

УКРАЇНА

(19) UA

(11) **125600**

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 01861 (22) Дата подання заявки: 24.09.2018 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 28.04.2022 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/563,395 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.09.2017 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: US (41) Публікація відомостей про заяву: 25.08.2020, Бюл.№ 16 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 27.04.2022, Бюл.№ 17 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2018/052490, 24.09.2018	(72) Винахідник(и): Буд Пол (US), МакВертер Чарлз А. (US), Стейнберг Александра С. (US) (73) Володілець (володільці): СИМАБЕЙ ТЕРАПЬЮТИКС, ІНК., 7575 Gateway Blvd., Suite 110, Newark, CA 94560, United States of America (U (74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/143178 A1, 24.09.2015 D Jones ET AL, "A phase 2 proof of concept study of MBX-8025 in patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC) who are inadequate responders to ursodeoxycholic acid (UDCA)", Cymabay Therapeutics, (20170201), pages 1 - 16, URL: https://content.equisolve.net/cymabay/media/2ab054a43f96c6154a4e9f2355a1anonymou anonymous, "Seladelpar (MBX-8025) in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC)", ClinicalTrials.gov, (20170828), pages 1 - 8, URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02955602?V_21=View#StudyPageT Anonymous, "Study to Evaluate the Effects of Two Doses of MBX-8025 in Subjects With Primary Biliary Cirrhosis (PBC)", ClinicalTrials.gov, (20170130), pages 1 - 1, URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02609048?V_31=View#StudyPageT VINOD S HEGADE ET AL, "A systematic approach to the management of cholestasis and pruritus in primary biliary cirrhosis", FRONTLINE GASTROENTEROLOGY, (20150826), vol. 7, no. 3, doi:10.1136/flgastro-2015-100618, ISSN 2041-4137, p 158 - 166 MARINA G. SILVEIRA ET AL, "Investigational drugs in phase II clinical trials for primary biliary cholangitis", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS (20170824), vol. 26, no. 10, doi:10.1080/13543784.2017.1371135, ISSN 1354-3784, p 1115 - 1121
---	---

(54) ЛІКУВАННЯ ХОЛЕСТАТИЧНОГО СВЕРБЕЖУ

(57) Реферат:

Лікування холестатичного свербіжу шляхом терапії за допомогою селаделпару або його солі.

Галузь техніки

Цей винахід стосується лікування холестатичної сверблячки.

Рівень техніки

Холестатична сверблячка

5 Сверблячка (свербіж) являє собою добре відомий, часто спостережуваний та часто тривожний симптом різних гепатобіліарних захворювань (захворювань печінки та жовчних шляхів), зокрема холестатичних розладів, який називають холестатична сверблячка або сверблячка холестаза. Вона може бути поміною та добре переносимою, але вона може також значно знижувати якість життя, спричиняти серйозну втрату сну та депресивний настрій, та
10 може навіть викликати суїцидальні думки у пацієнтів, які найбільш уражені цим захворюванням. Значна більшість пацієнтів, що страждають на це захворювання, повідомляє про зміни впродовж доби у інтенсивності свербіж, причому найбільш інтенсивний свербіж спостерігається у період пізнього вечора та на початку ночі. Повідомляють, що свербіж, як правило, локалізований на кінцівках та підшвах стоп та долонях рук (долонно-підшовна сверблячка), але також може бути генералізована сверблячка. Свербіж часто посилюється
15 психологічним стресом, спекою та контактом з певними тканинами, такими як вовна.

Beuers та співавт., "Pruritus in Cholestasis: Facts and Fiction", Hepatology, том 60, стор. 399-407 (2014), перелічують у їх Таблиці 1 (сторінка 401), наступні приклади гепатобіліарних захворювань, як правило, пов'язаних з холестатичною сверблячкою: гепатоцелюлярний холестаз:
20

внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ICP); холестаз, спричинений естрогеном, прогестероном або тестостероном; гепатоцелюлярний холестаз, викликаний токсином або іншим лікарським препаратом; доброякісний зворотний внутрішньопечінковий холестаз (BRIC); прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз типу 1 та 2 (PFIC1, PFIC2); та хронічний вірусний гепатит С (але зауважено, що холестаз, викликаний парентеральним харчуванням, хронічний гепатит В та алкогольна або неалкогольна жирова хвороба печінки (NAFLD) не супроводжується сверблячкою або супроводжується сверблячкою тільки у особливих випадках),
25

