



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2010126631/15, 28.11.2008**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.11.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

30.11.2007 US 60/991,517**31.07.2008 US 61/085,397**(43) Дата публикации заявки: **10.01.2012** Бюл. № 1(45) Опубликовано: **20.11.2013** Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о

поиске: **WO 2007075702 A2, 05.07.2007. US****2005245433 A1, 03.11.2005. US 2007172514 A1,****26.07.2007. US 2007078113 A1, 05.04.2007. US****4324743 A, 13.04.1982.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **30.06.2010**(86) Заявка РСТ:
US 2008/085064 (28.11.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/070781 (04.06.2009)

Адрес для переписки:

103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО**"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агуреву,****рег.№ 590**

(72) Автор(ы):

ДОХИЛ Ранджан (US),**ШНАЙДЕР Джерри (US)**

(73) Патентообладатель(и):

ТЕ РИДЖЕНТС ОФ ТЕ ЮНИВЕРСИТИ**ОФ КАЛИФОРНИЯ (US)****(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА (NASH) С
ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИСТЕАМИНОВЫХ ПРОДУКТОВ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к лечению жирового перерождения печени. Способ лечения пациента, страдающего жировым перерождением печени, включает введение терапевтически эффективного количества цистеамина или цистамина, или их фармацевтически приемлемой соли в составе композиции. Способ лечения пациента, страдающего заболеванием неалкогольное жировое перерождение печени (NAFLD) или

неалкогольным стеатогепатитом (NASH), включает введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей цистеамин или цистамин или его фармацевтически приемлемую соль. В обоих способах композицией может быть лекарственная форма, содержащая энтеросолюбильное покрытие с задерживаемым или регулируемым высвобождением, которая обеспечивает повышенную доставку цистеамина или

цистамина или их фармацевтически приемлемой соли в тонкую кишку. 2 н. и 22 з.п.

ф-лы, 3 пр., 7 ил.

RU 2 4 9 8 7 9 5 C 2

RU 2 4 9 8 7 9 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/095 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010126631/15, 28.11.2008**

(24) Effective date for property rights:
28.11.2008

Priority:

(30) Convention priority:
30.11.2007 US 60/991,517
31.07.2008 US 61/085,397

(43) Application published: **10.01.2012 Bull. 1**

(45) Date of publication: **20.11.2013 Bull. 32**

(85) Commencement of national phase: **30.06.2010**

(86) PCT application:
US 2008/085064 (28.11.2008)

(87) PCT publication:
WO 2009/070781 (04.06.2009)

Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu, reg.№ 590

(72) Inventor(s):
DOKhIL Randzhan (US),
ShNAJDER Dzherri (US)

(73) Proprietor(s):
TE RIDZhENTS OF TE JuNIVERSITI OF
KALIFORNIJa (US)

(54) **METHOD OF TREATING NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) WITH USING CYSTEAMINE PRODUCTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to treating fatty liver degeneration. The method of treating a patient suffering fatty liver degeneration involves administering a therapeutically effective amount of cysteamine or cystamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a part of a composition. The method of treating the patient suffering non-alcoholic fatty liver degeneration (NAFLD) or non-alcoholic steatohepatitis (HASH)

involves administering the therapeutically effective amount of the composition containing cysteamine or cystamine, or the pharmaceutically acceptable salt thereof. In both methods, the composition may be presented by a delayed or controlled release dosage form containing an enteric coating and providing the improved delivery of cysteamine or cystamine, or the pharmaceutically acceptable salt thereof.

EFFECT: improving the method of treating.
24 cl, 3 ex, 7 dwg

RU 2 498 795 C2

RU 2 498 795 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к веществам и способам для лечения жирового перерождения печени с применением цистеаминовых продуктов.

Уровень техники

5 Жировое перерождение (инфильтрация) печени (или стеатогепатит) часто связано с чрезмерным потреблением алкоголя или ожирением, но имеются также другие причины, такие как метаболические недостаточности, включающие в себя инсулинорезистентность и диабет. Жировое перерождение печени является
10 результатом аккумуляции триглицеридного жира в вакуолях клеток печени, приводящей к пониженной функции печени и возможно приводящей к циррозу или раку печени.

Неалкогольное жировое перерождение печени (NAFLD) представляет собой спектр
15 заболевания, имеющего место в отсутствие злоупотребления алкоголем.

Удовлетворительное лечение жирового перерождения печени, такого как NAFLD и NASH, в настоящее время является недоступным.

Раскрытие изобретения

Изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего жировым
20 перерождением печени, включающему введение терапевтически эффективного количества композиции цистеамина. В одном варианте осуществления жировое перерождение печени выбрано из группы, состоящей из неалкогольного жирового перерождения печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), жирового перерождения печени, являющегося результатом гепатита, жирового перерождения
25 печени, являющегося результатом ожирения, жирового перерождения печени, являющегося результатом диабета, жирового перерождения печени, являющегося результатом инсулинорезистентности, жирового перерождения печени, являющегося результатом гипертриглицеридемии, абеталипопротеинемии, гликогеноза, болезни Вебера-Крисчена, болезни Вольмана, острого жирового перерождения печени при
30 беременности и липо дистрофии. В другом варианте осуществления общая суточная доза композиции цистеамина составляет приблизительно 0,5-1,0 г/м². Еще в одном варианте осуществления цистеаминовую композицию вводят при частоте 4 или меньше раз в день (например, один, два или три раза в день). В одном варианте осуществления композицией является лекарственная форма с продолженным или регулируемым высвобождением, которая обеспечивает повышенную доставку цистеамина или производного цистеамина в тонкую кишку. Лекарственная форма с продолженным или регулируемым высвобождением может обеспечить C_{max}
40 цистеамина или производного цистеамина, или его биологически активного метаболита, которое, по меньшей мере, приблизительно на 35%, 50%, 75% или более выше, чем C_{max}, обеспечиваемое лекарственной формой с немедленным высвобождением, содержащей такое же количество цистеамина или производного цистеамина. Еще в одном варианте осуществления лекарственная форма с
45 продолженным или регулируемым высвобождением содержит энтеросолюбильное покрытие, которое высвобождает композицию цистеамина, когда композиция достигает тонкую кишку или участок желудочно-кишечного тракта субъекта, в котором рН больше, чем приблизительно 4,5. Например, покрытие может быть
50 выбрано из группы, состоящей из полимеризованного желатина, шеллака, сополимера метакриловой кислоты типа C NF, бутират-фталата целлюлозы, гидрофталата целлюлозы, пропионат-фталата целлюлозы, поливинилацетатфталата (PVAP), ацетат-фталата целлюлозы (CAP), ацетат-тримеллитата целлюлозы (CAT), фталата

гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС) и полимеров и сополимеров акриловой кислоты, обычно образованных из метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата и/или этилметакрилата с сополимерами эфиров акриловой и метакриловой кислоты. Композицию можно вводить перорально или парентерально. В другом варианте осуществления способ приводит к улучшению состояния при фиброзе печени по сравнению с состояниями перед введением композиции цистеамина. Еще в одном варианте осуществления способ приводит к снижению содержания жира печени, снижению заболеваемости циррозом или прогрессирующего развития цирроза или снижению заболеваемости гепатоклеточной карциномой. В одном варианте осуществления способ приводит к уменьшению уровней печеночной аминотрансферазы по сравнению с уровнями перед введением композиции цистеамина. В следующем варианте осуществления введение приводит к уменьшению уровней печеночной аминотрансферазы приблизительно на 10%-40% по сравнению с уровнями перед лечением. Еще в одном варианте осуществления введение приводит к уменьшению уровней аланин- или аспаратаминотрансферазы у подвергнутого лечению пациента приблизительно до 30%, 20% или 10% выше нормальных уровней ALT или до нормальных уровней ALT. Еще в одном варианте осуществления введение приводит к уменьшению уровней ферритина сыворотки по сравнению с уровнями перед лечением композицией цистеамина. Способы и композиции по изобретению могут включать в себя также введение второго агента в комбинации с композицией цистеамина для лечения жирового перерождения печени. Субъектом может быть взрослый человек, подросток или ребенок.

В одном аспекте описание относится к способу лечения пациента, страдающего жировой инфильтрацией печени, в том числе NAFLD или NASH, включающему введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей цистеаминовый продукт. Способы включают в себя также применение цистеаминового продукта при получении лекарственного средства для лечения жирового перерождения печени и применение цистеаминового продукта при получении лекарственного средства для введения в комбинации со вторым агентом для лечения жирового перерождения печени. Включено также применение второго агента для лечения жирового перерождения печени при получении лекарственного средства для введения в комбинации с цистеаминовым продуктом. Далее описание относится к наборам, содержащим цистеаминовый продукт для лечения жирового перерождения печени, необязательно со вторым агентом для лечения жирового перерождения печени, и инструкции для применения при лечении жирового перерождения печени. Термин "жировое перерождение печени" может включать в себя или исключать NASH.

Краткое описание фигур

На фигуре 1 показано влияние лечения цистеамином в дозе 0, 75 и 250 мг/кг/день, доставленного внутривенным путем, на уровни аспаратаминотрансферазы (AST) у животных, которым давали корм с высоким содержанием жира (HFD) в течение 8 дней. Показаны также уровни AST для контрольных животных, которых не кормили HFD. На графике показаны средние величины AST для образцов крови, отобранных при анализе в день -1 ("перед") и при анализе в день 8 (SD8).

На фигуре 2 показано влияние лечения цистеамином в дозе 0, 75 и 250 мг/кг/день,

доставленного внутривнутрибрюшинным путем, на уровни холестерина у животных, которых кормили HFD в течение 8 дней. Показаны также уровни холестерина для контрольных животных, которых не кормили HFD. На графике показаны средние величины холестерина для образцов крови, отобранных при анализе в день -1 ("перед") и при анализе в день 8 (SD8).

На фигуре 3 показано влияние лечения цистеамином в дозе 0, 75 и 250 мг/кг/день доставленного внутривнутрибрюшинным путем, на уровни липопротеид низкой плотности-холестерина (LDL-холестерин) у животных, которых кормили HFD в течение 8 дней.

Показаны также уровни LDL-холестерина для контрольных животных, которых не кормили HFD. На графике показаны средние величины LDL-холестерина для образцов крови, отобранных при анализе в день -1 ("перед") и при анализе в день 8 (SD8).

На фигуре 4 показано влияние лечения цистеамином в дозах 0, 75 и 250 мг/кг/день, доставленного внутривнутрибрюшинным путем, на уровни лактатдегидрогеназы (LDH) у животных, которых кормили HFD в течение 8 дней. Показаны также уровни LDH для контрольных животных, которых не кормили HFD. На графике показаны средние величины LDH для образцов крови, отобранных при анализе в день -1 ("перед") и при анализе в день 8 (SD8).

На фигуре 5 показано влияние лечения цистеамином в дозах 0, 25, 75 и 250 мг/кг/день, доставленного посредством питьевой воды, на уровни AST у животных, которых кормили HFD в течение 8 недель. Показаны также уровни AST для контрольных животных, которых не кормили HFD. На графике показаны средние величины AST \pm СКО (SEM) для образцов крови, отобранных при анализе в день -1 ("неделя 0") и в последний день указанной недели (недели 2, 4, 6 или 8).

На фигуре 6 показано влияние лечения цистеамином в дозах 0, 25, 75 и 250 мг/кг/день, доставленного посредством питьевой воды, на уровни LDH у животных, которых кормили HFD в течение 8 недель. Показаны также уровни LDH для контрольных животных, которых не кормили HFD. На графике показаны средние величины LDH \pm СКО (SEM) для образцов крови, отобранных при анализе в день -1 ("неделя 0") и в последний день указанной недели (недели 2, 4, 6 или 8).

На фигуре 7 показано влияние лечения цистеамином в дозах 0, 25, 75 и 250 мг/кг/день, доставленного посредством питьевой воды, на уровни липопротеид высокой плотности-холестерина (HDL-холестерина) у животных, которых кормили HFD в течение 8 недель. Показаны также уровни HDL-холестерина для контрольных животных, которых не кормили HFD. На графике показаны средние величины HDL-холестерина \pm СКО (SEM) для образцов крови, отобранных при анализе в день -1 ("неделя 0") и в последний день указанной недели (недели 2, 4, 6 или 8).

Осуществление изобретения

Применяемые в контексте и в прилагаемой формуле изобретения термины в единственном числе включают в себя и множественное число, если не подразумевается другое. Так, например, указание на "производное" включает в себя множество таких производных и указание на "субъект" включает в себя указание на один или нескольких субъектов и так далее.

Кроме того, применение слова "или" означает "и/или", если не указано иначе. Аналогично этому, термины "содержат", "содержит", "содержащий", "включают в себя", "включает в себя" и "включающий в себя" являются взаимозаменяемыми и не предполагается, что они являются ограничивающими.

Должно быть далее понятно, что когда в описаниях различных вариантов

осуществления применяют термин "содержащий", специалисту в данной области должно быть понятно, что в некоторых конкретных случаях вариант осуществления может быть альтернативно описан с применением термина "состоящий по существу из" или "состоящий из".

5 Если не указано иначе, все технические и научные термины, применяемые в контексте, имеют такое же значение, какое обычно знает специалист в области, к которой относится данное изобретение. Хотя способы и вещества, подобные или эквивалентные способам и веществам, описанным в контексте, можно применять на
10 практике описанных способов и композиций, в контексте описаны примерные способы, устройства и материалы.

Публикации, обсуждаемые выше и на всем протяжении текста, предложены только для описания публикаций до даты подачи настоящей заявки. Ничто в контексте не
15 должно быть истолковано, как допущение, что авторы изобретения не имеют право датировать такое описание задним числом благодаря предыдущему описанию.

Изобретение относится к новым терапиям, которые могут ослаблять симптомы, связанные с заболеванием жировое перерождение печени, у пациентов, страдающих таким заболеванием. Изобретение относится к композициям цистеамина, которые
20 обеспечивают эффективную терапию для пациентов, нуждающихся в лечении.

Следующие ссылки обеспечивают специалиста в данной области общим определением многих терминов, применяемых в данном описании: Singleton, et al.,
25 DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLEKULAR BIOLOGY (2d ed. 1994); THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (Walker ed., 1988); THE GLOSSARY OF GENETICS, 5TH ED., R. Rieger, et al. (eds.), Springer Verlag (1991); and Hale and Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGE (1991).

