

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 120**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 17/04** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2018** **E 21201888 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024** **EP 3973959**

54 Título: **Tratamiento del prurito colestásico con seladelpar**

30 Prioridad:

**26.09.2017 US 201762563395 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**08.04.2025**

73 Titular/es:

**CYMABAY THERAPEUTICS, INC. (100.00%)**  
**333 Lakeside Drive**  
**Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BOUDES, POL;**  
**MCWHERTER, CHARLES A. y**  
**STEINBERG, ALEXANDRA S.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 3 012 120 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 del prurito colestásico con seladelpar

5 Campo técnico

[0001] Esta invención se refiere al tratamiento del prurito colestásico.

### Antecedentes

10

Prurito colestásico

15

[0002] El prurito es un síntoma bien conocido, frecuente y a menudo angustioso de diversas enfermedades hepatobiliares, en particular de los trastornos colestásicos, en los que se denomina prurito colestásico o prurito de colestasis. Puede ser leve y tolerable, pero también puede reducir drásticamente la calidad de vida, causar una grave privación del sueño y un estado de ánimo depresivo, e incluso inducir ideas suicidas en los enfermos más afectados por ella. La gran mayoría de los afectados refieren una variación diurna en la intensidad del picor, siendo más intenso a última hora de la tarde y primera de la noche. El prurito suele ser localizado en las extremidades, las plantas de los pies y las palmas de las manos (prurito palmoplantar), pero también puede ser generalizado. El picor suele verse exacerbado por el estrés psicológico, el calor y el contacto con determinados tejidos, como la lana.

20

[0003] Beuers et al., "Pruritus in Cholestasis: Facts and Fiction", Hepatology, vol. 60, pp. 399-407 (2014), enumeran en su Tabla 1 (página 401), los siguientes ejemplos de enfermedades hepatobiliares típicamente asociadas a prurito colestásico:

25

colestasis hepatocelular:

colestasis intrahepática del embarazo (ICP); colestasis inducida por estrógenos, progesterona o testosterona; colestasis hepatocelular inducida por toxinas u otros fármacos; colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC); colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 1 y 2 (PFIC1, PFIC2); y la hepatitis vírica crónica C (pero señalan que la colestasis inducida por nutrición parenteral, la hepatitis crónica B y la hepatopatía grasa alcohólica o no alcohólica (NAFLD) no se acompañan de prurito o sólo lo hacen de forma excepcional),

30

Colestasis colangiocelular (con lesión de la vía biliar intrahepática):

colangitis biliar primaria (PBC - antes denominada cirrosis biliar primaria); colangitis esclerosante primaria (PSC); colangitis esclerosante secundaria (SSC); sarcoidosis; deficiencia de ABCB4 (incluida PFIC3); síndrome de Alagille (AS); y colangiopatías de pequeño conducto inducidas por fármacos (pero señalan que las malformaciones de la placa ductal como los hamartomas biliares [complejos de von Meyenburg], el síndrome de Caroli y la fibrosis hepática congénita no suelen ir acompañadas de prurito),

35

colestasis obstructiva:

enfermedad de cálculos biliares; colangitis esclerosante primaria y secundaria (PSC, SSC); colangitis asociada a IgG4; atresia biliar; carcinoma colangiocelular; adenoma benigno de las vías biliares; linfadenopatía hiliar; y carcinoma de la cabeza del páncreas.

40

[0004] Hegade et al., "Drug treatment of pruritus in liver diseases", Clin. Med., vol. 15(4), pp. 351-357 (2015), afirman que "en la práctica clínica, las enfermedades hepáticas colestásicas (CLD) más comúnmente encontradas asociadas con el prurito son la cirrosis biliar primaria (PBC), la colangitis esclerosante primaria (PSC) y la colestasis intrahepática del embarazo. Históricamente, se ha observado que el prurito acompaña a la ictericia, pero no es infrecuente ver prurito como primera manifestación de colestasis incluso antes de la aparición de ictericia u otros síntomas. Existe una variación considerable en la frecuencia y prevalencia del prurito en las diferentes enfermedades colestásicas. Por ejemplo, la padecen hasta el 80% de los pacientes con PBC y PSC y entre el 5 y el 15% de los pacientes con hepatitis C crónica en cualquier momento del curso de su enfermedad. Es menos frecuente en pacientes con colestasis extrahepática, ya que en una serie el prurito se presentó en el 17% de todos los pacientes con ictericia obstructiva no neoplásica y en el 45% de los pacientes con ictericia obstructiva neoplásica. Además, el prurito es poco frecuente en las hepatopatías comunes, como las enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol y las enfermedades del hígado graso no relacionadas con el alcohol. Curiosamente, por razones que actualmente no se explican, la gravedad del prurito observado en las afecciones colestásicas no guarda relación con el grado de gravedad de la colestasis, es decir, pacientes con una gravedad similar de la enfermedad hepática y la colestasis pueden presentar grados de prurito notablemente diferentes." Hegade et al., "A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis", Frontline Gastroenterology, vol. 7, pp. 158-166 (2016), señalan que el prurito en pacientes con PBC es independiente de la gravedad bioquímica, la duración de la enfermedad y el estadio histológico de la PBC; de modo que un paciente con PBC en estadio inicial y pruebas de función hepática normales puede presentar prurito intenso, mientras que un paciente con PBC avanzada y disfunción hepática puede no presentar prurito.