холангіоцелюлярний холестаз (з ураженням внутрішньопечінкових жовчних проток): первинний біліарний холангіт (PBC, що раніше називався первинний біліарний цироз); первинний склерозуючий холангіт (PSC); вторинний склерозуючий холангіт (SSC); саркоїдоз; синдром ABCB4 (включаючи PFIC3); синдром Алажиля (AS); та викликані лікарськими засобами холангіопатії невеликих проток (але зауважено, що аномалії розвитку дуктальної пластинки, такі як біліарні гамартоми [комплекси фон Мейснбурга], синдром Каролі, та вроджений фіброз печінки, як правило, не супроводжуються сверблячкою), обструктивний холестаз:
30

жовчнокам'яна хвороба; первинний та вторинний склерозуючий холангіт (PSC, SSC); IgG4-асоційований холангіт; біліарна атрезія; холангіоцелюлярний рак; доброякісна аденома жовчних проток; прикоренева лімфоденопатія; та карцинома голівки підшлункової залози.
35

Negade та співавт., "Drug treatment of pruritus in liver diseases", Clin. Med., том 15(4), стор. 351-357 (2015), говорять, що "у клінічній практиці найбільш розповсюджені холестатичні захворювання печінки (CLD), асоційовані із сверблячкою, включають первинний біліарний цироз (PBC), первинний склерозуючий холангіт (PSC) та внутрішньопечінковий холестаз вагітних. Спочатку помітили, що сверблячка супроводжує жовтяницю, але нерідко можна бачити сверблячку як перший прояв холестаза навіть до появи жовтяниці або інших симптомів. Існує значна різниця у частоті та поширеності свербіж у різних холестатичних станах. Наприклад, його відчувають до 80 % хворих на PBC та PSC та 5–15 % пацієнтів із хронічним гепатитом С у будь-який час протягом перебігу хвороби. Він рідше зустрічається у пацієнтів із позапечінковим холестазом, оскільки у одній групі свербіж траплявся у 17 % усіх пацієнтів з не-неопластичною обструктивною жовтяницею та у 45 % пацієнтів з неопластичною обструктивною жовтяницею.
40 Також свербіж зустрічається рідко при поширених захворюваннях печінки, таких як пов'язані з алкоголем захворювання печінки та безалкогольні жирові захворювання печінки. Цікаво, що з причин, які наразі не з'ясовані, ступінь тяжкості свербіж, який спостерігається при холестатичних станах, не має відношення до ступеня вираженості холестаза, тобто пацієнти з подібною тяжкістю захворювань печінки та холестаза можуть мати помітно різний ступінь свербіж". Negade та співавт., "A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis", Frontline Gastroenterology, том 7, стор. 158-166 (2016), зауважили, що свербіж у хворих на PBC не залежить від біохімічної тяжкості, тривалості захворювання та гістологічної стадії PBC; таким чином, що у пацієнта з PBC на ранній стадії та нормальних результатів тестів на функціонування печінки може спостерігатися сильний свербіж, тоді як у пацієнта з розвиненою PBC та дисфункцією печінки може не виникати свербіж.
50
55
60

За даними Beuers та співавт., дослідження передачі сигналу при свербіжі показали, що, всупереч сформованій ще 20 років тому думці, сприйняття сверблячки не передається больовими волокнами, а сам біль має гальмівну дію на свербіж. Різні молекули обговорювались як потенційні збудники холестатичної сверблячки, включаючи ендogenous опіоїди, гістамін, серотонін, різні стероїдні метаболіти (зокрема прогестогени та естрогени), а головне - жовчні солі. Але на думку Beuers та співавт., ніколи не було виявлено, що сироваткові та/або тканинні рівні цих можливих збудників свербіжу (пруритогенів) тісно співвідносяться з інтенсивністю сверблячки, що робить їх менш ймовірними справжніми збудниками, хоча деякі можуть модулювати, а не ініціювати сигнальні ланцюги свербіжу (див. Beuers та співавт. Таблиця 2, стор. 403). Beuers та співавт. зробили висновок, що ключовим фактором виникнення свербіжу при холестатичній сверблячці може бути лізофосфатидова кислота (LPA) та аутоксин (ATX, також відомий як лізофосфоліпаза D, NPP2 та ENPP2), що відповідає за утворення LPA з лізофосфатидилхоліну; та вони відзначають спостереження, що підтверджують це, хоча вони також зазначають, що підвищення ATX може відбуватися при нехолестатичних фізіологічних станах, таких як нормальна вагітність.