Цистеамин является предшественником глутатионового (GSH) предшественника белка и в настоящее время разрешен Департаментом по контролю за качеством
30 пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) для применения при лечении цистиноза, внутрилизосомного цистиноза. При цистинозе цистеамин действует посредством превращения цистина в цистеин и смешанный дисульфид цистеин-цистеамина, оба из которых затем способны покидать лизосому посредством транспортеров цистеина и лизина соответственно (Gahl et al., N Engl J
35 Med 2002; 347(2): 111-21). В цитозоле смешанный дисульфид может восстанавливаться реакцией его с глутатионом и высвобожденный цистеин может применяться для дальнейшего синтеза GSH. Синтез GSH из цистеина катализируется двумя ферментами, гамма-глутаминцистеинсинтетазой и GSH-синтетазой. Этот метаболический путь
40 имеет место почти во всех типах клеток, причем печень является основным производителем и экспортером GSH. Восстановленный смешанный дисульфид цистеин-цистеамина может также высвобождать цистеамин, который теоретически затем способен повторно входить в лизосому, связывать дополнительный цистин и повторять данный процесс (Dohil et al., J Pediatr 2006; 148 (6): 764-9). В последнем
45 исследовании тонкокишечное введение цистеамина детям с цистинозом приводило к повышенным уровням цистеамина в плазме, что затем вызывало пролонгированную эффективность в снижении уровней цистина лейкоцитов (Dohil et al., J Pediatr 2006; 148 (6): 764-9). Это может быть обусловлено "рециркуляцией" цистеамина, когда адекватные количества лекарственного средства достигали лизосомы. Если цистеамин
50 действует этим способом, то продуцирование GSH может быть также значительно увеличено.

Цистеамин является сильнодействующим средством, усиливающим секрецию

желудочной кислоты, которое применяли для индуцирования язвы двенадцатиперстной кишки у лабораторных животных; исследования на людях и животных показали, что индуцированная цистеамином гиперсекреция желудочной кислоты весьма вероятно опосредуется посредством гипергастринемии. В предыдущих исследованиях, проведенных на детях с цистинозом, которые страдали регулярными симптомами нарушения функции нижней части желудочно-кишечного тракта, было показано, что одна пероральная доза цистеамина (11-23 мг/кг) вызывает гипергастринемию и в 2-3 раза повышает гиперсекрецию желудочной кислоты и на 50% повышает уровни гастрин в сыворотке. Симптомами, которые наблюдаются у этих индивидуумов, включают в себя абдоминальную боль, изжогу, тошноту, рвоту и анорексию. В заявке на патент США №11/990869 и в WO 2007/089670, причем обе испрашивают приоритет предварительной заявки на патент США №60/762715, зарегистрированной 26 января 2006 (все из которых включены в контекст в качестве ссылки во всей их полноте) показано, что индуцированная цистеамином гипергастринемия возникает, частично, как локальное действие на желудочные, преимущественно антральные G-клетки у восприимчивых индивидуумов. Эти данные позволяют также предположить, что это является также системным действием высвобождения гастрин цистеамином. В зависимости от пути введения, уровни гастрин плазмы обычно достигают максимума после внутрижелудочной доставки за 30 минут, тогда как уровни цистеамина достигают максимума позже.

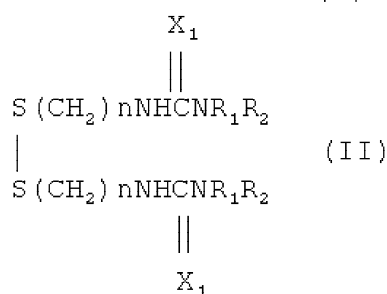
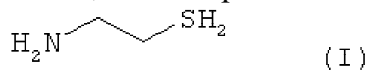
Субъектам с цистинозом требуется принимать перорально цистеамин (цистагон®) каждые 6 часов днем и ночью. При приеме регулярно цистеамин может истощать содержание внутриклеточного цистина вплоть до 90% (измеряемой в циркулирующих лейкоцитах), и было показано, что это снижает скорость прогрессирующего развития до почечной недостаточности/трансплантации и также устраняет необходимость тиреоидной заместительной терапии. Вследствие трудности приема цистагона® снижение требуемой дозировки ослабляет привязанность к лечебной схеме. В WO 2007/089670 показано, что доставка цистеамина к тонкой кишке уменьшает желудочный дистресс и образование язвы, увеличивает C_{max} и увеличивает AUC. Доставка цистеамина в тонкую кишку является полезной вследствие повышенных скоростей абсорбции из тонкой кишки и/или меньшего выведения цистеамина, подвергающегося печеночному первому проходу, при абсорбции на протяжении тонкой кишки. Снижение уровня цистина в лейкоцитах наблюдали в пределах часа лечения.

Изобретение относится к цистеаминовым продуктам, применимым при лечении заболеваний и нарушений жирового перерождения печени. Термин цистеаминовый продукт относится обычно к цистеамину, цистамину или его биологически активному метаболиту или комбинации цистеамина или цистамина и включает в себя соли, сложные эфиры, амиды, алкилированные производные, пролекарства, аналоги, фосфорилированные производные, сульфатированные производные цистеамина или цистамина или их другие формы, химически модифицированные такими способами, как введение метки (например, радионуклидами или различными ферментами) или ковалентное присоединение к полимеру, такое как пэгилирование (получение производного с полиэтиленгликолем).

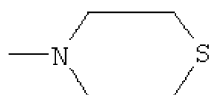
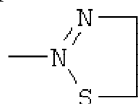
Цистеаминовый продукт включает в себя цистеамин, цистамин, биологически активные метаболиты, формы соединения, химически модифицированные такими способами, как этерификация, алкилирование (например, C1, C2 или C3), введение метки (например, радионуклидами или различными ферментами), ковалентное

присоединение к полимеру, такое как пэгилирование (получение производного с полиэтиленгликолем), или их смеси. В некоторых вариантах осуществления цистеаминовые продукты включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, гидроклоридные соли, битартратные соли, фосфорилированные производные и сульфатированные производные.

Примеры других цистеаминовых продуктов включают в себя 2-аминопропантиол-1, 1-аминопропантиол-2, N- и S-замещенный цистеамин, АЕТ, аминоклпроизводные, фосфоротиоат, амифостин (патент США 4816482). В одном варианте осуществления цистеаминовый продукт в частности включает в себя N-ацетилцистеин. В одном варианте осуществления цистеаминовые продукты включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, описанные ниже структуры:



где n равно 2 или 3, каждый из R₁ и R₂ представляет собой атом водорода или алкильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппой, амино-, алкиламино- или диалкиламиногруппой, или представляет собой циклоалкильную или арильную группу и X₁ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из =N-CN, =N-NO₂, =N-COR₃, =N-NR-COOR₃, =N-NR-CONH₂, =N-SO₂R₃, -CH-NO₂, -CH-SO₂R₃, =C(CN)₂, =C(CN)COOR₃ и =C(CN)CONH₂, где R₃ представляет собой алкильную или арильную группу. В другом аспекте цистеаминовый продукт может содержать цистеаминовый радикал, связанный с любым числом нетоксичных групп, указываемых ниже



где R₁ представляет собой атом водорода или алкильную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющую 1-10 атомов углерода.

Фармацевтически приемлемые соли цистеаминовых продуктов также включены в описание и содержат фармацевтически приемлемые анионы и/или катионы. Фармацевтически приемлемые катионы включают в себя, среди других катионов, катионы щелочных металлов (например, Li⁺, Na⁺, K⁺), катионы щелочноземельных металлов (например, Ca²⁺, Mg²⁺), нетоксичные катионы металлов и аммония (NH⁴⁺) и замещенного аммония (N(R')⁴⁺, где R' представляет собой водород, алкил или замещенный алкил, т.е. включающий в себя метил, этил или гидроксиэтил, конкретно, катионы триметиламмония, триэтиламмония и триэтаноламмония). Фармацевтически

приемлемые анионы включают в себя, среди других анионов, галогениды (например, Cl⁻, Br⁻), сульфат, ацетаты (например, ацетат, трифторацетат), аскорбаты, аспартаты, бензоаты, цитраты и лактат.

Цистеаминовые продукты можно покрыть энтеросолюбильной оболочкой.

5 Покрытое энтеросолюбильной оболочкой лекарственное средство или таблетка относится обычно к лекарственному средству или таблетке, которая покрыта веществом ("энтеросолюбильным покрытием"), которое остается интактным или по существу интактным, так что лекарственное средство или таблетка проходит через
10 желудок, но растворяется и высвобождает лекарственное средство в тонкой кишке.

Энтеросолюбильным покрытием может быть полимерный материал или материалы, которые помещают в оболочку сердцевину лекарственного средства (например, цистамин, цистеамин, цистагон®) или другой цистеаминовый продукт).
15 Обычно значительное или все количество образующего энтеросолюбильное покрытие материала растворяется до того, как лекарственное средство или терапевтически активный агент высвобождается из лекарственной формы, так чтобы достигалось задержанное растворение или доставка сердцевины лекарственного средства.

Подходящим рН-чувствительным полимером является полимер, который может
20 растворяться в кишечной окружающей среде при более высоком значении рН (рН больше, чем 4,5), таком как в тонкой кишке, и поэтому позволяет фармакологически активному веществу высвободиться в областях тонкой кишки, но не в верхней части желудочно-кишечного (GI) тракта, такой как желудок.

Цистеаминовый продукт может включать в себя также дополнительные
25 фармацевтически приемлемые носители или наполнители. Фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель относится обычно к материалам (веществам), которые являются подходящими для введения субъекту, где носитель или наполнитель не является биологически вредным, или иначе, не вызывает нежелательные действия.

30 Такие носители или наполнители обычно являются инертными ингредиентами лекарственного средства. Носитель или наполнитель обычно вводят субъекту вместе с активным ингредиентом без индуцирования любых нежелательных биологических действий или взаимодействия вредным образом с любым из других компонентов фармацевтической композиции, в которой он содержится.

35 Цистеаминовый продукт или другой активный ингредиент может содержать фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или другое производное. Например, соли, сложные эфиры или другие производные содержат биологически активные формы, имеющие аналогичное биологическое действие, сравнимое с
40 "родительским" соединением. Примерные соли включают в себя гидрохлоридную соль и бистартратные соли.

Активный ингредиент, фармацевтическая или другая композиция описания может
45 содержать стабилизирующий агент. Стабилизирующие агенты обычно относятся к соединениям, которые снижают скорость, с которой фармацевтический агент разрушается, особенно пероральный фармацевтический препарат, в условиях окружающей среды при хранении.

Применяемый в контексте термин "фармацевтически эффективное количество" или
50 "эффективное количество" относится к количеству соединения, достаточного для того, чтобы привести к уменьшения интенсивности симптомов, например, лечению, излечиванию, профилактике или улучшению соответствующего медицинского состояния, или повышению скорости лечения, излечивания, профилактики или улучшения таких состояний, обычно обеспечивающему статистически значимое

улучшение у подвергнутой лечению популяции пациентов. Что касается отдельного активного ингредиента, вводимого отдельно, термин терапевтически эффективная доза относится к дозе данного отдельного ингредиента. Что касается комбинации, терапевтически эффективная доза относится к общим количествам активных ингредиентов, которые приводят к терапевтическому действию, независимо от того, вводят ли их в комбинации, в том числе последовательно, или одновременно. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество цистеаминового продукта уменьшает интенсивность симптомов заболеваний, включающих в себя, но не ограничивающихся перечисленным, фиброз печени, избыточное содержание жира в печени, заболеваемость циррозом или прогрессирующее развитие цирроза, заболеваемость гепатоклеточной карциномой, повышенные уровни печеночной аминотрансферазы, такой как ALT и AST, повышенные уровни ферритина сыворотки, повышенные уровни гамма-глутамилтрансферазы (гамма-GT) и повышенные уровни инсулина, холестерина и триглицерида плазмы.

Неалкогольное жировое перерождение печени (NAFLD) представляет собой спектр заболевания, имеющего место в отсутствие злоупотребления алкоголем. Оно характеризуется наличием стеатоза (жир в печени) и может представлять собой печеночное проявление метаболического синдрома (включающего в себя ожирение, диабет и гипертриглицеридемию). NAFLD связано с инсунорезистентностью, оно вызывает заболевание печени у взрослых людей и детей и может в конце концов привести к циррозу (Skelly et al., *J Hepatol* 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., *Hepatology* 2002; 35(2); 373-9). Тяжесть NAFLD простирается от относительно доброкачественного обособленного преимущественно макровезикулярного стеатоза (т.е. неалкогольного жирового перерождения печени или NAFL) до неалкогольного стеатогепатита (NASH) (Angulo et al., *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S 186-90). NASH характеризуется гистологическим присутствием стеатоза, цитологическим вздутием, диффузным воспалением и периклеточным фиброзом (Contos et al., *Adv Anat Pathol* 2002; 37-51). Фиброз печени, являющийся результатом NASH, может прогрессировать до цирроза печени или печеночной недостаточности и в некоторых случаях может привести к гепатоклеточной карциноме.

Степень инсунорезистентности (и гиперинсулинемии) коррелирует с тяжестью NAFLD, причем является более выраженной у пациентов с NASH, чем с простым жировым перерождением печени (Sanyal et al, *Gastroenterology* 2001; 120(5); 1183-92). В результате этого имеет место опосредуемое инсулином подавление липолиза и уровни циркулирующих жирных кислот увеличиваются. Два фактора, связанные с NASH, включают в себя инсунорезистентность и увеличенную доставку свободных жирных кислот к печени. Инсулин блокирует митохондриальное окисление жирных кислот. Повышенное образование свободных жирных кислот для печеночной переэтерификации и окисления приводит к аккумуляции внутрпеченочного жира и повышает восприимчивость печени ко вторичным повреждениям.

Глутатион (гамма-глутамилцистеинилглицин; GSH) является основным эндогенным антиоксидантом и снижение его содержания оказывает влияние на развитие гепатоклеточного повреждения (Wu et al., *J Nutr* 2004; 134(3): 489-92). Одним таким повреждением является отравление ацетаминофеном, когда уровни восстановленного GSH становятся истощенными при попытке конъюгировать и инактивировать гепатотоксический метаболит лекарственного средства. После появления токсичной дозы ацетаминофена избыточный метаболит (N-ацетилбензохинонимин) ковалентно связывается с печеночными белками и

ферментами, что приводит к повреждению печени. (Wu et al., J Nutr 2004; 134(3); 489-92; Prescott et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23: 87-101). Оказывается, что повышенные уровни глутатиона поэтому оказывают некоторые защитные действия посредством уменьшения ROS. Сам глутатион не может легко входить в клетки, даже когда его дают в больших количествах. Однако, предшественники глутатиона действительно входят в клетки, и обнаружено, что некоторые предшественники GSH, такие как N-ацетилцистеин, является эффективным при лечении таких состояний, как вызванных токсичностью ацетаминофена, замедлением или предотвращением истощения уровня GSH (Prescott et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23: 87-101). Примеры предшественников GSH включают в себя цистеин, N-ацетилцистеин, метионин и другие серосодержащие соединения, такие как цистеамин (Prescott et al., J hit Med Res 1976; 4 (4 Supp): 112-7).