45

50

55

60

[0005] Según Beuers et al., los estudios sobre la transmisión de señales en el prurito han revelado que, contrariamente a la opinión predominante hace tan sólo 20 años, la percepción del picor no se transmite por las fibras del dolor, y que el propio dolor tiene un efecto inhibidor sobre el picor. Se ha hablado de una variedad de moléculas como posibles agentes causantes del prurito colestásico, incluidos los opioides endógenos, la histamina, la serotonina, diversos metabolitos de

65

esteroides (en particular progestágenos y estrógenos) y, lo que es más importante, las sales biliares. Pero, según Beuers et al., nunca se ha observado que los niveles séricos y/o tisulares de estos presuntos pruritógenos estén estrechamente correlacionados con la intensidad del picor, por lo que es menos probable que sean el verdadero agente causante, aunque algunos podrían modular en lugar de iniciar las cadenas de señalización del picor (véase Beuers et al. Tabla 2, página 403). Beuers et al. concluyen que un factor clave para el inicio del picor en el prurito colestásico puede ser el ácido lisofosfatídico (LPA) y la autotaxina (ATX, también conocida como lisofosfolipasa D, NPP2 y ENPP2), que es responsable de la formación de LPA a partir de lisofosfatidilcolina; y señalan observaciones que apoyan esto, aunque también observan que la elevación de ATX puede producirse en estados fisiológicos no colestásicos como los embarazos normales.

**[0006]** El prurito puede evaluarse numéricamente de varias maneras. Dos métodos de evaluación numérica unidimensional son la Escala Visual Analógica (VAS), en la que se presenta al sujeto una línea con el punto final izquierdo etiquetado como "sin picor" y el punto final derecho etiquetado como "peor picor posible", y la Escala de Calificación Numérica (NRS), en la que se presenta al sujeto una línea marcada como una regla, normalmente de 0 a 10 o de 0 a 100, o como una serie de 11 cuadrados numerados de 0 a 10. En cualquiera de los dos métodos, se pide al sujeto que marque un lugar en la línea, o que seleccione un cuadrado, correspondiente a su nivel de picor, que puede ser su nivel actual de picor, o el peor nivel de picor que haya experimentado en un periodo recordado, como las 24 horas anteriores. El término VAS también se utiliza a veces para describir una escala en la que la línea está marcada como una regla, además de tener los criterios de valoración marcados. La VAS ha sido validada para su uso en ensayos clínicos para medir el prurito y está recomendada por el Foro Internacional para el Estudio del Prurito (Ständer et al., "Pruritus Assessment in Clinical trials: Consensus Recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials", Acta Derm. Venereol. vol. 93, pp. 509-514 (2013)). Dos métodos de evaluación numérica multidimensional son la escala de picor 5-D (Elman et al., "The 5-D itch scale: a new measure of pruritus", Br. J. Dermatol., vol. 162(3), pp. 587-593 (2010)), que evalúa el prurito durante las dos últimas semanas en cuanto a duración (cuánto tiempo al día), grado (intensidad), dirección (aumento o disminución), discapacidad (impacto del picor en la vida) y distribución (ubicación corporal), con una puntuación numérica para cada dimensión; y el PBC-40 (Jacoby et al., "Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis", Gut, vol. 54, pp. 1622-1629 (2005)), que utiliza 40 preguntas sobre la calidad de vida en las últimas cuatro semanas, con 3 preguntas específicas sobre el prurito puntuadas numéricamente.

