobulares en el hígado. La afección afecta principalmente a mujeres de mediana edad. Sin tratamiento, la CBP generalmente progresa a cirrosis y, finalmente, a insuficiencia hepática durante un período de 10 a 20 años. La CBP es una enfermedad rara con una prevalencia de menos de 1/2000. Se cree que la CBP es el resultado de una combinación de múltiples factores genéticos y desencadenantes ambientales superpuestos. La contribución de la predisposición genética se evidencia por la agregación familiar. Se han sugerido varios factores de riesgo, incluida la exposición a agentes infecciosos y xenobióticos químicos. La detección de anticuerpos antimitocondriales (AMA) en suero y el aumento de los niveles de inmunoglobulina M (IgM) son características bioquímicas de esta enfermedad junto con la evidencia bioquímica de colestasis con elevación de la actividad de la fosfatasa alcalina. Histopatológicamente, se caracteriza por inflamación portal y destrucción progresiva
15 lenta de los conductos biliares interlobulares portales debido a colangitis crónica no supurativa. La pérdida de los conductos biliares conduce a la colestasis, que conduce a más daño hepático, fibrosis, cirrosis y, finalmente, insuficiencia hepática (Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med, 353, 2005, 1261- 1273). Hay tres formas principales de CBP. La forma típica o clásica está representada por el deterioro lentamente progresivo de los conductos biliares pequeños y el aumento paralelo de la fibrosis hepática, lo que lleva a la cirrosis biliar durante un período de 10 a 20 años. Una segunda forma, que afecta al 10-20% de los pacientes, se caracteriza por la presencia fluctuante o persistente de las características de la hepatitis autoinmune (HAI) (R. Poupon Autoimmune overlapping syndromes, Clin Liver Dis, 7, 2003, pp. 865-878). Estos pacientes tienen un curso de la enfermedad más grave, con desarrollo temprano de fibrosis hepática e insuficiencia hepática. Una tercera forma, que afecta al 5-10% de los pacientes, está representada por la denominada variante ductopénica prematura (F.P. Vleggaar, H.R. van Buuren, P.E. Zondervan, F.J. ten Kate, W.C. Hop, Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant, Gut, 49, 2001, 276-281). Su marca distintiva es una ductopenia de inicio muy rápido y una colestasis icterica
20 grave, que progresa muy rápidamente hacia la cirrosis en menos de 5 años.

El ácido ursodesoxicólico (UDCA) [(Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res, 38, 2008, 123- 131] y el ácido obeticolico [la FDA aprueba Ocaliva para enfermedad hepática crónica y poco común, comunicado de prensa de la FDA, 31 de mayo de 2016] son actualmente el único
35 tratamiento médico aprobado por la FDA para la CBP. Cuando se administran en dosis de 13-15 mg/kg/día, la mayoría de los pacientes con CBP tienen una esperanza de vida normal sin medidas terapéuticas adicionales. Uno de cada tres pacientes no responde adecuadamente a la terapia con AUDC y puede necesitar terapia médica adicional y/o trasplante de hígado. Se han probado ciertos fibratos como Bezafibratos en pacientes que no responden suficientemente a la monoterapia con ácido ursodesoxicólico (AUDC) (Honda, A., Ikegami, T., Nakamura, M., Miyazaki, T., Iwamoto, J., Hirayama, T., Saito, Y., Takikawa, H., Imawari, M. y Matsuzaki, Y. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. Hepatology, 57, 2013, 1931-1941), pero con éxito limitado. No se recomienda la medicación inmunosupresora como fármaco alternativo de primera línea para la CBP, pero la budesonida, un glucocorticoide no halogenado con un alto metabolismo de primer paso, y/o el micofenolato de mofetilo, un inhibidor de la vía biosintética de las purinas que es crítica para la proliferación y activación de linfocitos, a veces se utilizan en pacientes que no responden al AUDC (Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. Gastroenterology 1999; 117: 918- 925; Rabahi N, Chretien Y, Gaouar F, Wendum D, Serfaty L, Chazouilleres O, et al. Triple therapy with ursodeoxycholic acid, budesonide and mycophenolate mofetil in patients with features of severe primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid alone. Gastroenterol Clin. Biol. 34, 2010, 283- 287). Sin embargo, los efectos de estos agentes inmunosupresores siguen siendo controvertidos (Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD, Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid, Hepatology, 31, 2000, 318- 323; AlWalker JA, Angulo P, Keach JC, Petz JL, Jorgensen RA, Lindor KD. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid, J Clin Gastroenterol 39, 2005, 168-171). Se han probado varias otras terapias, por ejemplo, en las publicaciones DE102010012223, US2015132289, WO2016127019, WO2012145569, por citar algunas. La publicación WO
55 2016/154258 describe el uso de derivados del ácido acético indano para el tratamiento de la CBP. Sin embargo, al observar la necesidad insatisfecha sustancial, existe la necesidad de terapias más nuevas para el tratamiento de la CBP.

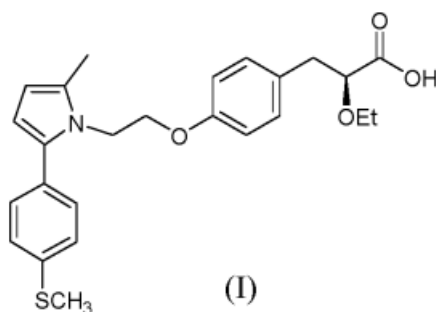
La publicación WO 03009841 divulga compuestos de la siguiente fórmula general (A)



(A)

Se informa que estos compuestos son agentes hipolipidémicos. Esta publicación también divulga sales de sodio y calcio de algunos de los compuestos descritos en el mismo.

La publicación WO 2012/104869 divulga que Saroglitazar (I) y su sal de magnesio son eficaces en el tratamiento de lipohipertrofia, lipoatrofia y anomalías metabólicas en pacientes con VIH.



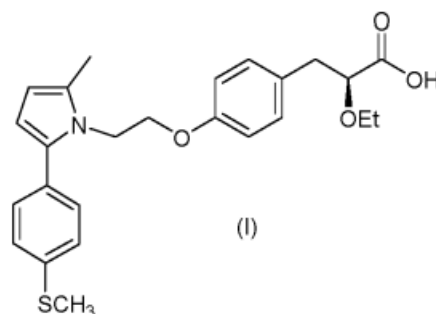
(I)

La publicación WO 2014/174524 divulga el uso de saroglitazar (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de enfermedades del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La solicitud provisional india 1850/MUM/2015 divulga el uso de Saroglitazar y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la quilomicronemia. La solicitud provisional india 4430/MUM/2015 divulga el uso del compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la nefropatía. La solicitud provisional india 4431/MUM/2015 divulga el uso del compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la retinopatía. En la presente publicación se divulga el uso del compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la colangitis biliar primaria.

Objetivo de la invención

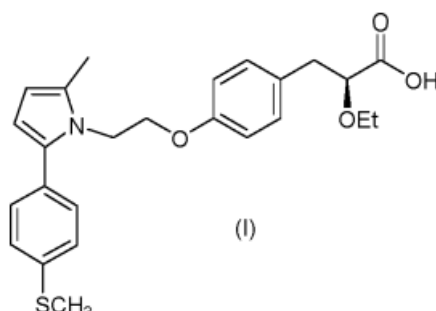
La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la colangitis biliar primaria, donde la fórmula (I) está representada por:



(I)

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la colangitis biliar primaria; donde la Fórmula (I) está representada por



En la presente publicación se divulga un procedimiento y una formulación que comprende una cantidad eficaz de compuesto de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar la colangitis biliar primaria (CBP). El procedimiento comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), como una formulación farmacéutica, como se divulga a continuación, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I).

En la presente publicación se divulga una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP).

En la presente publicación se divulga un procedimiento para tratar la colangitis biliar primaria (CBP) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como una composición adecuada farmacéuticamente aceptable.