Свербіж може бути оцінений чисельно декількома способами. Два одновимірні чисельні методи оцінки - це візуальна аналогова шкала (VAS), у якій свербіж представлений лінією з лівою кінцевою точкою, позначеною як "відсутність свербіжу", а права кінцева точка позначена як "найгірший можливий свербіж", та числова шкала оцінки (NRS), у якій свербіж представлений лінією, позначеною як лінійка, як правило, від 0 до 10 або 0 до 100, або як серія з 11 квадратів, пронумерованих від 0 до 10. У будь-якому методі, суб'єкту пропонується позначити місце на лінії або вибрати квадрат відповідно до рівня свербіння, який може бути їх нинішнім рівнем свербіння, або найгіршим рівнем свербіжу, який вони відчули у період оцінки, наприклад, попередні 24 години. Термін VAS іноді використовується також для опису шкали, де лінія позначена як лінійка на додаток до позначених кінцевих точок. VAS була затверджена для використання у клінічних випробуваннях для вимірювання свербіжу та рекомендована Міжнародним форумом з вивчення сверблячки (Ständer et al., "Pruritus Assessment in Clinical trials: Consensus Recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials", Acta Derm. Venereol., том 93, стор. 509-514 (2013)). Два багатовимірні чисельні методи оцінки - це 5-D шкала свербіння (Elman та спіавт., "The 5-D itch scale: a new measure of pruritus", Br. J. Dermatol., том 162 (3), стор. 587-593 (2010)), у якій оцінюють свербіж протягом останніх двох тижнів за тривалістю (скільки часу на день), ступенем (наскільки інтенсивно), напрямком (збільшується чи зменшується), обмеженням можливостей (вплив сверблячки на життя) та поширенням (розташування на тілі), при цьому кожен параметр оцінюється чисельно; та PBC-40 (Jacoby et al., "Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis", Gut, том 54, стор. 1622-1629 (2005)), у якому використовується 40 питань щодо якості життя за останні чотири тижні, з 3 питаннями з числовою відповіддю, характерними для свербіжу.

Фармакологічні лікування холестатичної сверблячки

Negade та співавт. (Clin. Med.) представили перелік наступних обґрунтованих терапевтичних рекомендацій щодо холестатичної сверблячки (табл. 2, стор. 353): жовчочислі смоли холестираміну та колесевеламу, аніонообмінні смоли, що використовуються для всмоктування жовчних кислот, рекомендовані як терапія першої лінії. Побічні ефекти включають неприємний смак, здуття живота, запори та діарею; та взаємодії (як правило, зменшення всмоктування) з пероральними препаратами для діабету, тіазидними діуретиками, варфарином та іншими, що вимагають їх прийому за 2-4 години до або після інших ліків). Negade та спіавт. зауважили, що хоча колесевелам викликає менше побічних ефектів, ніж холестирамін, невелике подвійне сліпе дослідження показало, що він не є більш ефективним, ніж плацебо, для полегшення холестатичної сверблячки при PBC та PSC;

рифампіцин, поширений антибактеріальний засіб, який є індуктором ферментів та агоністом прегнан-Х-рецептору, рекомендованим як терапія другої лінії. Показано, що рифампіцин знижує рівні ATX у сироватці крові порівняно з плацебо, та, як правило, призводить до принаймні часткового вирішення проблеми свербіжу у багатьох пацієнтів. Однак побічні ефекти включають нудоту, блювоту, діарею, зниження апетиту, головний біль, лихоманку, висипання та гіперемію, хоча вони, як правило, минулі та зникають після припинення прийому; у той час як більш серйозні побічні ефекти включають гепатит, гемолітичну анемію, тромбоцитопенію, порушення функції нирок та зміну у метаболізмі лікарських засобів: у ранньому дослідженні було зареєстровано 12,5 % захворюваності на рифампіциновий гепатит, а у недавньому дослідженні було зареєстровано 7,3 % захворюваності на значний гепатит. Необхідні контроль крові та біохімія печінки;