Tratamientos farmacológicos del prurito colestásico

**[0007]** Hegade et al. (Clin. Med.) enumeran las siguientes como recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia para el prurito colestásico (Tabla 2, página 353):

las resinas de ácidos biliares colestiramina y colesvelam, resinas de intercambio aniónico utilizadas para la absorción de ácidos biliares, recomendadas como tratamiento de primera línea. Los efectos secundarios incluyen sabor desagradable, distensión abdominal, estreñimiento y diarrea; e interacciones (generalmente, absorción reducida) con medicamentos orales para la diabetes, diuréticos tiazídicos, warfarina y otros, que requieren que se administren 2-4 horas antes o después de otros medicamentos). Hegade et al. señalan que, aunque el colesvelam provoca menos efectos secundarios que la colestiramina, un pequeño ensayo doble ciego no lo consideró más eficaz que el placebo para aliviar el prurito colestásico en la PBC y PSC; rifampicina, un agente antibacteriano común que es un agonista del receptor X de pregnano e inductor enzimático, recomendado como terapia de segunda línea. Se ha demostrado que la rifampicina reduce los niveles séricos de ATX en comparación con el placebo, y el tratamiento conduce a una resolución al menos parcial del prurito en muchos pacientes. Sin embargo, los efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos, diarrea, disminución del apetito, dolor de cabeza, fiebre, erupciones cutáneas y sofocos, aunque todos ellos son típicamente transitorios y se resuelven al suspender el tratamiento; mientras que los efectos secundarios más graves incluyen hepatitis, anemia hemolítica, trombocitopenia, deterioro renal y alteración del metabolismo del fármaco: un estudio temprano informó de una incidencia del 12,5% de hepatitis por rifampicina, y un estudio más reciente informó de una incidencia del 7,3% de hepatitis significativa. Es necesario controlar el hemograma y la bioquímica hepática; naltrexona, un antagonista opiáceo, recomendado como terapia de tercera línea. Varios estudios muestran que los antagonistas orales como la naltrexona y el nalmefeno, y el antagonista IV naloxona, tienen más probabilidades de reducir el prurito colestásico que la intervención de control. Sin embargo, estos agentes tienen la importante preocupación de la reacción similar a la abstinencia de opiáceos - un grupo de síntomas caracterizados por dolor abdominal, taquicardia, hipertensión, piel de gallina, pesadillas y despersonalización, aunque esta reacción puede minimizarse aumentando la dosis. También se ha notificado hepatotoxicidad, y los antagonistas opiáceos están contraindicados en caso de hepatitis aguda, insuficiencia hepática, supresión de la función pulmonar, drogadicción y en quienes reciben medicamentos opiáceos; y sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, prescrito habitualmente como antidepresivo, recomendado como tratamiento de cuarta línea. Hegade et al. informan de que dos estudios han demostrado que la sertralina fue bien tolerada y moderadamente eficaz para reducir la intensidad del prurito colestásico, con un efecto independiente de la mejoría de la depresión. En general, la sertralina se tolera bien, pero entre los efectos secundarios poco frecuentes se incluyen náuseas, mareos, diarrea, alucinaciones visuales y aumento de la fatiga.

**[0008]** Los agentes experimentales incluyen:

Inhibidores del ASBT (transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio - también conocido como IBAT: transportador ileal de ácidos biliares). GSK2330672, un inhibidor selectivo del ASBT humano, completó un estudio de fase 2a en pacientes con PBC con prurito en 2016; y se informó que GSK2330672 produjo reducciones significativamente mayores en las puntuaciones de picor (escala de calificación numérica 1-10, puntuación del dominio de picor PBC-40 y escala de picor 5-D) que el placebo. El efecto secundario más frecuente fue la diarrea (33% de los sujetos), que, según los investigadores, "podría limitar el uso a largo plazo de este fármaco". Se está reclutando un estudio más amplio de dosis-respuesta (NCT02966834);

fibratos (fenofibrato y bezafibrato), ya considerados como terapia anticoléstatica para la PBC en combinación con UDCA. Los primeros estudios japoneses habían informado de la mejoría o desaparición del prurito en pacientes con PBC tratados con fibratos. En el Congreso Internacional del Hígado de abril de 2017 se informó de un estudio de fase 3 de dos años de duración (BEZURSO, NCT01654731) en pacientes con PBC con una respuesta bioquímica inadecuada al ácido ursodesoxicólico (UDCA, ursodiol), en el que se añadieron 400 mg/día de bezafibrato o placebo a la dosis estándar de ursodiol del paciente (Corpechot et al., "A 2-year multicenter, double-blind, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate response to ursodeoxycholic acid (Bezurso)", J. Hepatol, vol. 66, p. S89, Abstract LBO-01 (2017)), y publicado en 2018 (Corpechot et al., "A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis", New Engl. J. Med., vol. 378(23), pp. 2171-2181 (2018)). Además de las mejoras en las puntuaciones de la función hepática, las puntuaciones de picor evaluadas mediante VAS disminuyeron en el grupo de bezafibrato; aunque la importancia de este resultado se ha criticado en la correspondencia posterior. Un estudio de fase 3 de tres semanas de duración (FITCH, NCT02701166), con 400 mg/día de bezafibrato o placebo en pacientes con PBC, PSC, o SSC, y una puntuación de picor  $\geq 5,0$  en una escala de 0,0 (sin picor) a 10,0 (peor picor posible), con un criterio de valoración principal de reducción del picor del 50% o más, estaba reclutando en Europa, pero se desconoce su estado actual; y