En la presente publicación se divulga un uso del compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP).

Las formas de realización anteriores y otras de la presente invención se divulgan con más detalle de aquí en adelante.

Breves descripciones de dibujos

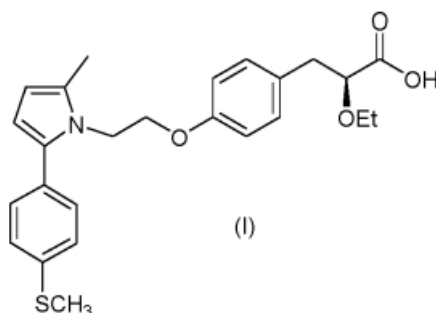
Figura 1. Efecto sobre la histología hepática usando tinción con tricromo de Masson (20X) en dos semanas. Se administró CCl₄ a ratas SD tratadas con Saroglitazar Magnesio junto con la administración de CCl₄ durante 4 semanas.

Descripción detallada de la invención

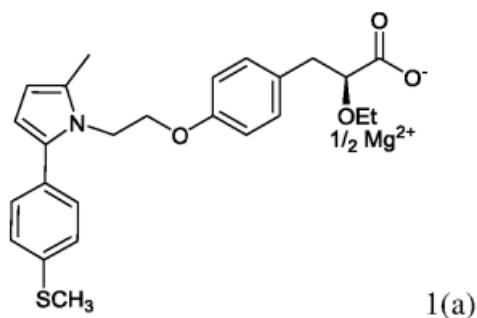
La invención es como se define en las reivindicaciones

La presente invención describe una composición farmacéutica para la reducción y eliminación de lípidos acumulados en las células hepáticas (hepatocitos), necesaria para tratar y prevenir ciertas enfermedades y afecciones en un sujeto que padece colangitis biliar primaria (CBP) y procedimientos para mejorar y/o el tratar dichas enfermedades y afecciones. También se proporcionan compuestos para la reducción y eliminación de lípidos acumulados en las células del hígado (hepatocitos), necesarios para tratar y prevenir ciertas enfermedades y afecciones en un sujeto que padece colangitis biliar primaria (CBP) y procedimientos para mejorar y/o tratar dichas afecciones.

La formulación comprende el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, y el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto según la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



En una forma de realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan de cationes metálicos. En otra forma de realización preferida, las sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan de Na⁺, K⁺, Ca⁺², Mg⁺² y similares. En una forma de realización particularmente preferida, el compuesto es la sal de magnesio que tiene la fórmula 1(a)



Definiciones y abreviaturas

Como se usó anteriormente, y a lo largo de esta divulgación, se entenderá que, a menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- 5 "Paciente" incluye tanto humanos como animales. "Mamífero" significa humanos y otros animales mamíferos.

Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

- 10 Como se usa en esta publicación, "tratar" incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o totalmente el alcance de la enfermedad, trastorno o síndrome (por ejemplo, reducir los depósitos de grasa, aumentar la actividad/sensibilidad a la insulina, reducir peso); aliviar o mejorar un síntoma o indicador clínico asociado con el trastorno; retrasar, inhibir o prevenir la progresión de la enfermedad, trastorno o síndrome; o retrasar, inhibir o prevenir, parcial o totalmente, la aparición o el desarrollo de un trastorno. Retrasar, inhibir o prevenir la progresión de la enfermedad, trastorno o síndrome incluye, por ejemplo, retrasar, inhibir o prevenir la progresión de la CBP; y retrasar, inhibir o prevenir la progresión de prediabetes a diabetes.

- 20 Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlaces iónicos y covalentes, incluidos los enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporen una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables.

- 25 Opcionalmente, uno o más compuestos de la invención se pueden convertir en un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Así, por ejemplo, M. Caira et al, J. Pharmaceutical Sci, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como a partir de agua. E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); y A. L. Bingham et al, Chem. Common., 603-604 (2001) describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares.

- 30 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula (I) en la presente publicación incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", como se emplea en esta publicación, indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene tanto una fracción básica como, pero no limitada a, una piridina o imidazol, como también una fracción ácida como, pero no limitada a, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y también se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en esta publicación.

Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, como una cantidad equivalente, en un medio como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

- 40 Se pretende que las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula (I) y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de Fórmula (I) estén incluidas en la presente invención.

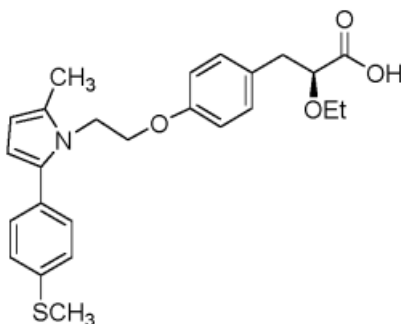
Como se usa en esta publicación, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 45 Aplicaciones Terapéuticas

La invención proporciona el uso de compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente publicación para el tratamiento de la colangitis biliar primaria. Los compuestos son un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La divulgación también proporciona procedimientos para tratar la colangitis biliar primaria mediante la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite. En una forma de realización preferida, el compuesto es sal de magnesio de saroglitazar. Más adelante se describen con más detalle diversos aspectos y formas de realización de lo anterior.

Usos médicos ejemplares

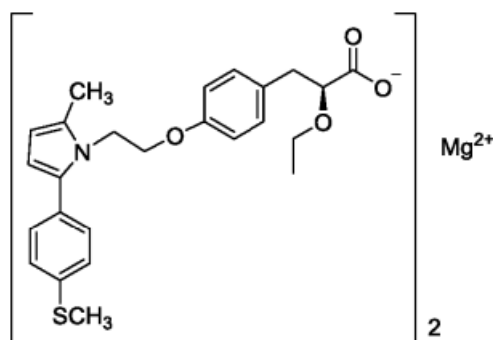
Un aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la colangitis biliar primaria; en donde la Fórmula (I) está representada por:



La composición farmacéutica para uso puede caracterizarse adicionalmente según, por ejemplo, la identidad de los componentes en la composición farmacéutica, la vía por la cual la composición farmacéutica se administra a un sujeto, el uso de la composición farmacéutica en combinación con agentes terapéuticos adicionales, cantidad de dosificación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, frecuencia de dosificación de la composición farmacéutica, pacientes a tratar y otras características que se describen con más detalle a continuación.

Identidad de componentes en la composición farmacéutica

La composición farmacéutica para uso puede caracterizarse además según la identidad de los componentes en la composición farmacéutica. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I). En determinadas formas de realización, el compuesto es una sal catiónica metálica del compuesto de Fórmula (I). En determinadas formas de realización, el compuesto es sal de magnesio de saroglitazar. La sal de magnesio de saroglitazar está representada por:



En otras determinadas formas de realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticos. En determinadas formas de realización, la formulación farmacéutica está en forma de comprimido o cápsula.

Ruta de administración

La composición farmacéutica para uso se puede caracterizar adicionalmente según la vía de administración de la composición farmacéutica. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, la composición se administra por vía oral.

Terapia de combinación

En otras determinadas formas de realización, la composición se utiliza en combinación con al menos otro agente terapéutico. En determinadas formas de realización, el agente terapéutico es ácido ursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas formas de realización, el agente terapéutico es ácido obetecólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas formas de realización, el agente terapéutico es pioglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Efectos Terapéuticos

La composición farmacéutica para uso se puede caracterizar además según los efectos terapéuticos. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, el uso se caracteriza por inhibir la progresión de la colangitis biliar primaria.