Цистеин является основным лимитирующим фактором для синтеза GSH, и такие факторы (например, инсулин и факторы роста), которые стимулируют поглощение цистеина клетками, что обычно приводит к повышенным уровням внутриклеточного GSH (Lyons et al., Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(10): 5071-6; Lu SC. Curr Top Cell Regul 2000; 36: 95-11).

N-Ацетилцистеин вводили пациентам с NASH. В сообщениях из Турции показано, что страдающие ожирением индивидуумы с NASH, подвергнутые лечению N-ацетилцистеином в течение 4-12 недель, обнаруживали улучшение в уровнях аминотрансферазы и гамма-GT, даже если не было указанного изменения в показателе массы тела субъекта (Pamuk et al., J Gastroenterol Hepatol 2003; 18(10): 1220-1).

Цистеамин ($\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$) способен легко пересечь мембраны клеток вследствие его малого размера. В настоящее время цистеамин является разрешенным PDA (Food and Drug Administration) только для лечения цистиноза, нарушения интрализосомный цистиноз. При цистинозе цистеамин действует посредством превращения цистина в цистеин и смешанный дисульфид цистеин-цистеамина, оба из которых затем способны покидать лизосому посредством транспортеров цистеина и лизина, соответственно (Gahl et al., N Engl J Med 2002; 347(2): 111-21). Было показано, что лечение цистеамином приводит к снижению уровней внутриклеточного цистина в циркулирующих лейкоцитах (Dohil et al., J Pediatr 2006; 148(6): 764-9).

Исследования на мышах и с участием людей показали, что цистеамин является эффективным при предотвращении индуцированного ацетаминофеном гепатоклеточного повреждения (Prescott et al., Lancet 1972; 2(7778): 652; Prescott et al., Br Med J 1978; 1(6116): 856-7; Mitchell et al., Clin Pharmacol Ther 1974; 16(4): 676-84). Описано, что цистамин и цистеин уменьшает некроз клеток печени, индуцированный несколькими гепатотоксинами (Toxicol Appl Pharmacol. 1979 Apr; 48(2): 221-8). Обнаружено, что цистамин уменьшает интенсивность симптомов фиброза печени, индуцированной тетрахлоридом углерода посредством ингибирования тканевой транслутаминазы (Qiu et al., World J Gastroenterol. 13: 4328-32, 2007).

Распространенность NAFLD у детей неизвестна, поскольку для подтверждения диагноза требуется гистологический анализ печени (Schwimmer et al., Pediatrics 2006; 118(4): 1388-93). Однако, оценки распространенности можно получить из данных детского ожирения с применением печеночной ультразвуковой эхографии и повышенных уровней трансаминазы сыворотки и сведений, что 85% детей с NAFLD страдают ожирением. Данные обзора национального обследования здоровья и питания показали трехкратное повышение в преобладании ожирения в детском и

юношеском возрасте на протяжении последних 35 лет; данные 2000 года позволяют предположить, что 14-16% детей возраста 6-19 лет страдают ожирением с $BMI > 95\%$ (Fishbein et al., *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36(1): 54-61), а также тот факт, что 85% детей с NAFLD страдают ожирением.

У пациентов с гистологически доказанным NAFLD уровни печеночных аминотрансфераз, особенно аланинаминотрансферазы (ALT), являются повышенными от верхнего предела нормального до 10-кратного такого уровня (Schwimmer et al., *J. Pediatr* 2003; 143(4): 500-5; Rashid et al., *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(1): 48-53).

Отношение ALT/AST (аспартатаминотрансфераза), которое >1 (диапазон 1,5-1,7), отличается от такого отношения алкогольного стеатогепатита, которое обычно <1 . Другие аномальные серологические тесты, которые могут быть аномально увеличенными при NASH, включают в себя уровень гамма-глутамилтрансферазы (гамма-GT) и уровни инсулина, холестерина и триглицерида в плазме при голодании.

Точный механизм, которым происходит развитие NAFLD в NASH остается неясным. Поскольку инсулинорезистентность связана как с NAFLD, так и NASH, постулируется, что для появления NASH требуются также другие дополнительные факторы. Этот постулат называют гипотезой "двух толчков" (Day CP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16(5): 663-78) и он включает в себя, во-первых, аккумуляцию жира в печени и, во-вторых, присутствие больших количеств свободных радикалов с повышенным окислительным стрессом. Макровезикулярный стеатоз представляет собой печеночную аккумуляцию триглицеридов и это, в свою очередь, является результатом дисбаланса между доставкой свободных жирных кислот к печени и утилизацией их печенью. Во время периодов поглощения пищи с повышенной калорийностью триглицериды будут накапливаться и действовать в качестве резервного источника энергии. Когда калории в пище являются недостаточными, сохраняемые триглицериды (в жире) подвергаются липолизу и жирные кислоты высвобождаются в кровоток и потребляются печенью. Окисление жирных кислот будет производить энергию для утилизации. Лечение NASH в настоящее время вращается вокруг уменьшения двух основных патогенетических факторов, а именно, аккумуляции жира в печени и избыточной аккумуляции свободных радикалов, вызывающих окислительный стресс. Аккумуляцию жира уменьшают снижением потребления жира, а также повышением расхода калорий. Одним терапевтическим подходом является стойко поддерживаемая и равномерная потеря массы. Хотя это точно не доказано, показано, что $>10\%$ потеря массы тела в некоторых случаях уменьшает аккумуляцию печеночного жира, нормализует уровни трансаминаз печени и улучшает состояние при печеночном воспалении и фиброзе (Ueno et al, *J. Hepatol* 1997; 27(1): 103-7; Vajro et al., *J Pediatr* 1994; 125(2): 239-41; Franzese et al., *Dig Dis Sci* 1997; 42(7): 1428-32).

В некоторых исследованиях показано также, что уменьшение окислительного стресса посредством лечения антиоксидантами является эффективным. Например, страдающих ожирением детей, у которых был стеатоз, лечили витамином E (400-1000 МЕ/день) в течение 4-10 месяцев (Lavine *J Pediatr* 2000; 136(6): 734-8). Несмотря на любое значительное изменение в BMI, средние уровни ALT уменьшались от 175 ± 106 МЕ/л до 40 ± 26 МЕ/л ($P < 0,01$) и средние уровни AST уменьшались от 104 ± 61 МЕ/л до 33 ± 11 МЕ/л ($P 0,002$). Уровни печеночных трансаминаз увеличивались у тех пациентов, которых выбрали для продолжения терапии витамином E. Изучение с участием взрослых людей и с применением витамина E в течение одного года показало аналогичное уменьшение уровней печеночных трансаминаз, а также уровней

маркеров фиброза TGF β (Hasegawa et al., Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(10): 1667-72).

Стеатоз может также развиваться в стеатогепатит посредством окислительного стресса посредством реакционноспособного кислородного соединения (ROS) и пониженной антиокислительной защиты (Sanyal et al., Gastroenterology 2001; 120(5): 1183-92). ROS может образовываться в печени посредством нескольких метаболических путей, включающих в себя митохондрии, пероксисомы, цитохром P450, NADPH-оксидазу и липооксигеназу (Sanyal et al., Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005; 2(1): 46-53). Было показано, что инсулинорезистентность и

гиперинсулинизм повышали печеночный окислительный стресс и липидное перокисление посредством повышенной активности печеночной CYP2E1 (Robertson et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 281(5): G1 135-9; Leclercq et al., J Clin Invest 2000; 105(8): 1067-75).

В настоящее время большая часть того, что известно о патогенезе NAFLD, появляется из исследований животных. Существует ряд мышиных моделей, которые проявляют стеатоз/стеатогепатит и включают в себя генетически измененную модель с дефицитом лептина (ob/ob) или с лептинорезистентностью (db/db) и модель с кормовым дефицитом метионина/холина MCD). Проводили исследования, сравнивающие самцов и самок крыс различных штаммов (Wistar, Sprague-Dawley, Long-Evans) со штаммом мыши (C57BL/6) в качестве моделей для NASH. Этим животным кормили в течение 4 недель кормом MCD; хотя увеличение уровня ALT и стеатоз были более заметны у крысы Wistar, общие гистологические изменения в печени мышей были более постоянными с изменениями вследствие NASH. Позднее применение суперпитательных кормов для животных приводило к модели NAFLD, которая физиологически более походила на фенотип человека. Медицинскими состояниями, чаще всего связанными с NAFLD, являются ожирение, диабет типа II и дислипидемия. Эти состояния можно индуцировать кормлением мышей и крыс кормами с высоким содержанием жира или сахарозы. У крыс, которых кормили кормом, обогащенным >70% жира, в течение 3 недель, развивался пандольковый стеатоз, очаговое воспаление, повышенный окислительный стресс и повышенные концентрации инсулина плазмы, предполагающие инсулинорезистентность. NASH у мышей индуцировали посредством внутрижелудочного перекармливания. Мышей кормили избытком до 85% их обычного потребления корма в течение 9 недель. Мыши стали страдать ожирением с 71% увеличением конечной массы тела; они проявляли увеличение белой жировой ткани, гипергликемию, гиперинсулинемию, гиперлептинемия, непереносимость глюкозы и инсулинорезистентность. У 46% этих мышей появлялись повышенные уровни ALT (121 \pm 27 по сравнению с 13 \pm 1 Е/л), а также гистологические признаки, указывающие на NASH. Печени перекармливаемых мышей были приблизительно в два раза больше предполагаемых, имели бежевый цвет с микроскопическим доказательством присутствия липидных капелек, цитоплазмических вакуолей и кластеров воспаления.

Мышиные модели NASH создавали посредством специальных кормов (с дефицитом метионинхолина, MCD) или внутрижелудочным перекармливанием. У этих мышей развивались серологические и гистологические признаки NASH. Мыши с NASH являются применимыми при скрининге и измерении действий цистеамина на связанные с NASH заболевания и нарушения. Например, влияние лечения можно измерить разделением мышей с NASH на контрольную группу, в которой животные будут продолжать получать только корм MCD, и три другие группы обработки, в которых мыши будут получать корм MCD, а также антиокислительную терапию. Три группы

обработки будут получать 50 мг/кг/день, 100 мг/кг/день цистеамина и sAME.

Цистеамин является маленькой молекулой ($\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$), которая способна легко пересечь мембраны клеток. Цистеамин является сильнодействующим средством, усиливающим секрецию желудочной кислоты, которое применяли для индуцирования язвы двенадцатиперстной кишки у лабораторных животных; исследования на людях и животных показали, что индуцированная цистеамином гиперсекреция желудочной кислоты весьма вероятно опосредуется гипергастринемией.

Кроме того, содержащие сульфгидрил (SH) соединения, такие как цистеамин, цистамин и глутатион, находятся среди наиболее важных и активных внутриклеточных антиоксидантов. Цистеамин защищает животных от синдромов облучения костного мозга и желудка желудочно-кишечного тракта. Важность SH-соединений дополнительно подтверждается изучением митотических клеток. Эти клетки являются наиболее восприимчивыми к радиационному повреждению в смысле репродуктивной гибели клеток, и отмечено, что они имеют самый низкий уровень SH-соединений. Наоборот, S-фазные клетки, которые являются наиболее резистентными к радиационному повреждению при применении такого же критерия, обнаруживают самые высокие уровни собственных SH-соединений. Кроме того, когда митотические клетки обрабатывают цистеамином, они становятся очень резистентными к радиации. Было также отмечено, что цистеамин может непосредственно защищать клетки от индуцированных мутаций. Считается, что защита является результатом утилизации свободных радикалов либо непосредственно, либо посредством высвобождения белок-связывающего GSH. Фермент, который выделяет цистеамин из коэнзима А, обнаружен в птичьей печени и почке свиньи. Недавно проведены исследования, демонстрирующие защитное действие цистеамина от гепатотоксических агентов ацетаминофена, бромбензола и фаллоидина.

Обнаружено, что цистеамин помимо его роли в качестве радиозащитного средства, ослабляет треморы и пролонгирует жизнь мышей с мутацией гена, вызывающей болезнь Хантингтона (HD). Такое лекарственное средство может действовать посредством повышения активности белков, которые защищают нервные клетки или нейроны от дегенерации. Цистеамин, по-видимому, инактивирует фермент, названный трансклутаминазой, и таким образом вызывает уменьшению белка Хантингтона (Nature Medicine 8, 143-149, 2002). Кроме того, обнаружено, что цистамин увеличивает уровни некоторых нейрозащитных белков. Однако, вследствие современных способов и препарата для доставки цистамина, разрушения и слабого поглощения его требуется избыточное дозирование цистеамина.

В настоящее время цистеамин разрешен FDA только для лечения цистиноза. Пациентам с цистинозом обычно требуется принимать цистеамин каждые 6 часов. В идеальном случае препарат с эффективным регулируемым высвобождением цистеамина при возможном введении дважды в день может улучшить качество жизни этих пациентов.

Изобретение не ограничивается конкретной солью или сложным эфиром или производным цистеамина или цистамина; композиции по изобретению может содержать любое соединение из цистеамина или цистамина, производного цистеамина или цистамина или комбинацию цистеамина или цистеаминов. Активный агент в композиции, т.е. цистеамин или цистамин, можно вводить в форме фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, пролекарства или аналога или в виде их комбинации. Соли, сложные эфиры, амиды, пролекарства и аналоги активных агентов можно получить с применением стандартных способов, известных специалистам в

области синтетической органической химии, они описаны, например, J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992). Например основно-аддитивные соли получают из нейтрального лекарственного средства с применением общепринятых способов, включающих в себя реакцию одной или нескольких свободных гидроксильных групп активного агента с подходящим основанием. Обычно нейтральную форму лекарственного средства растворяют в полярном органическом растворителе, таком как метанол или этанол, и к нему добавляют основание. Образовавшуюся соль либо осаждают, либо ее можно выделить из раствора добавлением менее полярного растворителя. Подходящие основания для образования основно-аддитивных солей включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, неорганические основания, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, гидроксид кальция, триметиламин или тому подобное. Получение сложных эфиров включает в себя функционализацию гидроксильных групп, которые могут присутствовать в молекулярной структуре лекарственного средства. Сложными эфирами обычно являются ацилзамещенные производные свободных спиртовых групп, т.е. части, которые образованы из карбоновых кислот формулы R-COОН, где R представляет собой алкил, обычно низший алкил. Сложные эфиры, при желании, можно снова превратить в свободные кислоты с применением общепринятых методик гидрогенолиза или гидролиза. Получение амидов и пролекарств можно проводить аналогичным образом. Другие производные и аналоги активных агентов можно получить с применением стандартных методик, известных специалисту в области синтетической органической химии, или можно узнать обращением к подходящей литературе.