Inhibidores ATX/LPA. Castagna et al., "Development of Autotaxin Inhibitors: An Overview of the Patent and Primary Literature", J. Med. Chem., vol. 59, pp. 5604-5621 (2016), informan de que, aunque la ATX se aisló por primera vez en 1992, solo un inhibidor de la ATX ha progresado hasta los ensayos clínicos. Ese compuesto, GLPG1690, ha completado un estudio de fase 2a (NCT02738801) de doce semanas de duración, controlado con placebo, en fibrosis pulmonar idiopática.

**[0009]** El propio UDCA ha demostrado en varios ensayos que alivia el picor y mejora las pruebas hepáticas séricas en la colestasis intrahepática del embarazo, donde se considera un tratamiento de primera línea. El UDCA es un tratamiento común para las enfermedades colestásicas intrahepáticas, debido a su acción en la reducción de la colestasis mediante la mejora de la secreción hepatobiliar; pero no es eficaz en la reducción del prurito en otras formas de prurito colestásico, y las directrices actuales no recomiendan su uso.

**[0010]** El ácido obetecólico (OCA, ácido 6 $\alpha$ -etilchenodesoxicólico, OCALIVA de Intercept Pharmaceuticals), un análogo semisintético de los ácidos biliares que es un agonista muy potente del receptor X farnesoide, está aprobado en EE.UU. para el tratamiento de la PBC junto con el UDCA o cuando no se tolera el UDCA. Sin embargo, aunque reduce la fosfatasa alcalina (un biomarcador de la colestasis), tiene el efecto secundario común de exacerbar el prurito. Según la información de prescripción de OCALIVA, se notificó prurito grave en el 23% de los pacientes en el brazo de OCALIVA 10 mg, en el 19% de los pacientes en el brazo de titulación de OCALIVA y en el 7% de los pacientes en el brazo de placebo en un ensayo controlado aleatorizado doble ciego de 12 meses de duración con 216 pacientes.

**[0011]** Por lo tanto, los agentes anticoléstaticos como los análogos de los ácidos biliares pueden no tener ningún efecto, o incluso tener un efecto de empeoramiento, sobre el prurito colestásico.

Seladelpar

**[0012]** Seladelpar (Denominación Común Internacional - INN) tiene el nombre químico de ácido [4-({(2R)-2-etoxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil} sulfanil)-2-metilfenoxi] acético [denominación IUPAC de la INN recomendada por la WHO: Lista 77], y el número de código MBX-8025. Seladelpar y su síntesis, formulación y uso se divulga en, por ejemplo, Patente de EE. UU. N.º 7301050 (compuesto 15 de la Tabla 1, Ejemplo M, reivindicación 49), Patente de EE. UU. N.º 7635718 (compuesto 15 de la Tabla 1, Ejemplo M), y Patente de EE. UU. N.º 8106095 (compuesto 15 de la Tabla 1, Ejemplo M, reivindicación 14). Las sales de lisina (L-lisina) de seladelpar y compuestos relacionados se divulgan en la Patente de EE. UU. N.º 7709682 (sal de L-lisina de seladelpar en todos los Ejemplos, formas cristalinas reivindicadas).

**[0013]** Seladelpar es un agonista potente (2 nM), activo por vía oral, del receptor- $\delta$  activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\delta$ ). Es específico (>600 veces y >2500 veces en relación con PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ ). La activación de PPAR $\delta$  estimula la oxidación y utilización de los ácidos grasos, mejora el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas plasmáticos, la utilización de la glucosa y la respiración mitocondrial, y preserva la homeostasis de las células madre. Según la patente estadounidense núm. 7301050, se sugiere vel uso de agonistas de PPAR $\delta$ , como el seladelpar, para tratar afecciones mediadas por PPAR $\delta$ , como "diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome X metabólico, hipercolesterolemia, hipercolesterolemia por lipoproteínas de alta densidad (HDL), hipercolesterolemia por proteínas de baja densidad (LDL), dislipidemia, aterosclerosis y obesidad", y se dice que la dislipidemia incluye la hipertrigliceridemia y la hiperlipidemia mixta.