Sujetos a tratar

- 10 La composición farmacéutica para uso se puede caracterizar además porque su uso es para la administración a un tipo particular de sujeto. En determinadas formas de realización, la composición es para la administración a un sujeto humano. En determinadas formas de realización, la composición está destinada a la administración a un ser humano adulto. En ciertas otras formas de realización, la composición es para administración a un animal veterinario.
- 15 En otras formas de realización más, la composición es para la administración a un sujeto que presenta un deterioro lento y progresivo de los conductos biliares pequeños y un aumento paralelo de la fibrosis hepática. En ciertas otras formas de realización, la composición es para la administración a un sujeto que presenta un desarrollo temprano de fibrosis hepática e insuficiencia hepática. En otras determinadas formas de realización, la composición es para la administración a un sujeto que presenta un inicio muy rápido de ductopenia y colestasis icterica grave que progresa a cirrosis en menos de 5 años.
- 20 En ciertas otras formas de realización, la composición es para la administración a un sujeto que tiene una concentración sérica de fosfatasa alcalina de al menos 160 U/L. En determinadas formas de realización, el sujeto tiene una concentración sérica de fosfatasa alcalina de al menos 200 U/L. En determinadas formas de realización, el sujeto tiene una concentración sérica de fosfatasa alcalina de al menos 300 U/L. En determinadas formas de realización, el sujeto tiene una concentración sérica de fosfatasa alcalina de al menos 400 U/L, 500 U/L, 600 U/L o 700 U/L.
- 25 En determinadas formas de realización, la composición es para la administración a un sujeto que es al menos parcialmente refractario al ácido ursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas otras formas de realización, la composición es para la administración a un sujeto que es al menos parcialmente refractario al ácido obetecólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cantidad de dosificación

- 30 En determinadas formas de realización, la composición para uso se puede caracterizar adicionalmente según la dosis de compuesto administrada a un sujeto. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, la composición farmacéutica para uso se caracteriza además según la característica de que la composición farmacéutica proporciona el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis en el intervalo de 0.5 mg a 5 mg con respeto a saroglitazar. En determinadas formas de realización, el compuesto es sal de magnesio de saroglitazar y la composición es para la administración a un sujeto humano para proporcionar sal de magnesio de saroglitazar en una dosis de 4 mg.
- 35

- 40 En otras determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En otras determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.0 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.5 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.0 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 2.5 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.0 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 3.0
- 45
- 50
- 55

a aproximadamente 3.5 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 4.0 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 4.5 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.0 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 1.75 a aproximadamente 2.25 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 3.75 a aproximadamente 4.25 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de saroglitazar, y la composición farmacéutica se administra por vía oral para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable de saroglitazar en una cantidad de aproximadamente 2,0 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto. En determinadas formas de realización, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de saroglitazar, y la composición farmacéutica se administra por vía oral para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable de saroglitazar en una cantidad de aproximadamente 4.0 mg cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto.

En determinadas otras formas de realización, la composición farmacéutica se administra por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3 a aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5 a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6 a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 a aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 9 a aproximadamente 10 mg, cada día que se administra la composición farmacéutica al sujeto.

Programa de dosificación

El procedimiento puede caracterizarse además según un programa de dosificación mediante el cual se administra la composición farmacéutica al sujeto. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, la composición farmacéutica se administra al sujeto por la mañana antes de que el sujeto consuma alimentos.

En determinadas otras formas de realización, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 1 semana. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 2 semanas. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 3 semanas. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 4 semanas. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 6 semanas. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 8 semanas. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 10 semanas. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 12 semanas. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 14 semanas. En otras formas de realización más, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 16 semanas.

Reducción de la cantidad de bilis en el hígado del sujeto

La composición farmacéutica para uso puede caracterizarse además según una reducción en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, hay una reducción en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 5% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 10% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 15% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 20% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 25% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 30% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 40% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 50% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 60% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 70% p/p en la cantidad de bilis en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 80% p/p en la

Reducción de la cantidad de cualquier cicatriz en el hígado del sujeto

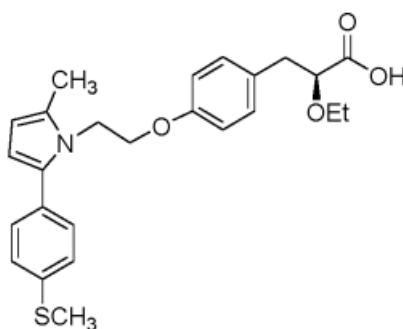
La composición farmacéutica para uso puede caracterizarse además según una reducción en la cantidad de cualquier cicatriz en el hígado del sujeto debido a la administración de la composición farmacéutica. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, hay una reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 5% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 10% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 15% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 20% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 25% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 30% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 40% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 50% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos una reducción del 60% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 70% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 80% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. En determinadas formas de realización, hay al menos un 90% en volumen de reducción en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto.

Duración del efecto

La composición farmacéutica para uso puede caracterizarse además según la duración del efecto proporcionado, tal como la duración de la reducción en la cantidad de cualquier cicatrización en el hígado del sujeto. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, hay una reducción durante un período de al menos 3 días después de la última administración del compuesto. En determinadas formas de realización, hay una reducción durante un período de al menos 5 días después de la última administración del compuesto. En determinadas formas de realización, hay una reducción durante al menos 1 semana después de la última administración del compuesto. En determinadas formas de realización, hay una reducción durante al menos 3 semanas después de la última administración del compuesto. En determinadas formas de realización, hay una reducción durante al menos 4 semanas después de la última administración del compuesto. En determinadas formas de realización, hay una reducción durante al menos 5 semanas después de la última administración del compuesto.

Procedimientos terapéuticos ejemplares

Las variantes de la divulgación que no forman parte de la invención proporcionan un procedimiento para tratar la colangitis biliar primaria. El procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar la colangitis biliar primaria; en donde la Fórmula (I) está representada por:

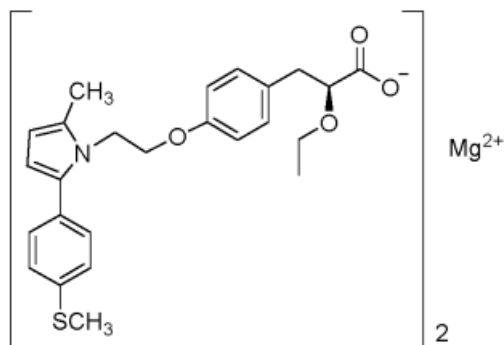


El procedimiento puede caracterizarse adicionalmente según, por ejemplo, la identidad del compuesto administrado al paciente, la vía por la cual el compuesto se administra al paciente, la administración de agentes terapéuticos adicionales, la cantidad de dosificación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, frecuencia de dosificación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pacientes a tratar y otras características como se describen con más detalle más adelante.

Identidad del compuesto que se va a administrar

El procedimiento puede caracterizarse además según la identidad del compuesto administrado al paciente. El compuesto puede ser una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I). El compuesto puede ser una sal catiónica metálica del compuesto de Fórmula (I). El compuesto puede ser sal de magnesio de saroglitazar.

La sal de magnesio de saroglitazar está representada por:



Ruta de administración

El procedimiento puede caracterizarse además según la ruta por la que se administra el compuesto al paciente. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar por vía oral al sujeto.

5 Ingrediente activo formulado como formulación farmacéutica

El procedimiento puede caracterizarse además según el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se formula como una formulación farmacéutica para la administración a un sujeto. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar en forma de formulación farmacéutica. El compuesto se puede administrar en forma de una formulación farmacéutica que contiene uno o más excipientes farmacéuticos. La formulación farmacéutica puede estar en forma de comprimido o cápsula.

Aspectos del impacto terapéutico

El procedimiento puede caracterizarse adicionalmente según aspectos del impacto terapéutico de administrar el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la administración puede inhibir la progresión de la colangitis biliar primaria en el sujeto.