Способы изготовления композиций в этом описании далее обеспечивают получение композиции с энтеросолюбильным покрытием, которые позволяют вводить дозы не так часто (2X/день по сравнению с 4X/день), позволяют пациенту точно соблюдать терапевтические рекомендации и обладают меньшими желудочно-кишечными побочными действиями (такими как боль, изжога, продуцирование кислоты, рвота) и другими побочными действиями (например, пациенты имеют запах, похожий на запах гнилых яиц - особенно такая проблема появляется, когда пациент достигает половой зрелости). Описание относится к имеющим энтеросолюбильное покрытие композициям цистеамина (сульфгидрил/цистагон®) и композициям цистамина.

Изобретение относится к способам лечения перерождения печени жирными кислотами, в том числе, но без ограничения перечисленным, неалкогольного перерождения печени жирными кислотами (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), жирового перерождения печени, являющегося результатом гепатита, жирового перерождения печени, являющегося результатом ожирения, жирового перерождения печени, являющегося результатом диабета, жирового перерождения печени, являющегося результатом инсулинорезистентности, жирового перерождения печени, являющегося результатом гипертриглицеридемии, абеталипопротеинемия, гликогенозы, болезнь Вебера-Крисчена, болезнь Вольмана, острое жировое перерождение печени при беременности и липодистрофия.

Эффективность описанного в контексте способа или композиции можно оценить, например, измерением концентраций цистина лейкоцитов. Дополнительные оценки эффективности способов описания включают в себя измерение ослабления симптомов, связанных с жировым перерождением печени, включающим в себя, но не ограничивающимся перечисленным, фиброз печени, содержание жира в печени,

появление или прогрессирующее развитие цирроза, появление гепатоклеточной карциномы, повышенные уровни печеночной аминотрансферазы, повышенные уровни аланинаминотрансферазы (ALT), повышенные уровни аспартатаминотрансферазы (AST) и повышенные уровни ферритина сыворотки.

5 Выбор дозы и терапии может сделать врач-специалист в зависимости от, например, тяжести жирового перерождения печени и/или концентрации цистина. Например, лечение жирового перерождения печени может привести к уменьшению уровней печеночной трансаминазы приблизительно на 10%-40% по сравнению с уровнем перед
10 лечением. В родственном варианте осуществления лечение приводит к снижению уровней аланинаминотрансферазы у подвергнутого лечению пациента приблизительно до уровней на 30%, 20% или 10% выше нормальных уровней ALT или до нормальных уровней ALT (≥ 40 МЕ/л). В другом варианте осуществления
15 обработка цистеаминовым продуктом приводит к снижению уровней аспартатаминотрансферазы у пациента приблизительно до уровней на 30%, 20% или 10% выше нормальных уровней AST или обратно к нормальным уровням AST.

В одном варианте осуществления описание относится к способам лечения NAFL с применением цистеаминовых продуктов посредством уменьшения окислительного
20 стресса, вызванного реакционноспособным кислородным соединением (ROS) при стеатогепатите. Это можно достичь с применением цистеамина посредством его непосредственной или опосредованной способности повышать уровни глутатиона в печени. Глутатион обладает защитным действием от окислительного повреждения, но
25 сам не может легко входить в клетки, даже когда его дают в больших количествах при лечении. Однако, предшественники глутатиона действительно входят в клетки, такие предшественники включают в себя цистеин, N-ацетилцистеин, S-аденозилметионин (SAMe) и другие серасодержащие соединения, такие как цистеамин.

Композиции по изобретению можно применять в комбинации со вторым агентом
30 или другими терапиями, применимыми для лечения NAFLD или NASH или других нарушений типа перерождения печени жирными кислотами. Например, композицию цистеаминового продукта можно вводить с такими лекарственными средствами, как глитазоны/тиазолидиндионы, которые применяют для лечения
инсулинорезистентности, в том числе мезилат (троглитазон (резулин®)), розиглитазон
35 (авандиа®), пиоглитазон (актоз®), а также другие агенты, включающие в себя, но не ограничивающиеся перечисленным, метформин, сульфонилмочевины, ингибиторы альфа-глюкозидазы, меглитинины, витамин E, тетрагидролипостатин (ксеникал™), белок чертополоха морского (силифос®) и противовирусные агенты.

40 В сочетании со способами и композициями данного изобретения для лечения заболеваний и нарушений, которые приписывают NAFLD или NASH или являются результатом NAFLD или NASH, можно применять другие терапии, которые уменьшают побочные действия цистеаминовых продуктов. Например, потеря
мочевого фосфора влечет за собой появление рахита, и может быть необходимо
45 проводить пополнение фосфора. Карнитин теряется в моче и уровни его в крови становятся низкими. Карнитин позволяет мышцам применять жир для обеспечения энергии. Иногда необходимо пополнение гормонов. Иногда щитовидная железа не может достаточно продуцировать тироидные гормоны. Поэтому дают тироксин
50 (капли или таблетки). Иногда необходимо лечение инсулином, если появляется диабет, когда поджелудочная железа не продуцирует достаточно инсулин. Такие лечения становятся исключительно необходимыми для детей, которых лечат цистеаминовым продуктом, поскольку лечение блокирует щитовидную железу и поджелудочную

железу. Некоторым мальчикам-подросткам требуется лечение тестостероном, если их половая зрелость запаздывает. Терапия гормоном роста может быть показана, если рост является недостаточным, несмотря на хороший баланс гидроэлектролитов. Соответственно этому, такие терапии можно комбинировать с композициями цистеаминового продукта и способами описания. Дополнительные терапии, включающие в себя применение омепразола (прилозека®), могут уменьшить побочные симптомы, поражающие пищеварительный тракт.

Изобретение относится к цистеаминовым продуктам, применимым при лечении заболеваний и нарушений жировые перерождение печени. Для введения цистеаминовых продуктов описания человеку или испытываемым животным цистеаминовые продукты предпочтительно изготавливают в составе композиции, содержащей один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Как указано выше, фармацевтически или фармакологически приемлемые носители или наполнители относятся к молекулярным соединениям и композициям, которые не вызывают аллергические или другие вредные реакции при введении с применением путей, хорошо известных в данной области, как описано ниже, или разрешены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США или аналогичным регулирующим иностранным органом власти в качестве приемлемой добавки к перорально или парентерально вводимым фармацевтическим препаратам. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя любые и все клинически применимые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и антигрибковые агенты, изотонические и задерживающие абсорбцию агенты и тому подобное.

Фармацевтические носители включают в себя фармацевтически приемлемые соли, особенно когда в соединении присутствует основная или кислотная группа. Например, когда присутствует кислотный заместитель, такой как -COOH, для введения предполагается применять соли аммония, натрия, калия, кальция и тому подобное. Кроме того, когда присутствует кислотная группа, фармацевтически приемлемые эфиры соединения (например, метиловый, трет-бутиловый, пивалоилоксиметиловый, сукциниловый и тому подобное) рассматриваются в качестве предпочтительных форм соединений, причем такие эфиры являются известными в данной области для модификации характеристик растворимости и/или гидролиза при применении в составе препаратов пролекарств со стойко поддерживаемым высвобождением.

Когда присутствует основная группа (такая как амино или основной гетероарильный радикал, такой как пиридил), то соль с кислотой, такая как гидрохлорид, гидробромид, ацетат, малеат, паноат, фосфат, метансульфонат, п-толуолсульфонат и тому подобное, рассматривается в качестве формы для введения.

Кроме того, соединения могут образовывать сольваты с водой или обычными органическими растворителями. Такие сольваты рассматриваются как подходящие.

Композиции цистеаминового продукта можно вводить перорально, парентерально, трансокулярно, интраназально, чрескожно, через слизистую оболочку, ингаляцией спрея, вагинально, ректально или внутривенной инъекцией. Термин парентеральный, применяемый в контексте, включает в себя способы подкожных инъекций, внутривенной, внутримышечной, внутриполостной инъекции или инфузии. Введение внутривенной, внутрикожной, внутримышечной, внутримаммарной, внутрибрюшинной, подоболочечной, ретробульбарной, внутрилегочной инъекцией и/или хирургической имплантацией в определенном месте рассматривается как подходящее. Композиции для введения любым из вышеуказанных способов обычно

по существу не содержат пирогены, а также другие примеси, которые могут быть вредными для реципиента. Кроме того, композиции для введения парентерально, являются стерильными.

5 Фармацевтические композиции по изобретению, содержащие цистеаминовый продукт в качестве активного ингредиента, могут содержать фармацевтически приемлемые носители или добавки, в зависимости от пути введения. Примеры таких носителей или добавок включают в себя воду, фармацевтически приемлемый органический растворитель, коллаген, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, 10 карбоксивиниловый полимер, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилат натрия, альгинат натрия, водорастворимый декстран, натриевую соль карбоксиметилкрахмала, пектин, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ксантановую камедь, аравийскую камедь, казеин, желатин, агар, диглицерин, глицерин, 15 пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, вазелин, парафин, стеариловый спирт, стеариновую кислоту, сывороточный альбумин человека (HSA), маннит, сорбит, лактозу, фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество и тому подобное. Применяемые добавки выбраны, но без ограничения указанным, из перечисленных выше или их комбинаций, если требуется, в зависимости от 20 лекарственной формы описания.

Форма препарата фармацевтической композиции может варьировать согласно выбранному пути введения (например, раствор, эмульсия). Подходящую композицию, содержащую вводимый цистеаминовый продукт, можно получить в физиологически приемлемой наполнителе или носителе. Для растворов или эмульсий подходящие 25 носители включают в себя, например, водные или спиртово-водные растворы, эмульсии или суспензии, включающие в себя солевой раствор и забуференные среды. Парентеральные наполнители могут включать в себя раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, содержащий лактат раствор Рингера или нелетучие масла. Внутривенные наполнители могут включать в себя различные 30 добавки, консерванты или жидкие, питательные или электролитные наполнители.

Различные водные носители, например, вода, забуференная вода, 0,4% солевой раствор, 0,3% раствор глицин или водные суспензии, могут содержать активное соединение в смеси с эксципиентами, подходящими для изготовления водных 35 суспензий. Такими эксципиентами являются суспендирующие агенты, например, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующими или смачивающими агентами могут быть существующий в природе фосфатид, например, лецитин, или 40 продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и 45 гексита, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, моноолеат полиэтиленсорбитана.

Водные суспензии могут содержать также один или несколько консервантов, 50 например, этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, один или несколько окрашивающих агентов, один или несколько корригентов и один или несколько подслащивающих агентов, таких как сахароза или сахарин.

В некоторых вариантах осуществления цистеаминовый продукт данного

изобретения можно лиофилизировать для хранения и пересоздать в подходящем носителе перед применением. Можно применять любые подходящие методики лиофилизации и пересоздания. Специалисту в данной области понятно, что лиофилизация и пересоздание может привести к различным уровням потери активности и что уровни активности для компенсации потери можно регулировать.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии добавлением воды, обеспечивают получение активного соединения в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или несколькими консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются такие агенты, уже указанные выше. Могут присутствовать также дополнительные эксципиенты, например, подслащивающие агенты, корригенты и окрашивающие агенты.

В одном варианте осуществления изобретение относится к применению композиции цистеаминового продукта с энтеросолюбильным покрытием. Энтеросолюбильные покрытия пролонгируют высвобождение до тех пор, пока цистеаминовый продукт не достигнет кишечника, обычно тонкой кишки. Вследствие энтеросолюбильных покрытий доставка к тонкой кишке повышается, в результате чего повышается поглощение активного ингредиента при уменьшении желудочных побочных действий.

В некоторых вариантах осуществления вещество для покрытия выбрано так, чтобы терапевтически активный агент высвобождался, когда лекарственная форма достигает тонкой кишки или области, в которой pH больше, чем 4,5. Покрытием может быть pH-чувствительное вещество, которое остается интактным при более низком значении pH окружающей среды желудка, но которое дезинтегрируется или растворяется при pH, обычно обнаруживаемом в тонкой кишке пациента. Например, вещество энтеросолюбильного покрытия начинает растворяться в водном растворе при pH между приблизительно 4,5 и приблизительно 5,5. Например, pH-чувствительные вещества не будут подвергаться значительному растворению до тех пор, пока лекарственная форма не выйдет из желудка. pH тонкой кишки постепенно повышается от приблизительно 4,5 до приблизительно 6,5 в двенадцатиперстной кишке до приблизительно 7,2 в дистальных частях тонкой кишки. Чтобы обеспечить предполагаемое растворение, соответствующее времени прохождения через тонкую кишку приблизительно 3 часа (например, 2-3 часа), и сделать возможным воспроизводимое высвобождение в ней, покрытие должно начать растворяться при диапазоне pH в тонкой кишке. Поэтому количество энтеросолюбильного полимерного покрытия должно быть достаточно для растворения по существу в течение приблизительно трех часов времени прохождения в пределах тонкой кишки, таких как проксимальная и средняя части кишки.

Энтеросолюбильные покрытия применяли в течение многих лет для задержки высвобождения лекарственного средства из перорально принимаемых внутрь лекарственных форм. В зависимости от состава и/или толщины энтеросолюбильные покрытия являются резистентными к желудочной кислоте в течение требуемых периодов времени перед тем, как они начинают дезинтегрироваться и позволяют высвободиться лекарственному средству в нижней части желудка или верхней части тонкой кишки. Примеры некоторых энтеросолюбильных покрытий описаны в патенте США №5225202, который включен полностью в контекст в качестве ссылки. Как указано в патенте США №5225202, некоторыми примерами ранее применяемых покрытий, являются пчелиный воск и глицерилмоностеарат; пчелиный воск, шеллак и целлюлоза и цетиловый спирт, смола мастикового дерева и шеллак, а также шеллак и

стеариновая кислота (патент США №2809918); поливинилацетат и этилцеллюлоза (патент США №3835221) и нейтральный сополимер эфиров полиметакриловой кислоты (эйдрагит L30D) (F.W. Goodhart et al., Pharm. Tech., pp 64-71, April 1984); сополимеры метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты (эйдрагиты) или нейтральный сополимер эфиров полиметакриловой кислоты, содержащий стеараты металлов (Mehta et al., патенты США №№4728512 и 4794001). Такие покрытия содержат смеси жиров и жирных кислот, шеллак и производные шеллака и кислые фталаты целлюлозы, например, кислые фталаты целлюлозы, содержащие свободные карбоксилы. См. публикацию Remington на стр.1590 и Zeitova et al. (патент США №4432966) для описаний подходящих композиций энтеросолюбильных покрытий. Согласно этому, повышенная адсорбция в тонкой кишке вследствие энтеросолюбильных покрытий композиций цистеаминовых продуктов может привести к повышенной эффективности.