**[0014]** La Patente de EE. UU. N.º 9486428 y la Publicación Internacional PCT N.º WO 2015/143178 divulgan el

tratamiento de enfermedades colestásicas intrahepáticas, como PBC, PSC, PFIC, y AS, con seladelpar y sus sales. Jones et al, 2017 ("A phase 2 proof of concept study of MBX-8025 in patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC) who are inadequate responders to ursodeoxycholic acid (UDCA)") divulgan el tratamiento de la CBP con seladelpar.

## 5 Resumen de la invención

**[0015]** Esta invención se refiere al tratamiento del prurito colestásico mediante la administración de seladelpar o una sal del mismo.

10 **[0016]** En un aspecto, esta invención es: un compuesto que es seladelpar o una sal del mismo para su uso en el tratamiento del prurito colestásico;

15 **[0017]** Seladelpar ya ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la PBC a dosis orales de 5, 10, 50 y 200 mg/día; y se espera que sea eficaz en dosis entre 0,5 mg/día y 25 mg/día. Se espera que sea útil en otras enfermedades colestásicas intrahepáticas a dosis similares; y también se espera que sea útil en el tratamiento del prurito colestásico.

**[0018]** Las realizaciones preferidas de esta invención se caracterizan por la especificación y por las características de las reivindicaciones 1 a 12 de esta solicitud.

## 20 Descripción de la invención

### Definiciones

25 **[0019]** El prurito colestásico y su tratamiento se describen en las subsecciones tituladas "Prurito colestásico" y "Tratamientos del prurito colestásico" de los Antecedentes.

**[0020]** "Tratar" o "tratamiento" del prurito colestásico en un humano incluye uno o más de:

- 30 (1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar prurito, es decir, hacer que el prurito colestásico no se desarrolle en un sujeto que puede estar predispuesto a una afección de la que el prurito colestásico es un síntoma, pero que aún no experimenta o manifiesta el prurito (es decir, profilaxis);  
 (2) inhibir el prurito, es decir, detener o reducir el desarrollo del prurito; y  
 (3) aliviar el prurito, es decir, reducir el número, la frecuencia, la duración o la gravedad del prurito.

35 **[0021]** Por "cantidad terapéuticamente eficaz" de seladelpar o de una sal de seladelpar se entiende aquella cantidad que, administrada a un ser humano para tratar el prurito colestásico, es suficiente para efectuar el tratamiento del prurito. La cantidad terapéuticamente eficaz para un sujeto concreto varía en función de la edad, la salud y el estado físico del sujeto a tratar, la enfermedad hepatobiliar subyacente, el prurito y su extensión, la evaluación de la situación médica y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad terapéuticamente eficaz se sitúe en un intervalo relativamente amplio que pueda determinarse mediante ensayos rutinarios.

**[0022]** Seladelpar se describe en la subsección titulada "Seladelpar" de los Antecedentes.

45 **[0023]** Las sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de seladelpar se incluyen en esta invención y son útiles en los métodos descritos en esta solicitud. Estas sales se forman preferentemente con ácidos farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts", Stahl y Wermuth, eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Suiza, para un amplio análisis de las sales farmacéuticas, su selección, preparación y uso. Salvo que el contexto exija lo contrario, la referencia a seladelpar se refiere tanto al compuesto como a sus sales.

50 **[0024]** Dado que el seladelpar contiene un grupo carboxilo, puede formar sales cuando el protón ácido presente reacciona con bases inorgánicas u orgánicas. Normalmente, el seladelpar se trata con un exceso de un reactivo alcalino, como hidróxido, carbonato o alcóxido, que contenga un catión apropiado. Cationes como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y NH<sub>4</sub><sup>+</sup> son ejemplos de cationes presentes en sales farmacéuticamente aceptables. Las bases inorgánicas adecuadas, por lo tanto, incluyen hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio. También pueden prepararse sales utilizando bases orgánicas, como sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas naturales, y aminas cíclicas, incluidas la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina y similares. Como se señala en la subsección "Seladelpar", el seladelpar se formula actualmente como su sal de L-lisina dihidratada.

65 **[0025]** "Comprende" o "contiene" y sus variantes gramaticales son palabras de inclusión y no de limitación y significan especificar la presencia de componentes, grupos, pasos y similares declarados, pero no excluir la presencia o adición de otros componentes, grupos, pasos y similares. Así pues, "que comprenda" no significa "que consista en", "que consista sustancialmente en" o "que consista únicamente en"; y, por ejemplo, una formulación "que comprenda" un compuesto debe contener dicho compuesto, pero también puede contener otros principios activos y/o excipientes.