15 Terapia de combinación

El procedimiento puede caracterizarse adicionalmente según si se administran al paciente uno o más de otros agentes terapéuticos para apoyar el tratamiento de la colangitis biliar primaria. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender además administrar al sujeto al menos otro agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser ácido ursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 El agente terapéutico puede ser ácido obeticólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Sujetos a tratar

El procedimiento puede caracterizarse además según la identidad de los sujetos a tratar. Por ejemplo, el sujeto puede ser un ser humano. El sujeto puede ser un ser humano adulto. El sujeto puede ser un animal veterinario.

25 El sujeto puede presentar un deterioro lento y progresivo de los conductos biliares pequeños y un aumento paralelo de la fibrosis hepática. El sujeto puede presentar un desarrollo temprano de fibrosis hepática e insuficiencia hepática. El sujeto puede presentar ductopenia de inicio muy rápido y colestasis icterica grave que progresa a cirrosis en menos de 5 años.

30 El sujeto puede tener una concentración sérica de fosfatasa alcalina de al menos 160 U/L. El sujeto puede tener una concentración sérica de fosfatasa alcalina de al menos 200 U/L. El sujeto puede tener una concentración sérica de fosfatasa alcalina de al menos 300 U/L. El sujeto puede tener una concentración sérica de fosfatasa alcalina de al menos 400 U/L, 500 U/L, 600 U/L o 700 U/L.

El sujeto puede ser al menos parcialmente refractario al ácido ursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El sujeto puede ser al menos parcialmente refractario al ácido obeticólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Dosis de compuesto que se administrará al sujeto

El procedimiento puede caracterizarse adicionalmente según la dosis del compuesto que se administrará al sujeto. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar a una dosis en el intervalo de 0.5 mg a 5 mg con respecto al saroglitazar.

El compuesto puede ser sal de magnesio de saroglitazar, que se administra al sujeto en una dosis de 4 mg, en donde el sujeto es un ser humano.

El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.0 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.5 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.0 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 2.5 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3.0 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 3.5 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 4.0 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 4.5 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.0 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 1.75 a aproximadamente 2.25 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 3.75 a aproximadamente 4.25 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto puede ser una sal de saroglitazar farmacéuticamente aceptable, y dicha sal de saroglitazar farmacéuticamente aceptable se administra por vía oral en una cantidad de aproximadamente 2.0 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto. El compuesto puede ser una sal de saroglitazar farmacéuticamente aceptable, y dicha sal de saroglitazar farmacéuticamente aceptable se administra por vía oral en una cantidad de aproximadamente 4.0 mg cada día que se administra el compuesto al sujeto.

El compuesto se puede administrar por vía oral en una cantidad para proporcionar saroglitazar o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3 a aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4 a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5 a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6 a aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 a aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 9 a aproximadamente 10 mg, cada día que se administra el compuesto al sujeto.

Programa de dosificación

El procedimiento puede caracterizarse además según un programa de dosificación mediante el cual el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse al sujeto. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar al sujeto por la mañana antes de que el sujeto consuma alimentos.

El compuesto se puede administrar al sujeto una vez al día. El compuesto se puede administrar al sujeto una vez al día durante al menos 1 semana. El compuesto se puede administrar al sujeto una vez al día durante al menos 2 semanas. En otras formas de realización más, el compuesto se administra al sujeto una vez al día durante al menos 3 semanas. El compuesto se puede administrar al sujeto una vez al día durante al menos 4 semanas. En otras formas de realización más, el compuesto se administra al sujeto una vez al día durante al menos 6 semanas. El compuesto se puede administrar al sujeto una vez al día durante al menos 8 semanas. El compuesto se puede administrar al sujeto una vez al día durante al menos 10 semanas. El compuesto se puede administrar al sujeto una vez al día durante al menos 12 semanas. El compuesto se puede administrar al sujeto una vez al día durante al menos 14 semanas. El compuesto se puede administrar al sujeto una vez al día durante al menos 16 semanas.

Reducción de la cantidad de bilis en el hígado del sujeto

El procedimiento puede caracterizarse además según una reducción en la cantidad de bilis en el hígado de un sujeto debido al procedimiento terapéutico (por ejemplo, administrar un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto). Por ejemplo, el procedimiento puede lograr una reducción en la cantidad de bilis en el

cantidad de inflamación en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 30% en la cantidad de inflamación en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 40% en la cantidad de inflamación en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 50% en la cantidad de inflamación en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 60% en la cantidad de inflamación en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 70% en la cantidad de inflamación en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 80% en la cantidad de inflamación en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 90% en la cantidad de inflamación en el hígado del sujeto.

Reducción de la cantidad de cualquier cicatriz en el hígado del sujeto

El procedimiento se puede caracterizar además según una reducción en la cantidad de cualquier cicatriz en el hígado del sujeto debido al procedimiento terapéutico (por ejemplo, administrar un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto). Por ejemplo, el procedimiento puede lograr una reducción en la cantidad de cualquier cicatriz en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 5% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 10% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 15% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 20% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 25% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 30% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 40% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 50% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 60% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 70% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 80% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto. El procedimiento puede lograr al menos una reducción del 90% en volumen en la cantidad de cicatrices en el hígado del sujeto.

Duración del efecto

El procedimiento puede caracterizarse además según la duración del efecto proporcionado por el procedimiento terapéutico, tal como la duración de la reducción en la cantidad de cualquier cicatriz en el hígado del sujeto debido al procedimiento terapéutico (por ejemplo, la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el sujeto). Por ejemplo, el procedimiento puede lograr dicha reducción durante un período de al menos 3 días después de la última administración del compuesto. El procedimiento puede lograr dicha reducción durante un período de al menos 5 días después de la última administración del compuesto. El procedimiento puede lograr dicha reducción durante un período de al menos 1 semana después de la última administración del compuesto. El procedimiento puede lograr dicha reducción durante un período de al menos 2 semanas después de la última administración del compuesto. El procedimiento puede lograr dicha reducción durante un período de al menos 3 semanas después de la última administración del compuesto. El procedimiento puede lograr dicha reducción durante un período de al menos 4 semanas después de la última administración del compuesto. El procedimiento puede lograr dicha reducción durante un período de al menos 5 semanas después de la última administración del compuesto.

Composiciones farmacéuticas

La invención proporciona composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de la colangitis biliar primaria. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto descrito en la presente publicación (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticos.

En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada de compuestos de fórmula (I) o sus derivados, que comprende uno o más excipientes farmacéuticos, antioxidantes y agentes quelantes, en donde el pH de la composición está por encima de 6, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente pH 6 a aproximadamente 10.

En tales formas de realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende esencialmente de

- la sustancia farmacéuticamente activa;
- aditivos adecuados;
- un estabilizador adecuado;
- opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, los estabilizadores adecuados pueden seleccionarse de las clases de antioxidantes o agentes quelantes.

En una forma de realización, los excipientes farmacéuticos según la presente invención pueden seleccionarse entre solubilizantes, diluyentes, materiales de carga, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, disolventes y similares, tal como se conocen en la técnica.

En una forma de realización, los aditivos adecuados se seleccionan entre benzoato de sodio, hidróxido de sodio, sulfito de sodio y carbonato de sodio.

En una forma de realización, los antioxidantes usados según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, alfa tocoferol, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, hidroxí anisol butilado (BHA), BHT (2,6-di-tert-butil-4-metilfenol), monotioglicerol, vitamina C (ácido ascórbico) y galato de propilo y combinaciones de los mismos y otro material similar conocido por los expertos en la técnica.

El agente quelante usado según la presente invención incluye, pero no se limita a, EDTA disódico, ácido cítrico y/o sus sales, ácido maleico, clorambutol, clorhexidina o sus sales, clorocresol, combinaciones de los mismos y otros materiales similares conocidos por los expertos en la técnica.

Como se usa en la presente publicación, el término "aglutinantes" se refiere a sustancias utilizadas para provocar la adhesión de partículas de polvo en granulaciones de comprimidos. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido alginico de acacia, tragacanto, carboximetilcelulosa sódica, poli(vinilpirrolidona), azúcar comprimible (por ejemplo, NuTab), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado, combinaciones de los mismos y otro material similar conocido por los expertos en la técnica.