Энтеросолюбильное покрытие обычно содержит полимерный материал, который предотвращает высвобождение цистеаминового продукта в окружающей среде желудка с низким значением рН, но который ионизируется при незначительно более высоком значении рН, обычно рН 4 или 5, и таким образом значительно растворяется в тонких кишках с постепенным высвобождением в них активного агента. Согласно этому, среди материалов для наиболее эффективных энтеросолюбильных покрытий имеются полиакриловые кислоты, имеющие рКа в диапазоне приблизительно 3-5. Подходящие материалы для энтеросолюбильных покрытий включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, полимеризованный желатин, шеллак, сополимер метакриловой кислоты типа C NF, бутират-фталат целлюлозы, гидрофталат целлюлозы, пропионат-фталат целлюлозы, поливинилацетатфталата (PVAP), ацетат-фталат целлюлозы (CAP), ацетат-тримеллитат целлюлозы (CAT), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза (СМЕС), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС) и полимеры и сополимеры акриловой кислоты, обычно образованные из метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата и/или этилметакрилата с сополимерами эфиров акриловой и метакриловой кислоты (эйдрагит NE, эйдрагит RL, эйдрагит RS). Например, энтеросолюбильное покрытие может содержать эйдрагит L30D, триэтилцитрат и гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), где покрытие составляет 10-13% конечного продукта.

В одном варианте осуществления композицию цистеаминового продукта вводят в форме таблетки. Таблетки изготавливают сначала образованием на цистеаминовом продукте энтеросолюбильного покрытия. Способом образованием таблеток контекста является непосредственное прессование порошков, содержащих покрытый энтеросолюбильной оболочкой цистеаминовый продукт, необязательно в комбинации с разбавителями, связывающими веществами, смазывающими веществами, дезинтегрирующими средствами, красящими веществами, стабилизаторами или тому подобное. В качестве альтернативы прямому прессованию прессованные таблетки можно получить с применением способов мокрой грануляции или сухой грануляции. Таблетки могут быть также формованными, а не прессованными, и получают их из увлажненного вещества, содержащего подходящее водорастворимое смазывающее вещество.

В некоторых вариантах осуществления композицией цистеаминового продукта является лекарственная форма с задержанным или регулируемым высвобождением,

которая обеспечивает C_{max} цистеаминового продукта, которое по меньшей мере приблизительно на 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 100% больше, чем C_{max} , обеспеченная лекарственной формой с немедленным высвобождением, содержащей такое же количество цистеаминового продукта. В некоторых вариантах осуществления C_{max} до приблизительно на 75%, 100%, 125% или 150% больше, чем C_{max} лекарственной формы с немедленным высвобождением. C_{max} относится к максимальной дозе цистеаминового продукта в крови после приема дозы и является индикатором того, что лекарственное средство абсорбируется системно.

В некоторых вариантах осуществления AUG лекарственной формы с задержанным или регулируемым высвобождением также увеличивается по меньшей мере приблизительно на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% или до приблизительно 50%, 60%, 75% или 100% относительно лекарственной формы с немедленным высвобождением. AUG или "площадь под кривой" относится к кинетической кривой, полученной, когда концентрацию лекарственного средства в зависимости от времени измеряют после введения дозы лекарственного средства.

Получение форм фармацевтических композиций с задержанным (продолженным), регулируемым или стойко поддерживаемым/продолженным высвобождением и с требуемыми фармакокинетическими характеристиками известно в данной области и его можно выполнять различными способами. Например, пероральные системы с регулируемой доставкой включают в себя регулируемое растворением высвобождение (например, регулирование растворения капсулированием или регулирование растворения матрицей), регулируемое диффузией высвобождение (устройства с резервуаром или устройства с матрицей), ионообменные смолы, осмотически регулируемое высвобождение или гастрозадерживающие системы. Регулируемое растворением высвобождение можно достичь, например, замедлением скорости растворения лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте, включением лекарственного средства в растворимый полимер и покрытием частиц или гранул лекарственного средства полимерными материалами различной толщины. Регулируемое диффузией высвобождение можно достичь, например, регулированием диффузии через полимерную мембрану или полимерную матрицу. Осмотически регулируемое высвобождение можно достичь, например, регулированием втекания растворителя через полупроницаемую мембрану, растворитель, в свою очередь, переносит лекарственное средство наружу через просверленные лазером отверстия. Разность осмотического и гидростатического давлений на любой стороне мембраны регулирует перенос жидкости. Пролонгированное сохранение в желудке можно достичь, например, изменением плотности препаратов, биоадгезией к выстилке желудка или увеличением времени плавления в желудке. Дополнительные подробности см. в публикации Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Wise, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, NY (2002), включенной в контекст в качестве ссылки во всей ее полноте, например, Chapter 22 ("An Overview of Controlled Release Systems").

Концентрацию цистеаминового продукта в этих препаратах можно широко варьировать, например, от менее, чем приблизительно 0,5 масс.%, обычно от приблизительно 1 масс.% или по меньшей мере от 1 масс.% до 15 или 20 масс.%, и ее в основном выбирают на основе объемов жидкости, характеристик изготовления, вязкостей и т.д. согласно конкретному выбранному способу введения. Существующие способы получения вводимых композиций известны или очевидны специалисту в данной области и описаны более подробно, например, в Remington's Pharmaceutical

Science, 15th ed.. Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980).

Цистеаминовый продукт присутствует в композиции в терапевтически эффективном количестве; композиция обычно бывает в виде дозированной лекарственной формы. Количество вводимого цистеаминового продукта может, конечно, зависеть от
5 возраста, массы тела и общего состояния субъекта, тяжести подвергаемого лечения состояния и оценки прописывающего лекарственное средство врача. Подходящие терапевтические количества будут известны специалисту в данной области и/или описаны в текстах соответствующих ссылок и литературе. Современные дозы
10 препарата без энтеросолюбильного покрытия составляют приблизительно $1,35 \text{ г/м}^2$ площади поверхности тела и их вводят 4-5 раз в день. В одном аспекте, дозу вводят либо один раз в день, либо много раз в день. Цистеаминовый продукт можно вводить один, два или три или четыре или пять раз в день. В некоторых вариантах
15 осуществления эффективная доза цистеаминового продукта может быть в диапазоне от 0,01 мг до 1000 мг на кг (мг/кг) массы тела в день. Кроме того, эффективной дозой может быть 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг, 200 мг/кг, и ее можно увеличивать
20 инкрементами по 25 мг/кг вплоть до 1000 мг/кг, или доза может быть между любыми двумя вышеуказанными величинами. В некоторых вариантах осуществления Цистеаминовый продукт вводят при общей суточной дозе от приблизительно $0,25 \text{ г/м}^2$ до $4,0 \text{ г/м}^2$ площади поверхности тела, например, по меньшей мере,
25 приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,7, 1,8, 1,9 или 2 г/м^2 или вплоть до приблизительно 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,2, 2,5, 2,7, 3,0 или $3,5 \text{ г/м}^2$. В некоторых вариантах осуществления Цистеаминовый продукт можно вводить при общей суточной дозе приблизительно $1-1,5 \text{ г/м}^2$ площади
30 поверхности тела или $0,5-1 \text{ г/м}^2$ площади поверхности тела, или приблизительно $0,7-0,8 \text{ г/м}^2$ площади поверхности тела, или приблизительно $1,35 \text{ г/м}^2$ площади поверхности тела. Молекулярная масса солей или сложных эфиров одного и того же активного ингредиента может варьировать в зависимости от типа и массы остатка соли или
35 сложного эфира. Для введения лекарственной формы, например, таблетки или капсулы, или другой пероральной лекарственной формы, содержащей цистеаминовый продукт, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, применяют лекарственную форму с общей массой в диапазоне приблизительно от 100 мг до 1000 мг. Лекарственную форму перорально вводят пациенту, страдающему заболеванием жировое
40 перерождение печени, включающим в себя, но не ограничивающимся указанным, NAFLD и NASH, для которого может быть показан цистеаминовый продукт. Введение можно продолжать в течение, по меньшей мере, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 1 года, 2 года или более.

Композиции, применимые для введения, можно изготовить с усилителями
45 поглощения или абсорбции для повышения их эффективности. Такие усилители включают в себя, например, салицилат, гликохолат/линолеат, глихолат, аprotинин, бацитрацин, SDS, капрат и тому подобное. См., например, Fix (J. Pharm. Sci., 85: 1282-1285, 1996) и Oliyai and Stella (Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 32: 521-544, 1993).

50 Цистеаминовый продукт, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, может содержать различные эксципиенты, которые хорошо известны в фармацевтической области, при условии, что такие эксципиенты не оказывают дестабилизирующее действие на любые компоненты в композиции. Так, например, такие эксципиенты, как

связывающие вещества, наполнители для увеличения объема, разбавители, дезинтеграторы, смазывающие вещества, наполнители, носители и тому подобное, можно сочетать с цистеаминовым продуктом. Для твердых композиций разбавители обычно необходимы для увеличения объема таблетки, так чтобы обеспечить 5 практический размер для прессования. Подходящие разбавители включают в себя дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и порошкообразный сахар. Связывающие вещества применяют для придания связующих свойств таблетированному препарату и тем самым 10 гарантирования того, что таблетка остается интактной после прессования. Подходящие связывающие вещества включают в себя, но не ограничиваются указанным, крахмал (в том числе кукурузный крахмал и крахмал, набухающий в холодной воде), желатин, сахара (в том числе сахарозу, глюкозу, декстрозу и лактозу), полиэтиленгликоль, воски и природные и синтетические камеди, например, 15 аравийскую камедь, альгинат натрия, поливинилпирролидон, целлюлозные полимеры (включающие в себя гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и тому подобное) и вигум. Смазывающие вещества применяют для облегчения изготовления таблеток; примеры подходящих 20 смазывающих веществ включают в себя, например, магния кальция, стеарат кальция и стеариновую кислоту, они обычно присутствуют в количестве не более, чем приблизительно 1 масс.% относительно массы таблетки. Дезинтеграторы применяют для облегчения дезинтеграции или "разрушения" таблетки после введения, ими обычно 25 бывают крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, камеди или сшитые полимеры. Если необходимо, фармацевтическая композиция, которую вводят, может содержать также небольшие количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные агенты для регулирования рН и тому подобное, например, ацетат натрия, монолаурат сорбитана, триэтанолламин, 30 ацетат натрия, олеат триэтанолламина и тому подобное. При желании можно добавить также корригент, красящие и/или подслащивающие агенты. Другие необязательные компоненты для включения в пероральный препарат контекста включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, консерванты, суспендирующие агенты, загущающие агенты и тому подобное. Наполнители включают в себя, например, 35 нерастворимые вещества, такие как диоксид кремния, оксид титана, оксид алюминия, тальк, каолин, порошкообразную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и тому подобное, а также растворимые вещества, такие как маннит, мочевины, сахароза, лактоза, декстроза, хлорид натрия, сорбит и тому подобное.

40 Фармацевтическая композиция может содержать также стабилизирующий агент, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или поливинилпирролидон, как описано в патенте США №4301146. Другие стабилизирующие агенты включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, целлюлозные полимеры, такие как 45 гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллическая целлюлоза и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, и виниловые полимеры и сополимеры, такие как 50 поливинилацетат, поливинилацетатфталат, сополимер винилацетата и кротоновой кислоты и сополимеры этилена и винилацетата. Стабилизирующий агент присутствует в количестве, эффективном для обеспечения требуемого стабилизирующего действия; обычно это означает, что отношение цистеаминового продукта к стабилизирующему агенту составляет по меньшей мере приблизительно 1:500 масс./масс., более обычно

приблизительно 1:99 масс./масс.

5 Таблетки можно изготавливать сначала покрытием цистеаминового продукта
энтеросолюбивой оболочкой. Способом формования таблеток контекста является
прямое прессование порошков, содержащих покрытый энтеросолюбивой
оболочкой цистеаминовый продукт, необязательно в комбинации с разбавителями,
связывающими веществами, смазывающими веществами, дезинтеграторами,
окрашивающими средствами, стабилизаторами или тому подобное. В качестве
альтернативы прямому прессованию, прессованные таблетки можно получать с
10 применением способов мокрой грануляции или сухой грануляции. Таблетки могут
быть также формованными, а не прессованными, для получения их применяют
увлажненное вещество, содержащее подходящее водорастворимое смазывающее
вещество.

15 В альтернативном варианте осуществления цистеаминовый продукт с
энтеросолюбивым покрытием гранулируют и продукт грануляции прессуют в
таблетку или заполняют в капсулу. Материалы капсулы могут быть либо твердыми,
либо мягкими, капсулы обычно герметизируют, например желатиновыми лентами или
тому подобное. Таблетки и капсулы для перорального применения обычно включают
20 в себя один или несколько обычно применяемых эксципиентов, обсуждаемых в
контексте.

Вводимая лекарственная форма, т.е. таблетка или капсула, содержащая покрытый
энтеросолюбивой оболочкой цистеаминовый продукт, имеет общую массу в
диапазоне приблизительно от 100 мг до 1000 мг. Лекарственную форму перорально
25 вводят пациенту, страдающему состоянием, для которого обычно показан
цистеаминовый продукт и который включает в себя, но не ограничивается
указанным, NAFLD и NASH.

30 Композиции по изобретению можно применять в комбинации с другими терапиями,
применимыми для лечения NAFLD и NASH. Например, в комбинации (либо
одновременно в одной композиции, либо в разных композициях) можно вводить
антиоксиданты, такие как глицирризин, экстракт шизандры, аскорбиновая кислота,
глутатион, силимарин, липоевая кислота и d-альфа-токоферол, и парентерально
вводимые субъекту глицирризин, аскорбиновая кислота, глутатион и комплекс
35 витаминов В. Альтернативно, комбинацию терапевтических средств можно вводить
последовательно.