## Formulación y administración

**[0026]** Seladelpar puede administrarse por cualquier vía adecuada al sujeto en tratamiento y a la naturaleza de su enfermedad. Las vías de administración incluyen la administración por inyección, incluida la inyección intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea, por administración transmucosa o transdérmica, mediante aplicaciones tópicas, aerosol nasal, supositorio y similares, o puede administrarse por vía oral. Opcionalmente, las formulaciones pueden ser liposomales, emulsiones, formulaciones diseñadas para administrar el fármaco a través de las membranas mucosas o formulaciones transdérmicas. Pueden encontrarse formulaciones adecuadas para cada uno de estos métodos de administración, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª ed., Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa., EE.UU. Dado que el seladelpar está disponible por vía oral, las formulaciones típicas serán orales, y las formas de dosificación típicas serán comprimidos o cápsulas para administración oral. Como se menciona en la subsección "Seladelpar", seladelpar se ha formulado en cápsulas para ensayos clínicos.

**[0027]** Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, preferiblemente en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa. Además de una cantidad eficaz de seladelpar, las composiciones pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables, incluidos adyuvantes que faciliten la transformación de los compuestos activos en preparados que puedan utilizarse farmacéuticamente. "Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente o mezcla de excipientes que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del compuesto o compuestos activos y que no es tóxico ni indeseable de otro modo para el sujeto al que se administra.

**[0028]** Para composiciones sólidas, los excipientes convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Las composiciones líquidas administrables farmacológicamente pueden, por ejemplo, prepararse disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo según se describe en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en agua o un excipiente acuoso, como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa y similares, para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se va a administrar puede contener también pequeñas cantidades de excipientes auxiliares no tóxicos, como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc.

**[0029]** Para la administración oral, la composición tendrá generalmente la forma de un comprimido o cápsula; o, especialmente para uso pediátrico, puede ser una solución acuosa o no acuosa, suspensión o jarabe. Los comprimidos y las cápsulas son las formas de administración oral preferidas. Los comprimidos y cápsulas para uso oral incluirán generalmente uno o más excipientes de uso común, como la lactosa y el almidón de maíz. También suelen añadirse agentes lubricantes, como estearato de magnesio. Cuando se utilizan suspensiones líquidas, el agente activo puede combinarse con excipientes emulsionantes y suspensores. Si se desea, también pueden añadirse aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros excipientes opcionales para incorporar a una formulación oral incluyen conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y similares.

**[0030]** Típicamente, una composición farmacéutica de seladelpar, o un kit que comprende composiciones de seladelpar, se envasa en un recipiente con una etiqueta, o instrucciones, o ambas, que indican el uso de la composición farmacéutica o el kit en el tratamiento del prurito colestásico.

**[0031]** Se espera que una cantidad adecuada (es decir, terapéuticamente eficaz) de seladelpar o una sal del mismo para dosificación oral, cuando la cantidad se calcula como seladelpar, sea de al menos 0,5 mg/día. 5 mg/día, por ejemplo al menos 1 mg/día, por ejemplo al menos 2 mg/día, o al menos 5 mg/día; pero no más de 50 mg/día, por ejemplo no más de 25 mg/día, por ejemplo no más de 15 mg/día, o no más de 10 mg/día; por ejemplo dentro de cualquier intervalo definido por uno de los valores "al menos" y uno de los valores "no más de", por ejemplo al menos 1 mg/día y no más de 25 mg/día (es decir, 1-25 mg/día) o al menos 2 mg/día y no más de 10 mg/día; por ejemplo, 2 mg/día, 5 mg/día o 10 mg/día, para un sujeto adulto con prurito colestásico, dependiendo de la extensión y gravedad del prurito, la afección subyacente asociada al prurito y factores como la función hepática y renal. Es decir, se espera que una cantidad adecuada de seladelpar para dosificación oral en adultos para tratar el prurito colestásico en afecciones como la PBC esté por debajo del extremo inferior de las cantidades empleadas en el Ejemplo 1, pero que incluya las cantidades empleadas en el Ejemplo 2. Se realizarán reducciones adecuadas de la dosis hacia o por debajo del extremo inferior del intervalo externo anterior en sujetos que sean niños en enfermedades como la PFIC y la AS, dependiendo de factores adicionales como la edad y la masa corporal; y en sujetos con un deterioro hepático significativo, como los sujetos en las clases B y C de Child-Pugh, dependiendo del grado de deterioro. Estas cantidades representan una dosis media diaria, y no necesariamente una cantidad administrada en una dosis única. La dosificación puede ser tan frecuente como más de una vez al día (donde la cantidad, o dosis diaria, se dividirá entre el número de administraciones al día), pero será más típica una vez al día (donde la cantidad se administra en una sola toma). Opcionalmente, particularmente en casos de insuficiencia hepática significativa, la dosificación puede ser menos frecuente que una vez/día, por ejemplo entre una vez/semana y cada dos días, por ejemplo una vez/semana, dos veces/semana (especialmente con las dosis separadas al menos tres días), tres veces/semana (especialmente con las dosis separadas al menos dos días), o cada dos días; de modo que, como ejemplo, un sujeto puede recibir 5 mg dos veces/semana para una cantidad (dosis diaria) de 1,4 mg/día.