налтрексон, опіоїдний антагоніст, рекомендований як терапія третьої лінії. Декілька досліджень показують, що пероральні антагоністи, такі як налтрексон та налмефен, та антагоніст IV налоксон, швидше знижують холестатичну сверблячку, ніж контрольні заходи. Однак ці агенти викликають серйозне занепокоєння через опіоїдну абстинентно-подібну реакцію - група симптомів, що характеризуються болем у животі, тахікардією, високим кров'яним тиском, гусячою шкірою (мурашками по шкірі), кошмарами та знеособленням - хоча ця реакція може бути зведена до мінімуму шляхом повільного підвищення дози. Повідомлялося також про гепатотоксичність, а антагоністи опіоїдів протипоказані при гострому гепатиті, печінковій недостатності, пригніченій легеневої функції, наркоманії та у тих, хто приймає опіоїдні лікарські засоби; та

сертралін, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, зазвичай призначається як антидепресант, рекомендований як терапія четвертої лінії. Negade та співавт. повідомляють, що два дослідження показали, що сертралін добре переноситься та помірно ефективний у зниженні інтенсивності сверблячки при холестатичній сверблячці, при цьому ефект незалежний від покращення депресії. Сертралін, як правило, добре переноситься, але нечасті побічні ефекти включають нудоту, запаморочення, діарею, зорові галюцинації та підвищену стомлюваність.

Експериментальні агенти включають:

інгібітори ASBT (апикальний натрій-залежний транспортер жовчної кислоти - також відомий як IBAT: клубовокишковий транспортер жовчної кислоти). По GSK2330672, селективному інгібітору ASBT людини, завершили дослідження фази 2a у хворих на PBC із свербінням у 2016 році; та повідомили, що GSK2330672 призвів до значно більших скорочень показників сверблячки (1-10 числова шкала оцінки, сукупна оцінка сверблячки PBC-40 та 5-D шкала свербіння), ніж плацебо. Найпоширенішим побічним ефектом була діарея (33 % випробовуваних), яка, на думку дослідників, "може обмежити тривалий прийом цього препарату". Більш масштабне дослідження залежності доза-ефект (NCT02966834) включає:

фібрати (фенофібрат та безафібрат), які вже розглянуті як антихолестатична терапія PBC у поєднанні з UDCA. Ранні японські дослідження повідомляли про поліпшення або зникнення свербю у пацієнтів з PBC, які лікувались фібратами. Про дворічне дослідження фази 3 (BEZURSO, NCT01654731) у хворих на PBC з неадекватною біохімічною реакцією на урсодезоксихолову кислоту (UDCA, урсодіол) з додаванням 400 мг/добу безафібрату або плацебо до стандартної дози урсодіолу повідомлялося на Міжнародному конгресі із захворювань печінки у квітні 2017 року (Corpechot та співавт., "A 2-year multicenter, double-blind, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate response to ursodeoxycholic acid (Bezurso)", J. Hepatol., том 66, стор. S89, Abstract LBO-01 (2017)) та опубліковано у 2018 році (Corpechot та співавт., "A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis", New Engl. J. Med., том 378(23), стор. 2171-2181 (2018)). На додаток до покращення показників функції печінки, показники свербю, оцінені за допомогою VAS, зменшились у групі, що приймала безафібрати; хоча значення цього результату було піддано критиці при подальшому узгодженні. Тритижневе дослідження фази 3 (FITCH, NCT02701166), яке використовувало 400 мг/день безафібрату або плацебо у пацієнтів з PBC, PSC або SSC, та показник свербю $\geq 5,0$ за шкалою від 0,0 (немає свербю) до 10,0 (найгірший можливий свербіж), з первинною кінцевою точкою зменшення свербіння на 50 % або більше, проводили у Європі, але його теперішній статус невідомий; та

інгібітори ATX/LPA. Castagna та співавт., "Development of Autotaxin Inhibitors: An Overview of the Patent and Primary Literature", J. Med. Chem., том 59, стор. 5604-5621 (2016), повідомляють, що хоча ATX був вперше виділений у 1992 році, лише один інгібітор ATX дійшов до клінічних випробувань. Ця сполука GLPG1690 пройшла дванадцяти тижневе плацебо-контрольоване дослідження фази 2a (NCT02738801) при ідіопатичному легеневому фіброзі.

Сам UDCA був показаний у кількох випробуваннях для полегшення сверблячки та поліпшення аналізів у сироватці крові печінки при внутрішньопечінковому холестазі вагітних, що розглядається як лікування першої лінії. UDCA є поширеним для внутрішньопечінкових холестатичних захворювань, завдяки його дії на зменшення холестаза шляхом поліпшення гепатобіліарної секреції; але він не ефективний для зменшення свербю у інших формах холестатичної сверблячки, та діючі настанови не рекомендують його використовувати.