Cuando sea necesario, también se pueden incluir otros aglutinantes en la presente invención. Los aglutinantes ejemplares incluyen almidón, poli (etilenglicol), goma guar, polisacárido, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos, poloxámeros (PLURONIC F68, PLURONIC F127), colágeno, albúmina, celulosas en disolventes no acuosos y similares o sus combinaciones adecuadas. Otros aglutinantes que pueden incluirse pueden ser, por ejemplo, poli(propilenglicol), copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilensorbitán, poli(óxido de etileno), celulosa microcristalina, poli(vinilpirrolidona), combinaciones de los mismos y otros materiales similares conocidos por los expertos en la técnica. Como se usa en la presente publicación, el término "diluyente" o "material de carga" pretende significar sustancias inertes utilizadas como materiales de carga para crear el volumen, las propiedades de flujo y las características de compresión deseadas en la preparación de comprimidos y cápsulas. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, fosfato cálcico dibásico, caolín, sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, sorbitol, almidón, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por los expertos en la técnica.

Como se usa en esta publicación, el término "deslizante" pretende significar agentes usados en formulaciones de comprimidos y cápsulas para mejorar las propiedades de flujo durante la compresión del comprimido y para producir un efecto antiaglomerante. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, sílice coloidal, silicato de calcio, silicato de magnesio, hidrogel de silicio, almidón de maíz, talco, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por los expertos en la técnica.

En una forma de realización, el término "lubricante" se refiere a sustancias utilizadas en formulaciones de comprimidos para reducir la fricción durante la compresión del comprimido. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, estearato de zinc, combinaciones adecuadas de los mismos y otros tales materiales conocidos por los expertos en la técnica.

En una forma de realización, el término "desintegrante" pretende significar un compuesto usado en formas de dosificación sólidas para promover la ruptura de la masa sólida en partículas más pequeñas que se dispersan o disuelven más fácilmente. Los desintegrantes ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado y modificado de los mismos, edulcorantes, arcillas, tales como bentonita, celulosa microcristalina (por ejemplo, AvicelTM), Carsium (por ejemplo, AmberliteTM), alginatos, glicolato de almidón sódico, gomas tales como agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por los expertos en la técnica.

En una forma de realización, el término "agente humectante" pretende significar un compuesto utilizado para ayudar a lograr un contacto íntimo entre partículas sólidas y líquidos. Agentes humectantes ejemplares incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, poloxámeros, gelatina, caseína, monooleato de glicerol, lecitina (fosfátidos), goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, sales de ácidos biliares (taurocolato, glicocolato, colato, desoxicolato, etc.), cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres de alquilo de polioxietileno (por ejemplo, éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, (por ejemplo, TWEEN), polietilenglicoles, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona (PVP) y sus combinaciones

adecuadas y otros tales materiales conocidos por los expertos en la técnica. El tiloxapol (un polímero líquido no iónico del tipo de alcohol alquil aril polietérico, también conocido como superinona o tritón) es otro agente humectante útil que puede usarse. La composición farmacéutica estable según la presente invención puede estar en forma de comprimido o cápsula o un polvo o una suspensión en una formulación líquida o de aerosol o soluciones, preferiblemente en forma de comprimido o cápsula.

En la presente publicación se describe un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica estable de compuestos de fórmula (I) o sus derivados.

La composición farmacéutica estable se puede preparar mediante procedimientos de compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Así, por ejemplo,

En el procedimiento de granulación húmeda, el fármaco se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticos y se granula con una solución aglutinante adecuada como se describió anteriormente, para formar gránulos húmedos; los gránulos húmedos se secan y opcionalmente se tamizan. Los gránulos secos se mezclan con uno o más excipientes adecuados de los descritos en otra parte y luego se comprimen para formar comprimidos o se envasan en cápsulas.

En el procedimiento de compresión directa, el fármaco se mezcla con todos los excipientes farmacéuticos necesarios y luego se comprime en comprimidos o se envasa en cápsulas.

En el procedimiento de granulación en seco el fármaco se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticos y se comprime en pastillas y estas pastillas se pasan a través del tamiz requerido. Los gránulos tamizados se mezclan con uno o más excipientes adecuados de los descritos en otra parte y luego se comprimen en comprimidos o se envasan en cápsulas.

Uno o más disolventes usados en la formulación se seleccionan entre acetona, cloroformo, diclorometano, alcohol etílico, acetato de etilo, alcohol metílico, alcohol isopropílico y combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por los expertos en la técnica.

Otros regímenes de dosificación ejemplares

En una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se definen en la presente publicación o las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula (I) se administra a un sujeto que lo necesita en una dosis de aproximadamente 0.5 mg a 5 g. Un experto en la materia sabe cómo decidir la dosis óptima basándose en el perfil del paciente, la gravedad de la enfermedad, la presencia de medicamentos secundarios y similares.

Más regímenes de tratamiento ejemplares y terapia combinada

En una forma de realización, el compuesto según la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar solos o en combinación (por ejemplo, como terapia adjunta) con al menos otro agente terapéutico. Los compuestos según la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a un sujeto con CBP solo, o se pueden coadministrar con un agente terapéutico que incluye, pero no se limita a, ácido ursodesoxicólico (UDCA) y sus diversos derivados y equivalentes funcionales, ácido obeticoico (OCA), un agonista de FXR como los divulgados en la publicación WO2016127019, un agente utilizado para controlar los niveles de glucosa en sangre, un agente utilizado para controlar los niveles de lípidos, por ejemplo, un agente utilizado para reducir o controlar el colesterol, un antioxidante, un agente supresor de apetito, un agente anti-obesidad, para controlar los niveles de glucosa en sangre, tales como sulfonilureas, un antibiótico/probiótico o un agente antiinflamatorio. Los ejemplos de tales agentes se enumeran en esta publicación e incluyen clorpropamida, glipizida, gliburida y glimepirida; meglitinidas, tales como repaglinida y nateglinida; biguanidas, tales como metformina y acarbosa; tiazolidindionas, tales como rosiglitazona y pioglitazona; e insulina y sus derivados, tales como pramlintida, exenatida, humalog, novolog, humulina, novolina, ultralente y lanrus; un agente utilizado para controlar los niveles de lípidos, como vytorina, clofibrato y gemfibrozil, un agente que aumenta los HDL en plasma, un agente que reduce el colesterol, un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, por ejemplo, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (como una estatina, como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina); un inhibidor de la HMG-CoA sintasa, un inhibidor de la acil-coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT), tal como melinamida; probucol, niacina (ácido nicotínico, vitamina B-3), ácido nicotínico y sus sales y niacinamida; un inhibidor de la absorción de colesterol como ezetimibe; un secuestrante de ácidos biliares, como colestiramina, colestipol y colesvelam; fibratos como clofibrato, fenofibrato y gemfibrozil, vitamina B6 (también conocida como piridoxina) y sales fisiológicamente aceptables de los mismos, como la sal de HCl; vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina) e inhibidor de la enzima convertidora del antagonista de la angiotensina II; un betabloqueador; un agente utilizado para reducir el peso o suprimir el apetito, tal como sibutramina, orlistat y similares.

Características adicionales

El compuesto de fórmula (I) se conoce comercialmente como Saroglitazar. Este compuesto (Saroglitazar) se dosifica a pacientes que lo necesitan como su sal de magnesio (Ia) para el tratamiento de una o más de las enfermedades descritas anteriormente.

El compuesto de fórmula (1a) se preparó según los procedimientos divulgados en la técnica anterior, tales como los mencionados en otra parte de la memoria descriptiva. La eficacia del compuesto en el tratamiento de CBP puede evaluarse in vivo como se describe en los Ejemplos.