**[0032]** Una persona con conocimientos ordinarios en la materia del tratamiento del prurito colestásico, que típicamente será una persona con conocimientos ordinarios en el arte del tratamiento de enfermedades hepatobiliares, pero puede ser un ginecólogo en el caso de ICP, podrá determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de seladelpar o una sal de seladelpar para un grado particular de prurito, la enfermedad hepatobiliar subyacente, y el paciente para conseguir una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento del prurito colestásico sin experimentación indebida y basándose en el conocimiento personal, la destreza de la técnica, y la divulgación de esta solicitud.

#### Ejemplos

##### Ejemplo 1: Ensayo de dosis altas en PBC (NCT02609048)

**[0033]** Los sujetos del ensayo eran adultos, hombres o mujeres, con diagnóstico de PBC por al menos dos de los tres criterios siguientes: (a) antecedentes de fosfatasa alcalina (ALP) por encima del límite superior de la normalidad (ULN) durante al menos seis meses, (b) títulos positivos de anticuerpos antimitocondriales > 1/40 en inmunofluorescencia o M2 positivos mediante ensayo inmunoenzimático o anticuerpos antinucleares específicos de la PBC positivos, y (c) resultado documentado de biopsia hepática compatible con PBC, en una dosis estable y recomendada de UDCA durante los últimos doce meses, y  $ALP \geq 1,67 \times ULN$ . Los criterios de exclusión incluían AST o ALT  $\geq 3 \times ULN$ , bilirrubina total (TBIL)  $\geq 2 \times ULN$ , hepatitis autoinmune o antecedentes de hepatitis vírica crónica, PSC, el uso actual de fibratos o simvastatina, el uso de colchicina, metotrexato, azatioprina o esteroides sistémicos en los dos meses anteriores, el uso de un tratamiento experimental para la PBC y el uso de un inmunosupresor experimental o no aprobado. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo, 50 mg/día o 200 mg/día de seladelpar como sal dihidrato de L-lisina por vía oral en forma de cápsulas, una vez al día, durante 12 semanas. El prurito se evaluó mediante VAS, picor 5-D y PBC-40. Durante el estudio, se observaron tres casos de aumentos asintomáticos de las transaminasas (dos en los grupos de 200 mg y uno en el de 50 mg): todos fueron reversibles al cesar el tratamiento y no se acompañaron de elevación de la bilirrubina total. Dado que el estudio ya había mostrado una clara señal de eficacia, se interrumpió. Una vez desenmascarado el estudio, se analizaron los cambios en el criterio de valoración primario ALP utilizando los datos disponibles de los 26 sujetos (10 en el grupo placebo, 9 en el grupo de 50 mg/día de seladelpar y 7 en el grupo de 200 mg/día de seladelpar) inscritos en el estudio y que completaron al menos dos semanas de tratamiento; y se observó un potente efecto anticoléstático. A pesar del potente efecto anticoléstático, no se notificaron acontecimientos adversos de prurito durante el tratamiento.

##### Ejemplo 2: Ensayo de dosis bajas en la PBC (NCT02955602)

**[0034]** Este ejemplo describe un estudio como el del Ejemplo 1, pero incluyendo sujetos que eran intolerantes al UDCA, y usando dosis de 5 mg/día o 10 mg/día de seladelpar como la sal de dihidrato de L-lisina por vía oral en forma de cápsula, dosificación una vez/día. A las 12 semanas, el seladelpar, incluso en dosis tan bajas como 5 mg/día, revirtió la colestasis, redujo las transaminasas, disminuyó el colesterol LDL y redujo la inflamación. Un sujeto que entró en el estudio con prurito intenso interrumpió tras cinco días de seladelpar a 10 mg/día por aumento del prurito posiblemente relacionado con la PBC.