40 Эффективность способа или композиции по изобретению можно оценить
измерением содержания и метаболизма жирных кислот в печени. Установление дозы и
выбор терапии может сделать врач-специалист в зависимости, например, от
тяжести NAFL.

45 Кроме того, различные пролекарства можно "активировать" применением
цистеамина с энтеросолюбивым покрытием. Пролекарства являются
фармакологически инертными, они сами не действуют в организме, но после того, как
пролекарство абсорбируется, оно расщепляется. Пролекарственный подход успешно
применяли в ряде терапевтических областей, включающих в себя лечения
антибиотиками, антигистаминами и лечения язв. Преимуществом применения
пролекарств является то, что активный агент химически защищен и никакой активный
50 агент не высвобождается до тех пор, пока лекарственное средство не пройдет кишку и
не войдет в клетки тела. Например, ряд пролекарств имеет связи S-S. Слабые
восстанавливающие агенты, такие как цистеамин, восстанавливают эти связи и
высвобождают лекарственное средство.

Согласно этому, композиции по изобретению являются применимыми в комбинации с пролекарствами для регулируемого по времени высвобождения лекарственного средства. В этом аспекте пролекарство можно вводить с последующим введением покрытых энтеросолюбильной оболочкой композиций цистеамина описания (в требуемое время) для активации Пролекарства.

Должно быть понятно, что хотя изобретение было описано в сочетании с его конкретными вариантами осуществления, предполагается, что предшествующее описание, а также примеры, которые приведены ниже, являются иллюстративными и не ограничивают объем изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации в пределах объема изобретения будут очевидны специалистам в области, к которой оно относится.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Препарат цистеамина с энтеросолюбильным покрытием

В WO 2007/089670 описано введение цистеамина пациентам с цистинозом с применением назотонкокишечного зонда для определения эффективности тонкокишечного введения для улучшения состояния пациентов с цистинозом. В WO 2007/089670 показано, что введение цистеамина в тонкую кишку улучшает скорость абсорбции цистеамина и увеличивает уровни цистеамина в плазме. Введение в тонкую кишку также уменьшает уровни цистина в лейкоцитах. Эти результаты показали, что введение цистеамина в тонкую кишку было более эффективным, чем пероральное введение цистеамина.

Разработан препарат цистеамина с энтеросолюбильным покрытием (цистагон-ЕС) для более эффективного и более легкого введения. Капсулы цистагона® (Mylan Laboratories Inc., PA, USA) были покрыты энтеросолюбильной оболочкой с применением устройства для покрытия Model 600 Wurster с камерой покрытия 4/6". Веществом для покрытия является эйдрагит L30 (D-55, Rohm GmbH & Co KG, Darmstadt, Germany) и капсулировали ЕС-соединение (The Coating Place Inc, Verona, WI, Federal facilities establishment number 2126906). Капсулы получали с применением одобренных PDA устройств и веществ.

Энтеросолюбильное покрытие испытывали *in vitro* для подтверждения нерастворимости капсул в желудочной кислоте. Испытание проводили помещением капсул в 100 мл 0,1 н раствора HCl на 2 часа при 37°C. Капсулы считают приемлемыми, если меньше, чем 10% цистеамина высвобождается. После 2 часов pH раствора повышали до pH 6,8 буфером NaHCO₃. Капсулы считают приемлемыми, если по меньшей мере 80% цистеамина высвобождается за 2 часа.

Шесть взрослых субъектов в качестве контролей и 6 пациентов с цистинозом исследовали с применением цистагона-ЕС. Уровни цистеамина в плазме были выше, когда пациенты принимали цистагон-ЕС, чем когда они принимали регулярно препарат цистеамина (цистагон®). Кроме того, когда пациенты с цистинозом принимали цистагон-ЕС, в течение 12 часов уровни цистина в лейкоцитах оставались приблизительно на уровне <0,2 и обычно ниже 1 нмоль полуцистина /мг белка, это позволяло предположить, что этот новый препарат цистеамина является эффективным при введении дважды ежедневно.

Пример 2

Введение цистеамина пациентам страдающим жировым перерождением печени
Было показано, что введение цистеамина ослабляет симптомы цистиноза посредством уменьшения уровней повреждающего цистина. Для определения действия

цистеамин на фиброз, который вызывает повреждение печени у пациентов с NASPI, проводят нерандомизированное, предварительное исследование с открытой меткой с участием 12 детей и подростков с неалкогольным жировым перерождением печени, которых подвергают лечению цистеамином с энтеросолюбильным покрытием.

5 Для исследования используют пациентов с установленным диагнозом NASH, которые обязывались соблюдать изменения в образе жизни (такие как питание и физические нагрузки) в течение по меньшей мере трех месяцев. Получают полную историю болезни и проводят объективное обследование. Применяют оценку
10 симптомов, разработанную для кислотного-пептического заболевания и ранее применяемую для детей, принимавших цистеамин. Отбирают кровь для определения функций печени, включающих в себя уровни трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина и гамма-GT. Кровь берут также для клинического анализа крови, ESP, CRP, определения содержания инсулина при голодании и липидов при голодании и
15 холестерина, маркеров окислительного стресса и фиброза печени (всего 15 мл). Регистрируют массу тела пациентов.

Начальный уровень для ALT при исследовании устанавливают как ≥ 60 МЕ/л и успешной реакцией на терапию является нормализация уровня или уменьшение на
20 $>35\%$ уровня печеночной трансаминазы. Нормальный уровень ALT принимают как 40 МЕ/л. Субъектам начинают вводить цистеамин с энтеросолюбильным покрытием дважды в день при общей суточной дозе 1 г/м^2 площади поверхности тела с максимальной дозой 1000 мг дважды ежедневно. Пациенты с цистинозом обычно
25 принимают $1-1,5 \text{ г/м}^2$ площади поверхности тела/день.

Любой субъект, жалующийся на значительные желудочно-кишечные симптомы, может иметь суточную дозу цистеамин, уменьшенную на 10%. Если GI-симптомы являются устойчивыми в течение 3 дней, несмотря на 10% уменьшение дозы, то будут разрешены дополнительные 10% уменьшения дозы (до максимума 50%
30 первоначальной дозы). Если симптомы являются устойчивыми, несмотря на максимальное уменьшение дозы ЕС-цистеамин, субъекта исключают из исследования.

Если симптомы являются серьезными, субъект может покинуть исследование в любой точке. Если пациенты подвергались терапии подавления секреции кислоты, например ингибиторами протонного насоса, их просят прервать терапию за одну
35 неделю перед началом лечения ЕС-цистеамином. Пациентов лечат сначала в течение 3 месяцев и в течение максимум 6 месяцев ЕС-цистеамином. Если детектируют 10-25% снижение уровней печеночной трансаминазы, то лечение продлевают на дополнительные 3 месяца. Если, однако, имеется $<10\%$ снижение уровня ALT после 3
40 месячной терапии, субъект не будет далее принимать участие в исследовании. Если имеется улучшение в уровнях печеночной трансаминазы сыворотки ($>35\%$) после шести месяцев терапии, то проводят мониторинг пациентов в течение дополнительных шести месяцев врачебным обследованием и таким же анализом крови, проводимым
45 каждые два месяца. Менструирующих женщин будут подвергать тесту на наличие беременности по крови в начале исследования и каждый месяц во время исследования. Если требуется, пациентам советуют принимать контрацептивные меры предосторожности с применением способа двойного барьера.

Пациентов просят сохранять дневник симптомов, их будут также обследовать
50 в GCRC/клинике для получения информации, причем пациентам почти не известна идентичность лекарственного средства исследования. Применяют разработанную оценку симптомов для кислотного-пептического заболевания и ранее применяемую для детей, принимающих цистеамин. Каждые 4 недели пациентам будут повторять

анализы крови, включающие в себя анализы функции печени, клинический анализ крови, определение уровней цистеамина плазмы (10 мл). В конце исследования пациентам повторно проведут все базовые лабораторные анализы.

Пример 3

5 Действие цистеаминового продукта оценивали на "кормовой" животной модели болезни неалкогольная жировая инфильтрация печени (NAFLD), причем оценку проводили в общем, как описано в Ootogawa et al., Am. J. Pathol., 170(3): 976-980 (2007). Самцам белых кроликов Новой Зеландии давали корм с высоким содержанием
10 жира (HFD), содержащий 20% кукурузного масла и 1,25% холестерина, чтобы индуцировать клинические и гистологические признаки, характерные для NAFLD и неалкогольного стеатогепатита (NASH). Предварительное изучение продолжительностью 7 дней проводили с применением внутрибрюшинного (IP)
15 введения дозы битартрата цистеамина по схеме приема каждые 8 часов (Q8H) при уровнях дозы: 75 или 250 мкг/день. При более длительном изучении на протяжении 8 недель кроликам битартрат цистеамина доставляли в питьевой воде в количестве 25, 75 или 250 мг/кг/день.

Обсуждаемые ниже с дополнительными подробностями данные из обоих
20 исследований показали, что лечение цистеамином вызывает улучшение в уровнях печеночной трансаминазы (аспартатаминотрансферазы или AST) по сравнению с необработанной HFD-контрольной группой. Увеличение уровня AST считается одним из лучших маркеров воспаления печени при NAFLD и NASH. По сравнению с получающими корм HFD контрольными животными уровни AST уменьшились в 1,6-
25 1,9 раза при обработке цистеамином, т.е. уменьшение на 37-47%, соответственно. Данные показали также, что обработка цистеамином была связана с благоприятными изменениями в LDH, основным маркером повреждения тканей, и благоприятными изменениями в маркерах липидного профиля, такими как общий холестерин, LDL-
30 холестерин и HDL-холестерин по сравнению с HFD контрольными группами. Улучшения, наблюдаемые у этих кроличьих моделей, подтверждают заключение, что лечение цистеамином заболеваний человека неалкогольные жировые перерождения печени (NAFLD), включая NASH, может принести клинические пользы.

Предварительное изучение. При предварительном изучении две разные дозы
35 цистеамина доставляли внутрибрюшинным (IP) путем каждые 8 часов (Q8H) в течение 7 дней белым кроликам Новой Зеландии, которых давали корм с высоким содержанием жира (HFD). Самцов кроликов весом между 2,5 и 3,5 кг разделяли на следующие группы: 1) контрольная группа со стандартным кормом, 2) животных, 2) контрольная группа с кормом HFD, 2 животных, 3) группа с низкой дозой битартрата цистеамина, 75 мг/кг/день, HFD, 4 животных, и 4) группа с высокой дозой битартрата цистеамина, 250 мг/кг/день, HFD, 4 животных. Конечные результаты включали в себя
40 данные ежедневных стандартных клинических обследований, количественное ежедневное потребление кормов, массы тела в дни исследования (SD) -1, 2, 5 и 8 (день вскрытия трупа) и образцы крови, собранные в дни SD-1 и SD8 для оценки выбранных клинических биохимических показателей (аланин-трансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), амилазы, липазы, общего холестерина, триглицеридов, лактатдегидрогеназы (LHD), липопротеин высокой плотности-
45 холестерина (HDL-холестерина) и липопротеин низкой плотности-холестерина (LDL-холестерина)) и всего гематологического перечня. Животных умерщвляли в день SD8.

Не были обнаружены фармакологически важные различия, относящиеся к клиническим наблюдениям, массам тела или величинам гематологии, полученным у

базовой линии в дни SD-1 и SD8. Величины, наблюдаемые для ALT, амилазы, липазы, триглицеридов и HDL-холестерина, не различались между группами на протяжении 7 дней изучения. Однако увеличения наблюдали в величинах общего холестерина, LDL-холестерина и LHD у животных, которых кормили HFD.

Важно, что по сравнению с HFD-контрольной группой, группы, обработанные цистеамином, обнаруживали улучшения в величинах четырех биохимических показателей сыворотки крови: AST, общего холестерина, LDL-холестерина и LDH.

AST выявлен в качестве лучшего маркера воспаления печени при NASH, и считается, что он является маркером, превосходящим ALT. По сравнению с HFD-контрольной группой наблюдали уменьшение в средних величинах AST в день SD8 в группе с высокой дозой цистеамина (250 мг/кг/день), как показано на фигуре 1. Средняя величина AST для контрольной HFD-группы была 19,0 Е/л, тогда как кролики, которые получали 250 мг/кг/день цистеамина, обнаруживали 1,9-кратное уменьшение в этой величине до 10,0 Е/л или только 47% величины контрольной HFD-группы. Поскольку имелось только 2 животных в контрольной HFD-группе, было невозможно провести статистические сравнения. Однако, сравнение результатов AST группы с дозой 75 мг/кг/день в день SD8 с результатами группы животных с 250 мг/кг/день цистеамина показало, что группа с высокой дозой цистеамина была статистически отличной от группы с низкой дозой по U-критерию Mann-Whitney, $p=0,03$. Эти данные показали, что обработка цистеамином при 250 мг/кг/день при этой лечебной схеме оказывает положительное влияние на величины AST.

Средние величины общего холестерина в сыворотке у базовой линии (SD-1) варьировали от 42,5 до 55,25 мг/дл по всем группам, которые находятся в исторически установленном лабораторном диапазоне для нормальных кроликов 20-78 мг/дл. В день SD8 было обнаружено, что кролики, которые получали цистеамин в количестве либо 75, либо 250 мг/кг/день, имели меньшее увеличение содержания среднего общего холестерина по сравнению с контрольной HFD-группой, как показано на фигуре 2. Контрольные кролики в группе 2 с HFD имели среднюю величину общего холестерина 842 мг/дл в день SD8, т.е. приблизительно 20-кратное увеличение по сравнению с их базовыми величинами. Группа 3 кроликов, которые получали 75 мг/кг/день цистеамина, имели среднюю величину 652 мг/дл, т.е. только приблизительно 12-кратное увеличение по сравнению с их базовой величиной, или на 23% меньше увеличения, чем у HFD-контролей. Кролики в группе 4, которые получали 250 мг/кг/день цистеамина, имели среднюю величину 347 мг/дл в день SD8, т.е. только приблизительно 7,5-кратное увеличение по сравнению с их базовой величиной, или на 59% меньше увеличения, чем HFD-контрольные величины. Эти данные показали, что обработка цистеамином приводит к явному доза-зависимому уменьшению в повышении общего холестерина, вызванном HFD-кормом.