Ejemplos

- 5 La invención que ahora se describe en general, se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con el propósito de ilustrar determinados aspectos y formas de realización de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

Ejemplo de referencia 1: Eficacia del compuesto de fórmula (1a) en fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono en ratas macho Sprague Dawley

10 Propósito

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del compuesto de fórmula (1a) en la fibrosis hepática inducida por la administración de tetracloruro de carbono en ratas macho Sprague Dawley.

Procedimientos

- 15 Para evaluar el efecto del compuesto de fórmula (1a) en la progresión de la fibrosis hepática establecida, se indujo fibrosis en ratas mediante inyecciones de tetracloruro de carbono (CCl_4) dos veces por semana durante 2 semanas por vía intraperitoneal. El compuesto (1a) (0.4 y 4 mg/kg/día), pioglitazona (10 mg/kg/día), fenofibrato (100 mg/kg/día) o vehículo (Tween 80 y sal sódica de carboximetilcelulosa al 0.5% en una proporción de 0.5:99.5) se administró luego por vía oral durante 4 semanas a los animales de forma concomitante con inyecciones continuas de CCl_4 .

- 20 Después de 4 semanas de tratamiento, se recogieron muestras de sangre 1 h después de la dosis, para estimar la ALT en suero no en ayunas y otros parámetros del suero. Todos los animales fueron sacrificados; el hígado se extrajo rápidamente, se pesó y se fijó en formalina al 10% para análisis histológico o se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido para otros ensayos. Se realizó un examen microscópico óptico del tejido hepático usando tinción estándar con hematoxilina y eosina (H&E). Se accedió a la fibrosis hepática mediante el procedimiento de tinción con tricromo de Masson.

25 Resultados

- Cuando se administró por vía intraperitoneal a ratas Sprague Dawley durante un período de 6 semanas, CCl_4 produjo fibrosis hepática. El compuesto de fórmula (1a) protegió a los animales de un mayor deterioro y exhibió una reversión dependiente de la dosis de la fibrosis hepática inducida por CCl_4 . La cuantificación microscópica de la fibrosis demostró que el Compuesto (1a) detuvo la progresión de la fibrosis hepática establecida y aceleró la recuperación del hígado, como indicaron las mejoras histológicas observadas en la figura 1, hematoxilina y eosina H&E y tinción con tricromo de Masson de los tejidos hepáticos.

- El tetracloruro de carbono cuando se administró por vía intraperitoneal a ratas SD durante un período de 6 semanas produjo fibrosis hepática. El compuesto de fórmula (1a) protegió a los animales de un mayor deterioro y mostró una reversión dependiente de la dosis de la fibrosis hepática inducida por CCl_4 .

- 35 Ejemplo de referencia 2: Se evaluará la actividad antifibrótica del compuesto de fórmula (1a) en el modelo de tioacetamida (TAA) de fibrosis hepática en ratas.

Propósito

- El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del Compuesto (1a) en la fibrosis hepática e inducida por la administración de tioacetamida (TAA) en ratas macho Sprague Dawley. De forma secundaria, la fibrosis hepática provoca un aumento de la presión portal, por lo que en este modelo también se evaluará el efecto sobre la presión portal.

Procedimientos

- 45 Para evaluar el efecto del Compuesto (1a) en la progresión de la fibrosis hepática establecida, se inducirá fibrosis en ratas mediante inyecciones intraperitoneales de TAA (50-150 mg/kg) o, y los animales se tratarán con el Compuesto (1a) a una dosis de 4 mg/kg o vehículo según el siguiente diseño de estudio. El primer TAA y el compuesto de prueba se administrará simultáneamente durante un período de 6 semanas y en el segundo diseño se administró primero TAA y durante un período de 6 semanas y luego a partir de la semana 6 se iniciará el tratamiento con una dosis de 4 mg/kg del compuesto (1a).

- 50 Después de 6 semanas de tratamiento, se recolectarán muestras de sangre 1 h después de la dosis, para la estimación de ALT sérica no en ayunas y otros parámetros séricos y los animales se someterán a la medición de parámetros hemodinámicos in vivo para medir la presión portal. Todos los animales serán sacrificados; el hígado se extraerá rápidamente, se pesará y se fijará en formalina al 10% para el análisis histológico o se congelará instantáneamente

en nitrógeno líquido para otros ensayos. Se realizó un examen microscópico óptico del tejido hepático usando tinción estándar con hematoxilina y eosina (H&E). Se accedió a la fibrosis hepática mediante el procedimiento de tinción tricrómica de Masson.

Resultados

- 5 Los animales de control de enfermedades a los que se les administra TAA y vehículo pueden mostrar fibrosis y pueden ser cirróticos, mientras que los animales a los que se les administra TAA más Compuesto (Ia) pueden mostrar fibrosis leve y pueden tener disminuciones estadísticamente significativas en la presión portal, en comparación con los respectivos grupos de control.

- 10 La cuantificación microscópica de la fibrosis puede mostrar que el Compuesto (Ia) ha detenido la progresión de la fibrosis hepática establecida y la recuperación hepática acelerada, como indicaron las mejoras histológicas observadas después de la tinción de tejidos hepáticos con H&E y tricromo de Masson.

Ejemplo 3: Estudio de fase 2, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del saroglitazar (como su sal de magnesio) en pacientes con colangitis biliar primaria

- 15 Objetivos: El propósito de este estudio es evaluar la tolerabilidad de seguridad y la eficacia de Saroglitazar (como su sal de magnesio) en pacientes con colangitis biliar primaria.

Criterios de evaluación primarios:

Para investigar el efecto de un régimen de tratamiento de 16 semanas de saroglitazar (como su sal de magnesio), 4 mg sobre los niveles de fosfatasa alcalina (ALP) en pacientes con colangitis biliar primaria.

Criterios de valoración secundarios

- 20 Comparar el efecto de Saroglitazar (como su sal de magnesio) en comparación con el ácido obeticolico para los siguientes parámetros después de un régimen de tratamiento de 16 semanas:

- Fosfatasa alcalina
- Prurito
- Perfil de lípidos: TG, TC, HDL, LDL y VLDL

- 25
- Prueba de función hepática: GGT, ALT, AST, bilirrubina y albúmina
 - Calidad de vida
 - Seguridad y tolerabilidad del saroglitazar magnesio

Seguridad

- Frecuencia y gravedad de los eventos adversos y eventos adversos graves.
- 30
- Pruebas de laboratorio clínico (hematología, química clínica y análisis de orina)
 - Electrocardiograma de doce derivaciones (ECG)
 - Signos vitales

Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres, entre 18 y 75 años, inclusive
- 35
- Dosis estable de ácido ursodesoxicólico (AUDC) durante ≥3 meses antes del cribado
 - Guías Prácticas de la Asociación Estadounidense para el Estudio de la Enfermedad Hepática [AASLD] y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado [EASL]; [Lindor 2009; EASL 2009]), como lo demuestra la presencia de ≥2 de los siguientes 3 factores de diagnóstico:
 - Historial de niveles elevados de fosfatasa alcalina durante al menos 6 meses antes del día 0
- 40
- Título positivo de anticuerpos antimitocondriales (AMA) o si AMA negativo o en título bajo (<1:80) anticuerpos específicos de CBP (anti-GP210 y/o anti-SP100 y/o anticuerpos contra los componentes principales de M2 (PDC-E2, 2-complejo deshidrogenasa de ácido oxoglutarico)
 - Biopsia de hígado compatible con CBP.