**[0035]** A las 12 semanas, los resultados de la evaluación del prurito mediante VAS (escala 0-100) fueron los siguientes:

| Visita   | Seladelpar 5 mg/día |         |    |    | Seladelpar 10 mg/día |         |    |    |
|--|---------------------|---------|----|----|----------------------|---------|----|----|
|  | N. <sup>o</sup>     | Mediana | Q1 | Q3 | N. <sup>o</sup>      | Mediana | Q1 | Q3 |
| Visita 2 (día 1)   | 11                  | 8       | 0  | 20 | 11                   | 25      | 5  | 65 |
| Visita 3 (semana 1)  | 11                  | 10      | 2  | 30 | 10                   | 13      | 4  | 50 |
| Visita 4 (semana 2)  | 11                  | 9       | 0  | 13 | 11                   | 30      | 5  | 50 |
| Visita 5 (semana 4)  | 11                  | 10      | 0  | 15 | 11                   | 20      | 5  | 33 |
| Visita 6 (semana 6)  | 11                  | 5       | 0  | 15 | 11                   | 10      | 5  | 25 |
| Visita 7 (semana 8)  | 11                  | 7       | 0  | 25 | 11                   | 15      | 3  | 30 |
| Visita 8 (semana 12)   | 11                  | 3       | 0  | 15 | 11                   | 6       | 0  | 39 |
| (Q1 = primer cuartil/cuartil inferior, Q3 = tercer cuartil/cuartil superior) |                     |         |    |    |                      |         |    |    |

**[0036]** Como puede verse en la tabla, seladelpar tanto a 5 mg/día como a 10 mg/día redujo significativamente el prurito colestásico asociado a la PBC.

**[0037]** Después de 12 semanas, se permitió a los sujetos del grupo de 5 mg/día aumentar su dosis de seladelpar a 10 mg/día en función de su respuesta a la ALP (grupo de 5/10 mg). A las 26 semanas, 119 sujetos habían recibido al menos una dosis de seladelpar, de los cuales 79 (66%) refirieron antecedentes de prurito. 37 sujetos con VAS > 0 al inicio se analizaron en el análisis intermedio a las 26 semanas: 18 sujetos en el grupo de 5/10 mg y 19 en el grupo de 10 mg. La mediana de la VAS basal fue de 15 (intervalo 1-68) y 50 (intervalo 5-90) en los grupos de 5/10 mg y 10 mg, respectivamente. En la semana 26, los cambios medios en la VAS fueron de -50% y -55% en los grupos de 5/10 mg y 10 mg, respectivamente. No se produjeron acontecimientos adversos graves debidos al prurito; aunque se notificó prurito

como acontecimiento adverso en 24/119 (20%) sujetos. A las 26 semanas, no se habían producido interrupciones relacionadas con seladelpar.

### Ejemplo 3

**[0038]** Los sujetos adultos con una enfermedad hepatobiliar típicamente asociada a prurito, como PSC, PFIC o AS, se tratan por vía oral con dosis de 1, 2, 5 y 10 mg/día de seladelpar. Los sujetos tienen permitidos sus otros medicamentos habituales, incluido el UDCA. Los sujetos son evaluados antes del estudio, y a intervalos durante el estudio, como cada 4 semanas durante el estudio y 4 semanas después de la última dosis del tratamiento con seladelpar, para realizar evaluaciones de seguridad y farmacodinámicas. En cada visita, se evalúan los síntomas colestásicos y los biomarcadores de los sujetos, así como el prurito colestásico. Los sujetos también llevan diarios de salud, que se revisan en cada visita. Los sujetos muestran una mejoría de su enfermedad, manifestada, por ejemplo, por una disminución de ALP y GGT; y también una mejoría del prurito colestásico.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es seladelpar o una sal del mismo para su uso en el tratamiento del prurito colestásico.
- 5 2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde el seladelpar o una sal del mismo es una sal de seladelpar L-lisina.
3. El compuesto para uso según la reivindicación 2, donde la sal de seladelpar L-lisina es la sal de seladelpar L-lisina dihidratada.
- 10 4. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se administra por vía oral.
5. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la cantidad del compuesto está comprendida entre 0,5 mg/día y 50 mg/día, cuando la cantidad se calcula como seladelpar.
- 15 6. El compuesto para uso según la reivindicación 5, donde la cantidad del compuesto es de al menos 1 mg/día, tal como al menos 2 mg/día.
- 20 7. El compuesto para uso según la reivindicación 5 o 6, en el que la cantidad del compuesto no es superior a 25 mg/día, por ejemplo no más de 15 mg/día, tal como no más de 10 mg/día.
8. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la cantidad del compuesto es de 2 mg/día, 5 mg/día o 10 mg/día.
- 25 9. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el compuesto se administra una vez/día.
10. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el prurito colestásico está asociado con una enfermedad hepatobiliar, tal como una colestasis hepatocelular, una colestasis colangiocelular o una colestasis obstructiva.
- 30 11. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el prurito colestásico está asociado a una enfermedad colestásica intrahepática, como la colangitis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la colestasis intrahepática familiar progresiva o el síndrome de Alagille.
- 35 12. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el prurito colestásico está asociado con la colestasis intrahepática del embarazo.

40

45

50

55

60

65