Оказалось, что на величины LDL-холестерина также влияет дозировка цистеамина. Как видно по общему холестеринному маркеру, увеличение содержания LDL-холестерина, наблюдаемое у контрольной HFD-группы, было заметно уменьшено у кроликов, обработанных дозой цистеамина либо 75, либо 250 мг/кг/день, как показано на фигуре 3. Средняя величина LDL-холестерина у всех групп у базовой линии варьировали от 9,5 до 18 мг/дл, в исторически установленном лабораторном диапазоне 4-19 мг/дл. В день SD8 контрольные кролики с HFD имели среднюю величину 272,5 мг/дл, т.е. увеличение приблизительно 29-кратное по сравнению с базовой линией. Кролики группы 3, обработанных 75 мг/кг/день цистеамина, имели в день SD8 среднюю величину 210 мг/дл, т.е. повышение приблизительно только 12-

кратное по сравнению с их базовыми величинами, или на 23% меньше увеличения, чем у HFD-контролей. Кролики в группе 4, которых обрабатывали 250 мг/кг/день цистеамина, имели среднюю величину LDL-холестерина 150,5 мг/дл, т.е. повышение только приблизительно 14-кратное по сравнению с их базовыми величинами, или на 45% меньше увеличения, чем у HFD-контролей. Эти данные показали, что обработка цистеамином приводит к заметным уменьшениям в повышениях содержания LDL-холестерина, вызванных HFD-кормом.

Величины LDH показали аналогичную тенденцию: кролики, которые получали цистеамин при дозе либо 75, либо 250 мг/кг/день имели меньшее увеличение содержания LDH, чем контрольные кролики с HFD, как показано на фигуре 4. Контрольные кролики с HFD в группе 2 имели среднюю величину LDH 190 Е/л в день SD8, т.е. 1,7-кратное увеличение по сравнению с их величинами базовой линии. Кролики в группе 3 (75 мг/кг/день) имели средние величины 128 Е/л в день SD8, которые были 1,2-кратным уменьшением по сравнению с их величинами базовой линии, или 33% величин контроля с HFD в день SD8. Кролики в группе 4 (250 мг/кг/день) имели средние величины 77,5 Е/л в день SD8, которые были 3,1-кратным уменьшением по сравнению с их величинами базовой линии, или 59% величин контроля с HFD в день SD8. Эти данные показали, что обработка цистеамином приводила к доза-зависимому уменьшению этих величин LDH по сравнению с контрольными кроликами, которых кормили HFD.

Эти данные показывают, что внутрибрюшинная (IP) обработка кроликов, которых кормили HFD, битартратом цистеамина при дозе либо 75, либо 250 мг/кг/день по схеме Q8H приводила к улучшению уровней печеночной трансаминазы (AST), важного маркера воспаления и повреждения печени при NAFLD. Обработка цистеамином была также связана с благоприятными изменениями в биохимических маркерах сыворотки, общего холестерина, LDL-холестерина и LDH. Взятые вместе эти данные подтверждают заключения, что обработка цистеамином может принести клиническую пользу пациентам-людям с заболеванием NAFLH, таким как NASH.

8-Недельное исследование. Целью данного исследования была оценка действий обработки цистеамином на животной модели NAFLH и NASH, в этом исследовании самцам белых кроликов Новой Зеландии давали корм с высоким содержанием жира (HFD), содержащий 20% кукурузного масла и 1,25% холестерина, чтобы индуцировать клинические и гистологические признаки, характерные для NAFLD и NASH.

Схема изучения включала в себя пять групп из восьми кроликов. Контрольные группы не получали цистеамин в их питьевой воде: одна контрольная группа, которую кормили общепринятым кормом кроликов, и другая контрольная группа, которую кормили HFD. В трех группах кроликов кормили HFD, битартрат цистеамина вводили в пищевую воду при концентрациях, вычисленных для доставки либо 25, 75, либо 250 мг/кг/день. Питьевую воду получали свежей ежедневно на основе информации о стабильности при комнатной температуре для битартрата цистеамина в этом диапазоне концентраций.

Обследования во время исследования включали в себя определение массы тела дважды в неделю, данные суточного потребления корма и воды и ежедневные клинические обследования. Образцы крови отбирали перед началом исследования и в неделях 2 4 6 и 8 для получения полного набора гематологических параметров и выбранного набора биохимических показателей сыворотки, включающих в себя ALT, AST, липазу, общий холестерин, триглицериды, LDH, HDL-холестерин и LDL-

холестерин.

Во всех группах, которые получали HFD, приблизительно в середине 8 недели начинали проводить клинические обследования, такие как грубый мех и спокойное поведение, тогда как признаки желтухи начинали появляться ранее, в середине 6
5 недели. Некоторые животные выделяли мочу темного или красного цвета в тех же самых интервалах времени, что позволяло подтвердить возможные нарушения проходимости желчи (холестаза). На протяжении исследования животные, которым давали корм HFD, значительно чаще, по сравнению с животными со стандартным
10 кормом, обнаруживали мягкий стул. Животные с HFD обнаруживали также гистологические критерии, предполагающие наличие NAFLD. Три животных в группе 4, группе со средней дозой цистеамина, погибли при исследовании или были умерщвлены в состоянии агонии в дни исследования (SD) 51, 55 и 56. Одно животное в
15 группе 5, группа высокой дозы, было умерщвлено в состоянии агонии в 55 SD. Эти гибели при исследовании, по-видимому, были связаны с осложненным NAFLD.

Данные массы тела показали, что животные со стандартным кормом и HFD увеличивали массу приблизительно в одинаковой степени во время первых 6 недель исследования. Однако, начиная с 7 недели животные с HFD начинали терять массу по
20 сравнению с животными со стандартным кормом. Оказалось, что массы тела обработанных цистеамином животных соответствуют массам контрольных животных с HFD. Данные потребления кормов показали, что животные, которых кормили HFD, потребляли меньше корма, чем животные со стандартным кормом после первой
25 недели исследования, что могло бы предполагаться вследствие более высококалорийного содержимого HFD. Потребление корма обработанными группами и контрольной группой с HFD было одинаковым. Приблизительно в 6 неделю животные с HFD потребляли только приблизительно 15-30% количества корма, потребленного животными со стандартным кормом, что показывает площадь под
30 кривой (AUC).

Данные потребления воды имели аналогичную картину. Все животные с HFD потребляли меньше воды, чем животные со стандартным кормом, вероятно вследствие более высокого содержания влаги в HFD. На основании AUC можно
35 видеть, что контрольная группа с HFD потребляла приблизительно 65% воды, потребляемой животными со стандартным кормом. Группы, которые пили содержащую цистеамин воду, потребляли приблизительно две трети воды, потребляемой контрольной группой с HFD. Эти данные позволяют предположить, что содержащая цистеамин вода может быть до некоторой степени менее приятной, чем
40 контрольная вода, для этих кроликов.

Данные гематологии не показали фармакологически важные изменения на протяжении исследования. Имелась тенденция к слегка повышенному количеству лейкоцитов (WBC) у контрольных кроликов, которых кормили HFD, по сравнению с
45 контрольными со стандартным кормом, главным образом из-за лимфоцитов. Обработанные цистеамином группы были сходными с HFD-контрольными группами.

Данные биохимического анализа сыворотки отражают различия между контрольными животными, которых кормили HFD, и контрольными животными, которых кормили стандартным кормом. В конце исследования (8 неделя) у HFD-
50 контрольных животных в группе 2 увеличилось содержание AST (1,6-кратно), липазы (6,6-кратно), холестерина (64-кратно), триглицеридов (3,8-кратно), LDH (3-кратно), HDL-холестерина (2,3-кратно) и LDL-холестерина (55-кратно) по сравнению с величинами контрольных животных со стандартным кормом (группа 1). Величины

амилазы и ALT не изменились.

Считается, что AST является лучшим маркером печеночном воспалении, чем ALT. При изучении в течение 8 недель контрольные животные, которых кормили HFD, имели среднюю величину AST 117,1 Е/л, т.е. 2,6-кратное повышение по сравнению с контрольными животными, которым давали стандартный корм, как показано на фигуре 5. Однако, средние величины AST как в группе обработки цистеамином с низкой дозой (25 мг/кг/день), так и в группе с высокой дозой (250 мг/кг/день) были пониженными по сравнению с HFD-контрольными животными. Животные группы 3 (25 мг/кг/день) имели среднюю величину AST только 62,5 Е/л, т.е. 1,9-кратное уменьшение относительно HFD-контрольной группы, уменьшение на 47%.

Аналогично этому, животные группы 5 (250 мг/кг/день) имели среднюю величину AST только 75,7 Е/л, т.е. 1,6-кратное уменьшение относительно HFD-контрольной группы, уменьшение на 35%. При наличии трудностей в определении доставки лекарственного средства подачей цистеамина в питьевой воде, заслуживает внимания тот факт, что эти уменьшения в величинах AST были связаны с двумя из трех групп обработки цистеамином. Аналогичные уменьшения AST были также обнаружены в предварительном исследовании.

Наблюдаемые в предварительном исследовании уменьшения в величинах LDH в данном исследовании наблюдали также у животных, обработанных цистеамином. Как показано на фигуре 6, в неделе 8 средняя величина LDH была 375 Е/л в группе 2 HFD-контрольных животных. Обработка цистеамином приводила к уменьшению в величинах LDH при всех трех уровнях доз у обработанных животных по сравнению с HFD-контролями группы 2. В группе 5 высокой дозы (250 мг/кг/день) средняя величина LDH в неделе 8 была 140 Е/л, почти идентичная средней величине LDH 125,6 Е/л группы 1, контрольной группы со стандартным кормом. Это различие между величиной LDH HFD-контроля и величиной группы высокой дозы цистеамина (250 мг/кг/день) было статистически значимым по U-критерию Mann-Whitney, $p=0,03$. Эти данные показали, что обработка цистеамином заметно уменьшала снижение в LDH, вызванное HFD.

Вполне понятно, что уровни HDL-холестерина являются положительными индикаторами нормальных липидных профилей. Известно, что кролики являются особенно хорошей моделью для липидных профилей человека, поскольку они имеют отношение базовых линий, сходное с отношениями базовых линий, обнаруженными у людей, и их считают хорошей моделью сердечно-сосудистого заболевания человека. Поэтому заслуживал внимание тот факт, что в данном исследовании животные, обработанные высокой дозой цистеамина (250 мг/кг/день), проявили благоприятное повышение содержание HDL-холестерина по сравнению как с контрольной группой со стандартным кормом, так и HFD-контрольной группой, как показано на фигуре 7. На неделе 8 средняя величина HDL-холестерина в группе 250 мг/кг/день цистеамина была 58,3 мг/дл, т.е. 1,6-кратное повышение по сравнению со средней величиной HFD-контрольной группы 36,9 мг/дл и 3,7-кратное повышение по сравнению с величиной контрольной группы со стандартным кормом 15,7 мг/дл.

Взятые вместе данные, собранные в этом 8-недельном исследовании, показали, что кролики, которых кормили HFD, проявили клинические и серологические характеристики, связанные с заболеванием печени, соответствующим NAFLD и NASH. Дозирование цистеамина в бутылках воды возможно приводило к вариабельной доставке лекарственного средства обрабатываемым животным. Тем не менее, было обнаружено, что два из тех же самых биохимических маркеров сыворотки, которые

были улучшены в предварительном исследовании, были улучшены в данном 8-недельном исследовании в присутствии цистеамина: AST и LHD. Их считали важными показателями, при условии, что, как считается, AST является лучшим маркером воспаления при NASH человека и что снижения в содержании LDH, вероятно, также отражают меньшее воспаление и возможно защиту от токсичности у этих животных.

Другим важным выводом в этом более длительном исследовании было то, что лечение цистеамином было связано с благоприятным повышением уровней HDL-холестерина в сыворотке.

Предполагается, что специалист в данной области может найти многочисленные модификации и варианты изобретения, описанного в вышеуказанных иллюстративных примерах и следовательно, на изобретение могут быть наложены только такие ограничения, которые показаны в прилагаемой формуле изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения пациента, страдающего жировым перерождением печени, включающий введение терапевтически эффективного количества цистеамина, или цистамина, или их фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, в котором терапевтически эффективное количество цистеамина, или цистамина, или их фармацевтически приемлемой соли находится в форме композиции.

3. Способ по п.1 или 2, в котором жировое перерождение печени выбрано из группы, состоящей из неалкогольного жирового перерождения печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), жирового перерождения печени, являющегося результатом гепатита, жирового перерождения печени, являющегося результатом ожирения, жирового перерождения печени, являющегося результатом диабета, жирового перерождения печени, являющегося результатом инсулинорезистентности, жирового перерождения печени, являющегося результатом гипертриглицеридемии, абеталипопротеинемии, гликогеноза, болезни Вебера-Крисчена, болезни Вольмана, острого жирового перерождения печени при беременности и липодистрофии.

4. Способ лечения пациента, страдающего заболеванием неалкогольного жирового перерождения печени (NAFLD) или неалкогольным стеатогепатитом (NASH), содержащий введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей цистеамин, или цистамин, или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по п.1 или 4, в котором общая суточная доза цистеамина, или цистамина, или их фармацевтически приемлемой соли составляет 0,5-2,0 г/м².

6. Способ по п.1 или 4, в котором общая суточная доза цистеамина, или цистамина, или их фармацевтически приемлемой соли составляет 0,5-1,0 г/м².

7. Способ по любому из пп.1-6, в котором цистеамин, или цистамин, или их фармацевтически приемлемую соль, или композицию вводят при частоте 4 или меньше раз в день.

8. Способ по п.7, в котором введение осуществляют два раза в день.

9. Способ по любому из пп.2-8, в котором композицией является лекарственная форма с задерживаемым или регулируемым высвобождением, которая обеспечивает повышенную доставку цистеамина, или цистамина, или их фармацевтически приемлемой соли в тонкую кишку.

10. Способ по п.9, в котором лекарственная форма с задерживаемым или регулируемым высвобождением содержит энтеросолюбильное покрытие, которое

высвобождает цистеамин, или цистамин, или их фармацевтически приемлемую соль, когда композиция достигает тонкую кишку или участок желудочно-кишечного тракта субъекта, в котором рН больше чем 4,5.

5 11. Способ по п.10, в котором лекарственная форма содержит покрытие, выбранное из группы, состоящей из полимеризованного желатина, шеллака, сополимера метакриловой кислоты типа CNF, бутиратфталата целлюлозы, гидрофталата целлюлозы, пропионатфталата целлюлозы, поливинилацетатфталата (PVAP), ацетатфталата целлюлозы (CAP), ацетаттримеллитата целлюлозы (CAT), фталата 10 гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы (СМЕС), ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАС) и полимеров и сополимеров акриловой кислоты, обычно образованных из метилакрилата, этилакрилата, метилметакрилата и/или этилметакрилата с сополимерами эфиров 15 акриловой и метакриловой кислот.

