РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 619 215**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: **2013126119, 08.11.2011**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.11.2011

Дата регистрации:
12.05.2017

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
08.11.2010 SE 1051164-0;
08.11.2010 US 61/410,955;
18.11.2010 US 61/414,915

(43) Дата публикации заявки: **20.12.2014** Бюл. № **35**

(45) Опубликовано: **12.05.2017** Бюл. № **14**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **10.06.2013**

(86) Заявка PCT:
SE 2011/051336 (08.11.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2012/064267 (18.05.2012)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
ЙИЛЛБЕРГ Пер-Йеран (SE),
ГРАФФНЕР Ханс (SE),
СТАРКЕ Ингемар (SE)

(73) Патентообладатель(и):
АЛЬБИРЕО АБ (SE)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 2005038009 A1, 17.02.2005. US 20050101611 A1, 12.05.2005. US 5422124 A1, 06.06.1995. LEWIS M.C. et al., Effects of 2164U90 on ileal bile acid absorption and serum cholesterol in rats and mice, J Lipid Res, 1995 May;36(5):1098-105- реферат.**

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ IBAT-ИНГИБИТОР И СВЯЗУЮЩЕЕ ЖЕЛЧНОЙ КИСЛОТЫ

(57) Формула изобретения

1. Применение ингибитора IBAT, выбранного из группы, состоящей из 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина и 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-1'-фенил-1'-[N'-(карбоксиметил) карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина или его фармацевтически приемлемой соли, и связующего желчной кислоты, где связующее желчной кислоты составлено для высвобождения в ободочной кишке для изготовления комбинации для одновременного, последовательного или раздельного введения для лечения заболевания печени, выбранного из группы, состоящей из первичного билиарного цирроза (PBC) печени, прогрессирующего семейного внутрипеченочного

RU 2619215 C2
RU 2619215 C2

холестаза (PFIC), синдрома Алагиллеса (ALGS), первичного склерозирующего холангита (PSC), неалкогольного стеатогепатита (NASH) и зуда вследствие холестатического заболевания печени.

2. Применение по п. 1, где заболеванием печени является первичный билиарный цирроз (PBC) печени.

3. Применение по п. 1, где заболеванием печени является прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC).

4. Применение по п. 1, где заболеванием печени является синдром Алагиллеса (ALGS).

5. Применение по п. 1, где заболеванием печени является первичный склерозирующий холангит (PSC).

6. Применение по п. 1, где заболеванием печени является неалкогольный стеатогепатит (NASH).

7. Применение по п. 1, где заболеванием печени является зуд вследствие холестатического заболевания печени.

8. Применение по п. 1, где комбинация предназначена для доставки IBAT-ингибитора в тонкую кишку и связующего желчной кислоты в ободочную кишку.

9. Применение по любому из пп.1-8, где соединение представляет собой 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Применение по любому из пп.1-8, где связующим желчной кислоты является холестирамин, холестипол или колесевелам.

11. Применение фармацевтической композиции, включающей IBAT-ингибитор, выбранный из группы, состоящей из 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина и 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-1'-фенил-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепина или его фармацевтически приемлемой соли, и связующее желчной кислоты, где связующее желчной кислоты находится в ядре и составлено для высвобождения в ободочной кишке и IBAT-ингибитор находится в наружном слое, составленном для немедленного или задержанного высвобождения в дистальной тощей кишке или в проксимальной подвздошной кишке для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания печени, выбранного из группы, состоящей из первичного билиарного цирроза (PBC) печени, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (PFIC), синдрома Алагиллеса (ALGS), первичного склерозирующего холангита (PSC), неалкогольного стеатогепатита (NASH) и зуда вследствие холестатического заболевания печени.

12. Применение по п. 11, где композиция включает:

(i) внутреннее ядро, включающее связующее желчной кислоты;

(ii) высвобождающийся в ободочной кишке слой на ядре;

(iii) слой IBAT-ингибитора на указанном высвобождающемся в ободочной кишке слое; и

(iv) наружное защитное покрытие.

13. Применение по п. 11, где IBAT-ингибитором является 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин.

14. Применение по п.11 или 12, где связующим желчной кислоты является холестирамин, холестипол или колесевелам.

RU 2619215 C2

RU 2619215 C2