- ALP ≥ 1.67 veces el límite superior de lo normal (LSN)
- Los sujetos deben tener un índice de masa corporal (IMC) dentro del intervalo de 18 - 35 kg/m².
- Anticoncepción: las pacientes deben ser posmenopáusicas, quirúrgicamente estériles o, si son premenopáusicas, estar preparadas para usar ≥ 1 procedimiento anticonceptivo eficaz durante el ensayo. Los procedimientos anticonceptivos eficaces se consideran hormonales (por ejemplo, píldora anticonceptiva, parche, implante intramuscular o inyección); o Procedimiento de doble barrera, es decir, (a) condón (masculino o femenino) o (b) diafragma, con espermicida; o dispositivo intrauterino (DIU); o Vasectomía (pareja).

▪ Debe proporcionar un consentimiento informado por escrito y aceptar cumplir con el protocolo del ensayo.

Criterio de exclusión:

- 10 ▪ Consumo de > 3 unidades de alcohol por día (> 21 unidades por semana) si es hombre y > 2 unidades de alcohol por día (> 14 unidades por semana) si es mujer durante al menos 3 meses consecutivos en los últimos 5 años (Nota: 1 unidad = 12 onzas de cerveza, 4 onzas de vino o 1 onza de licores/licor fuerte).
- Antecedentes o presencia de otras enfermedades hepáticas concomitantes que incluyen:
 - Infección por el virus de la hepatitis B o C (VHC, VHB)
- 15 ◦ Colangitis esclerosante primaria (CEP)
- Enfermedad hepática alcohólica
- Enfermedad hepática autoinmune definida o hepatitis superpuesta
- Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
- 20 ▪ Cirrosis con complicaciones, incluidos antecedentes o presencia de: peritonitis bacteriana espontánea, carcinoma hepatocelular, bilirrubina $> 2x$ LSN, ascitis, encefalopatía
- Antecedentes de cualquier tromboembolismo venoso, AIT, hemorragia intracraneal, neoplasia, malformación arteriovenosa, vasculitis, trastorno hemorrágico, trastornos de la coagulación o análisis de sangre de cribado que indiquen una coagulabilidad alterada (por ejemplo, recuento de plaquetas, pruebas de aPTT, PTT o TT).
- Enfermedad cardiovascular inestable, que incluye:
 - Angina inestable (es decir, síntomas nuevos, o que empeoran, de enfermedad coronaria en los últimos 3 meses), síndrome coronario agudo en los últimos 6 meses, infarto agudo de miocardio en los últimos 3 meses o insuficiencia cardíaca de la clase de la New York Heart Association (III - IV) o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, o intervención de la arteria coronaria, en los últimos 6 meses
 - Antecedentes de (en los 3 meses anteriores) arritmias cardíacas inestables o actuales
- 30 ◦ Hipertensión no controlada (presión arterial sistólica [PA] > 160 mmHg y/o PA diastólica > 100 mmHg)
- Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio en los 6 meses anteriores
- Antecedentes de malignidad en los últimos 5 años y/o neoplasia activa con la excepción de cáncer de piel no melanoma superficial resuelto.
- 35 ▪ Contraindicaciones a saroglitazar magnesio o tener alguna afección de la capacidad de evaluar los efectos de saroglitazar magnesio.
- Uso de tiazolidinediona (pioglitazona, rosiglitazona).
- Alergia, sensibilidad o intolerancia conocida al fármaco del estudio, al comparador activo o a los ingredientes de la formulación.
- 40 ▪ Participación en cualquier otro estudio clínico terapéutico en los últimos 3 meses, incluida la participación en cualquier otro ensayo clínico de CBP.
- Abuso de sustancias ilícitas en los últimos 12 meses.
- Antecedentes u otra evidencia de enfermedad grave o cualquier otra condición que, en opinión del investigador, haría que el paciente no fuera apto para el estudio (como enfermedad psiquiátrica mal controlada, VIH, enfermedad de las arterias coronarias o afecciones gastrointestinales activas que podrían interferir con absorción de fármacos).

Ejemplo 4: Estudio de fase 2, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del saroglitazar magnesio en pacientes humanos con colangitis biliar primaria

A los pacientes humanos que padecen colangitis biliar primaria se les debe administrar sal de saroglitazar magnésico una vez al día por la mañana antes de recibir cualquier alimento en los pacientes. La sal de magnesio de saroglitazar se debe administrar por vía oral a una dosis de 2 mg o 4 mg. La sal de magnesio de saroglitazar debe administrarse diariamente durante 16 semanas. Se controlarán los niveles de fosfatasa alcalina (ALP) en los pacientes. Además, se supervisarán los siguientes criterios de valoración secundarios:

- Fosfatasa alcalina
- Prurito
- Perfil de lípidos: TG, TC, HDL, LDL y VLDL
- Prueba de función hepática: GGT, ALT, AST, bilirrubina y albúmina
- Calidad de vida
- Seguridad y tolerabilidad del saroglitazar magnesio

Los criterios de selección de pacientes incluyen:

(1) Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres, entre 18 y 75 años, inclusive
- Pacientes en dosis terapéuticas de ácido ursodesoxicólico (AUDC) durante ≥ 12 meses y estables
- Terapia durante ≥ 3 meses antes de la inscripción
- Antecedentes de diagnóstico confirmado de colangitis biliar primaria, basado en las guías de práctica de la Asociación Estadounidense para el Estudio de la Enfermedad Hepática [AASLD] y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado [EASL]; [Lindor 2009; EASL 2009], como lo demuestra la presencia de al menos 2 de los 3 factores de diagnóstico siguientes:
 - Antecedentes de niveles elevados de fosfatasa alcalina durante al menos 6 meses antes de la visita de selección 1
 - Título positivo de anticuerpos antimitocondriales (AMA) o si AMA negativo o en título bajo ($< 1:80$), anticuerpos específicos de CBP (anti-GP210 y/o anti-SP100 y/o anticuerpos contra los componentes principales de M2 (PDC-E2, complejo deshidrogenasa de ácido 2-oxoglutarico))
 - Biopsia de hígado compatible con CBP.
- ALP ≥ 1.67 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en la Visita 1 y la Visita 2 y con una varianza $< 30\%$ entre los niveles de la Visita 1 a la Visita 2.
- Los sujetos deben tener un índice de masa corporal (IMC) dentro del intervalo de 18 - 35 kg/m².
- Anticoncepción: las pacientes deben ser posmenopáusicas, quirúrgicamente estériles o, si son premenopáusicas, estar preparadas para usar ≥ 1 procedimiento anticonceptivo eficaz durante el ensayo. Los procedimientos anticonceptivos eficaces se consideran hormonales (por ejemplo, píldora anticonceptiva, parche, implante intramuscular o inyección); o procedimiento de doble barrera, es decir, (a) condón (masculino o femenino) o (b) diafragma, con espermicida; o dispositivo intrauterino (DIU); o Vasectomía (pareja).
- Debe proporcionar un consentimiento informado por escrito y aceptar cumplir con el protocolo del ensayo.