12. Способ по любому из пп.1-11, в котором введение осуществляют перорально.

13. Способ по п.1 или 4, в котором введение осуществляют парентерально.

14. Способ по п.1 или 4, в котором введение приводит к улучшению состояния при 20 фиброзе печени по сравнению с состоянием перед введением цистеамин, или цистамин, или их фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ по п.1 или 4, в котором введение приводит к снижению содержания жира печени.

16. Способ по п.1 или 4, в котором введение приводит к снижению заболеваемости 25 или прогрессирующего развития цирроза.

17. Способ по п.1 или 4, в котором введение приводит к снижению заболеваемости гепатоклеточной карциномой.

18. Способ по п.1 или 4, в котором введение приводит к уменьшению уровней 30 печеночной аминотрансферазы по сравнению с уровнями перед введением цистеамин, или цистамин, или их фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ по п.1 или 4, в котором введение приводит к уменьшению уровней печеночной трансаминазы на 10-40% по сравнению с уровнями перед лечением.

20. Способ по п.1 или 4, в котором введение приводит к снижению уровней 35 аланинаминотрансферазы у подвергнутого лечению пациента до 30, 20 или 10% выше нормальных уровней ALT или до нормальных уровней ALT (<40 МЕ/л).

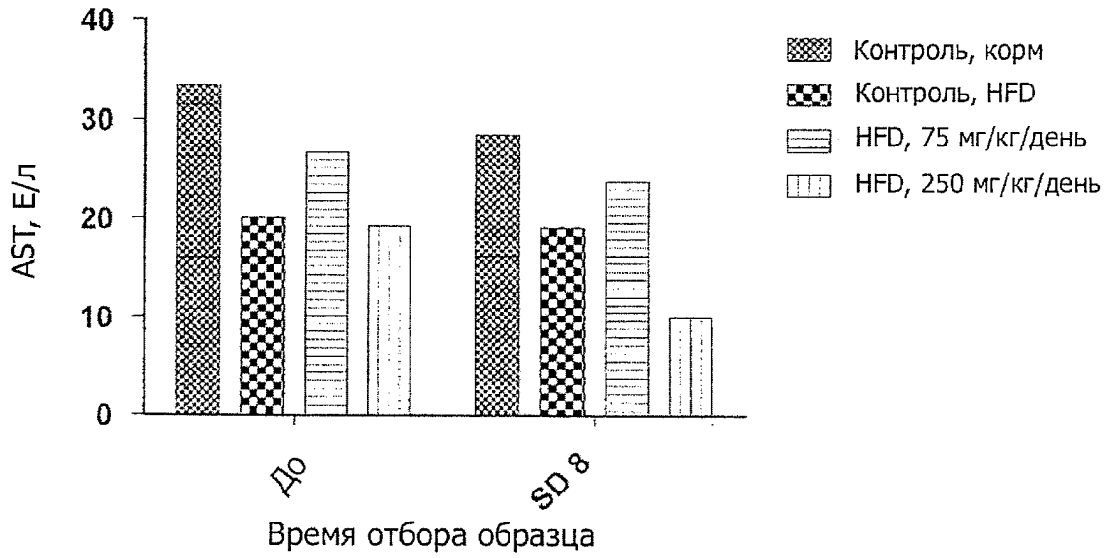
21. Способ по п.1 или 4, в котором введение приводит к снижению уровней 40 аспартатаминотрансферазы у подвергнутого лечению пациента до 30, 20 или 10% выше нормальных уровней AST или до нормальных уровней AST.

22. Способ по п.1, в котором введение приводит к уменьшению уровней ферритина сыворотки по сравнению с уровнями перед лечением цистеамином, или цистамином, или их фармацевтически приемлемой солью.

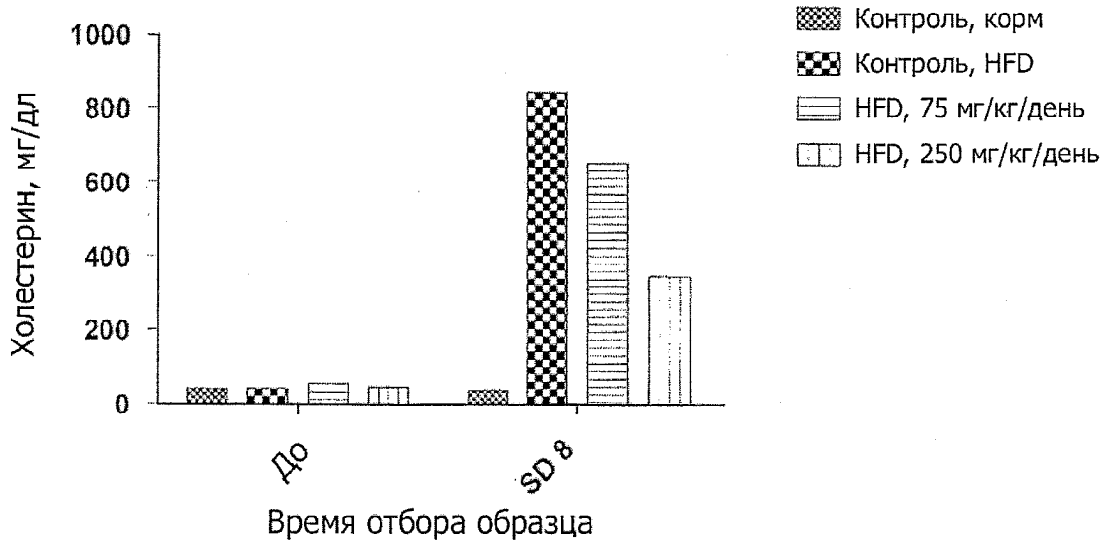
23. Способ по любому из пп.1-22, в котором цистеамин, или цистамин, или их 45 фармацевтически приемлемую соль вводят со вторым агентом, применимым для лечения жирового перерождения печени.

24. Способ по любому из пп.1-23, в котором пациентом является ребенок или подросток.

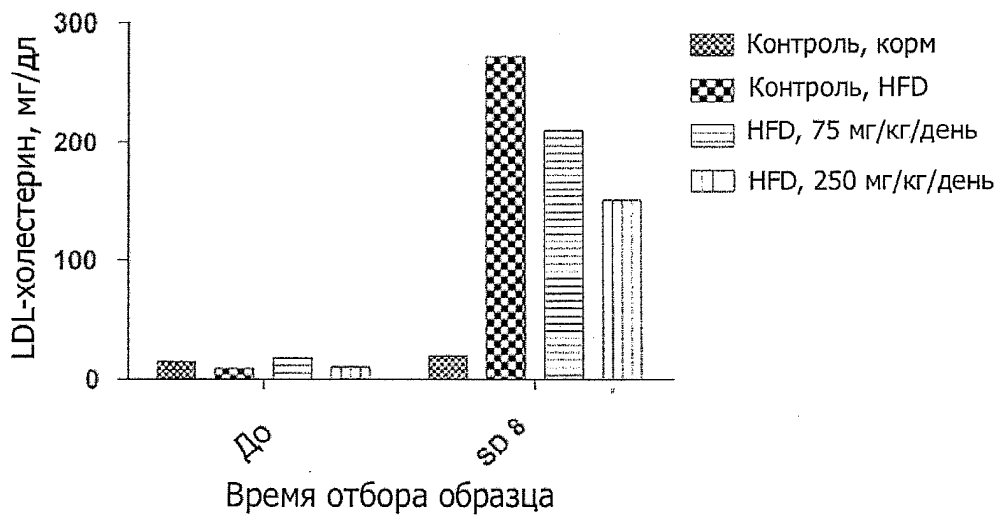
50



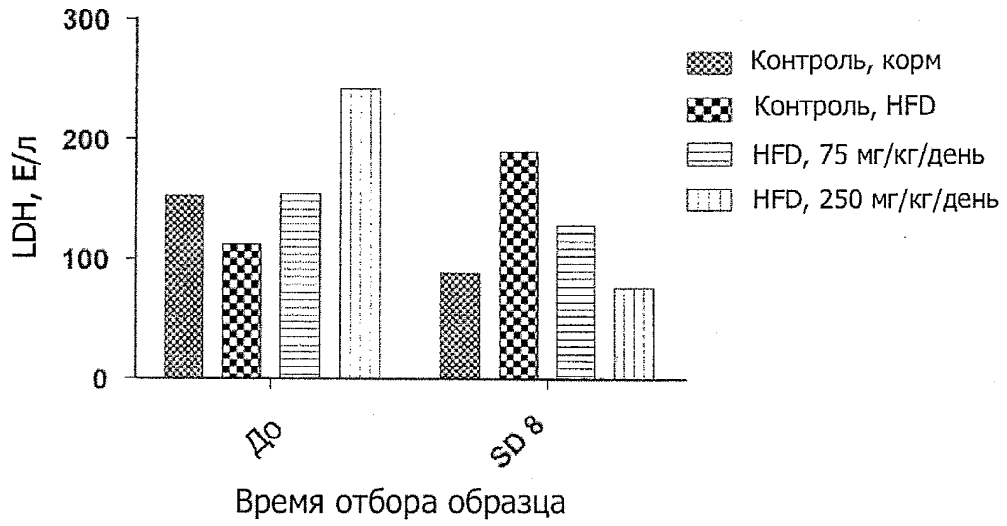
ФИГ. 1



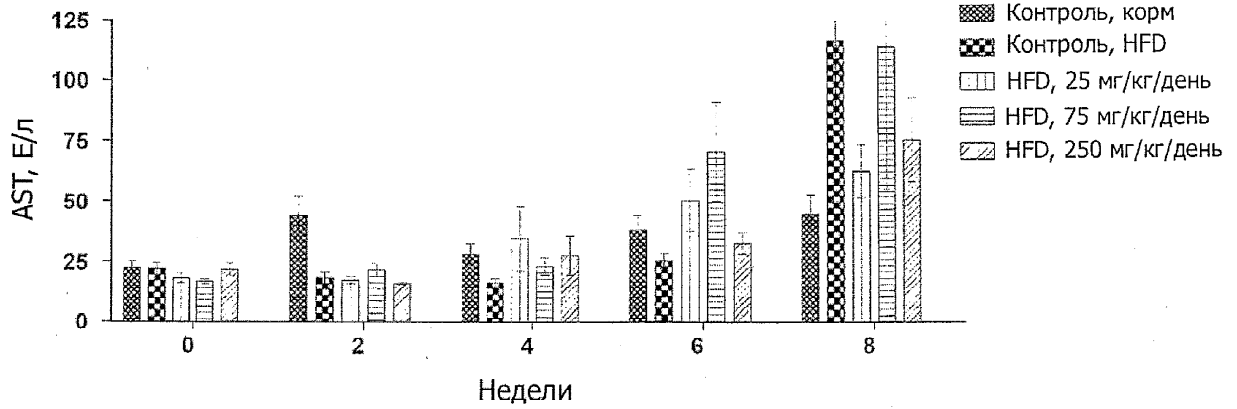
ФИГ. 2



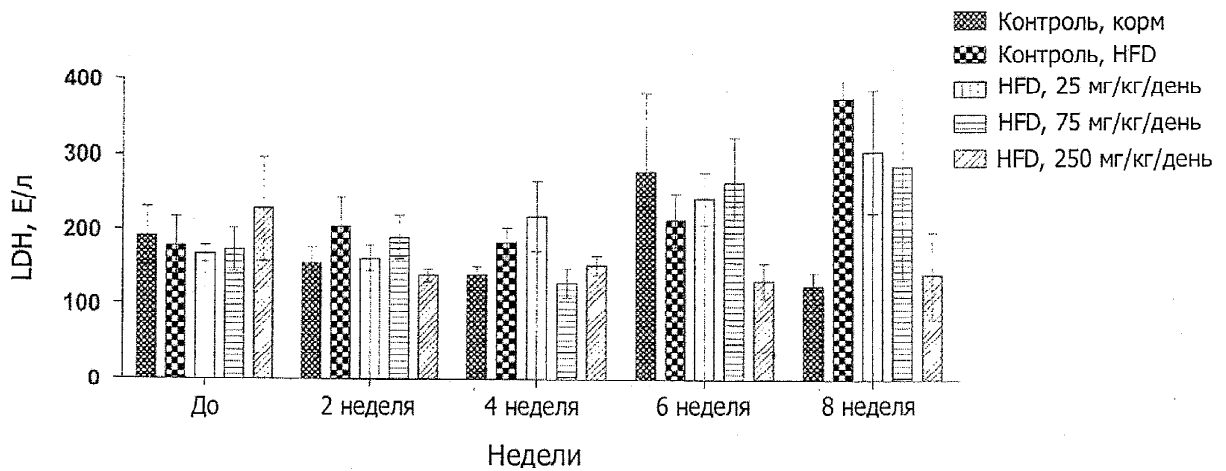
ФИГ. 3



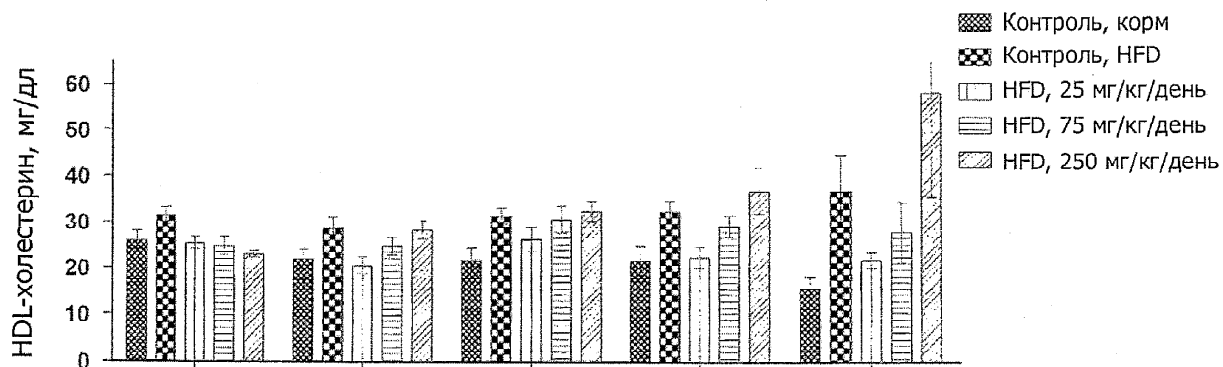
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7