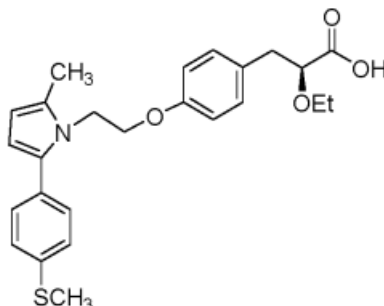
(2) Criterios de exclusión:

- Consumo de > 3 unidades de alcohol por día (> 21 unidades por semana) si es hombre y > 2 unidades de alcohol por día (> 14 unidades por semana) si es mujer durante al menos 3 meses consecutivos en los últimos 5 años (Nota: 1 unidad = 12 onzas de cerveza, 4 onzas de vino o 1 onza de licores/licor fuerte).
- Antecedentes o presencia de otras enfermedades hepáticas concomitantes que incluyen:
 - Infección por el virus de la hepatitis B o C (VHC, VHB)
 - Colangitis esclerosante primaria (CEP)
 - Enfermedad hepática alcohólica

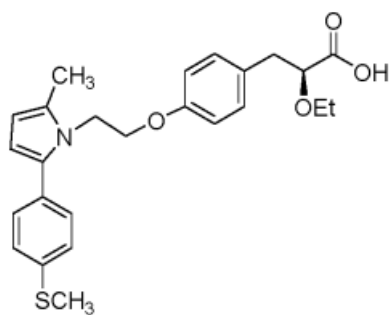
- Enfermedad hepática autoinmune definida o hepatitis superpuesta
 - Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
 - Cirrosis con complicaciones, que incluyen antecedentes o presencia de: peritonitis bacteriana espontánea, carcinoma hepatocelular, bilirrubina > 2x LSN, ascitis, encefalopatía, varices esofágicas conocidas o antecedentes de sangrado de várices y síndrome hepatorenal activo o antecedentes
 - Antecedentes de cualquier tromboembolismo venoso, AIT, hemorragia intracraneal, neoplasia, malformación arteriovenosa, vasculitis, trastorno hemorrágico, trastornos de la coagulación o análisis de sangre de cribado que indiquen una coagulabilidad alterada (por ejemplo, recuento de plaquetas, pruebas de aPTT, PTT o TT).
 - Pacientes con bilirrubina total e INR anormales basales.
 - Pacientes con enfermedad de Gilbert.
 - Pacientes con > 30% de variación en los niveles de AST, ALT, bilirrubina total (TB) e INR de la Visita 1 a la Visita 2.
 - Pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, es decir, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <90 ml/min/1.73 m² en la Visita 1 (calculada mediante la ecuación de Colaboración en Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI)).
 - Creatina quinasa total (CK), lipasa y amilasa anormales en la Visita 1.
 - Enfermedad cardiovascular inestable, que incluye:
 - Angina inestable (es decir, síntomas nuevos o que empeoran de enfermedad coronaria en los últimos 3 meses), síndrome coronario agudo en los últimos 6 meses, infarto agudo de miocardio en los últimos 3 meses o insuficiencia cardíaca de la clase de la New York Heart Association (III - IV) o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, o intervención de la arteria coronaria, en los últimos 6 meses
 - Antecedentes de (en los 3 meses anteriores) arritmias cardíacas inestables o actuales
 - Hipertensión no controlada (presión arterial sistólica [PA] > 160 mmHg y/o PA diastólica > 100 mmHg)
 - Accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio en los 6 meses anteriores
 - Antecedentes de malignidad en los últimos 5 años y/o neoplasia activa con la excepción de cáncer de piel no melanoma superficial resuelto.
 - Contraindicaciones a saroglitazar magnesio o tener alguna afección de la capacidad de evaluar los efectos de saroglitazar magnesio.
 - Pacientes que estén en tratamiento con cerivastatina en el momento de la inscripción
 - Alergia, sensibilidad o intolerancia conocida al fármaco del estudio, al comparador activo o a los ingredientes de la formulación.
 - Participación en cualquier otro estudio clínico terapéutico en los últimos 3 meses.
 - Abuso de sustancias ilícitas en los últimos 6 meses.
 - Antecedentes u otra evidencia de enfermedad grave o cualquier otra afección que haría que el paciente, en opinión del investigador, fuera inadecuado para el estudio (como enfermedad psiquiátrica mal controlada, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad de las arterias coronarias o afecciones gastrointestinales activas que podrían interferir con la absorción del fármaco)
- El estudio analizará tres grupos de pacientes. El primer grupo de pacientes debe recibir sal de magnesio de saroglitazar una vez al día por vía oral a una dosis de 2 mg. El segundo grupo de pacientes debe recibir sal de magnesio de saroglitazar una vez al día por vía oral a una dosis de 4 mg. El tercer grupo de pacientes recibirá placebo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la colangitis biliar primaria; en donde la Fórmula (I) está representada por:



- 5 2. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I).
3. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal catiónica metálica del compuesto de Fórmula (I).
4. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto es sal de magnesio de saroglitazar.
- 10 5. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticos.
6. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la formulación farmacéutica está en forma de comprimido o cápsula.
- 15 7. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el uso se caracteriza por inhibir la progresión de la colangitis biliar primaria.
8. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición es para uso en combinación con al menos otro agente terapéutico.
9. La composición para uso según la reivindicación 8, en donde el agente terapéutico es ácido ursodesoxicólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 10. La composición para uso según la reivindicación 8, en donde el agente terapéutico es ácido obetecólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la composición se administra por vía oral.
- 25 12. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la composición es para la administración a un sujeto humano.
13. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la composición farmacéutica proporciona el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis en el intervalo de 0.5 mg a 10 mg con respecto al saroglitazar.
- 30 14. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto es sal de magnesio de saroglitazar, y la composición es para administración a un sujeto humano para proporcionar sal de magnesio de saroglitazar a una dosis de 4 mg.
15. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la colangitis biliar primaria; en donde la Fórmula (I) está representada por:



16. El compuesto para uso de la reivindicación 15, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto es una sal catiónica metálica del compuesto de Fórmula (I).

17. El compuesto para uso de la reivindicación 15, en donde el compuesto es sal de magnesio de saroglitazar.

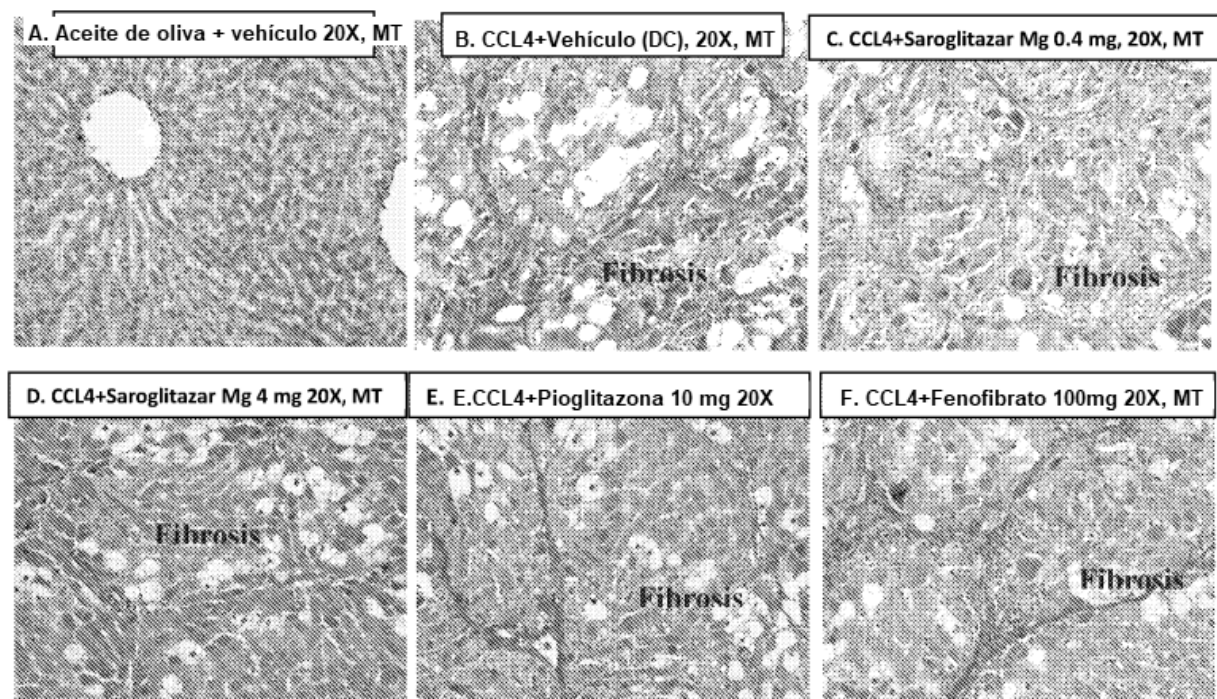


Figura 1