Обетихолева кислота (OCA, 6 α етилхенодезоксихолева кислота, Intercept Pharmaceuticals OCALIVA), напівсинтетичний аналог жовчної кислоти, який є високопотужним агоністом фарнезоїдного X-рецептору, затверджена у США для лікування PBC спільно з UDCA або коли UDCA не переноситься. Однак, хоча вона знижує лужну фосфатазу (біомаркер холестаза), вона має загальний побічний ефект - загострення свербю. У інструкції із застосування OCALIVA,

про важкий свербіж повідомлялося у 23 % пацієнтів у групі, що приймала 10 мг OCALIVA, у 19 % пацієнтів у групі, що приймала OCALIVA із поступовим збільшенням дози, та у 7 % пацієнтів у групі, що приймала плацебо, у 12-місячному подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні 216 пацієнтів.

Таким чином, антихолестатичні агенти, такі як аналоги жовчної кислоти, можуть не мати ніякого ефекту або навіть негативний ефект на холестатичну сверблячку.

Селаделпар

Селаделпар (Міжнародна непатентована назва – INN) має хімічну назву [4-((2R)-2-етокси-3-[4-(трифторметил)фенокси]пропіл)сульфаніл)-2-метил-фенокси]оцтова кислота [назва за IUPAC з ВООЗ рекомендованого INN: переліку 77], та кодівий номер MBX-8025. Селаделпар та його синтез, рецептура та застосування описані, наприклад, у патенті США № 7301050 (сполука 15 у Таблиці 1, Приклад М, пункт формули 49), патенті США № 7635718 (сполука 15 у Таблиці 1, Приклад М) та патенті США № 8106095 (сполука 15 у Таблиці 1, Приклад М, пункт формули 14). Лізинові (l-лізинові) солі селаделпару та споріднених сполук описані у патенті США № 7709682 (l-лізинова сіль селаделпару у Прикладах, кристалічні форми заявлено у формулі).

Селаделпар є активним при пероральному введенні, потужним (2 нМ) агоністом δ-рецептору, що активується проліфераторами пероксисом (PPARδ). Він специфічний (> у 600 разів та > у 2500 разів у порівнянні з рецепторами PPARα та PPARγ). Активація PPARδ стимулює окиснення та утилізацію жирних кислот, покращує метаболізм плазматичних ліпідів та ліпопротеїнів, утилізацію глюкози та мітохондріальне дихання, а також зберігає гомеостаз стовбурових клітин. Згідно патенту США № 7301050, агоністи PPARδ, такі як селаделпар, пропонуються до лікування PPARδ-опосередкованих станів, включаючи "діабет, серцево-судинні захворювання, метаболічний X синдром, гіперхолестеринемію, гіпо-ліпопротеїн високої густини (ЛВГ)-холестеринемію, гіпо-ліпопротеїн низької густини (ЛНГ)-холестеринемію, дисліпідемію, атеросклероз та ожиріння", причому дисліпідемія включає гіпертригліцеридемію та змішану гіперліпідемію.

Патент США № 9486428 та РСТ Міжнародна Публікація № WO 2015/143178 описують лікування внутрішньопечінкових холестатичних захворювань, таких як PBC, PSC, PFIC та AS, за допомогою селаделпару або його солей.

Короткий опис винаходу

Даний винахід являє собою спосіб лікування холестатичної сверблячки, що включає введення селаделпару або його солі.

У різних аспектах, даний винахід включає:

селаделпар або його сіль для застосування у лікуванні холестатичної сверблячки; застосування селаделпару або його солі у лікуванні холестатичної сверблячки, або у виробництві лікарського засобу для лікування холестатичної сверблячки; фармацевтичні композиції, що включають селаделпар або його сіль для лікування холестатичної сверблячки; та

способи лікування холестатичної сверблячки шляхом введення селаделпару або його солі.

Було показано, що селаделпар є ефективним у лікуванні PBC при пероральних дозах 5, 10, 50 та 200 мг/день; та, як очікується, є ефективним при дозуваннях між 0,5 мг/день та 25 мг/день. Очікують, що він буде корисним при інших внутрішньопечінкових холестатичних захворюваннях при аналогічних дозуваннях; а також прогнозують, що він буде корисним при лікуванні холестатичної сверблячки.

Варіанти втілення даного винаходу, яким віддають перевагу, охарактеризовані у описі та ознаками пунктів формули 1-24, поданих у цій заявці.

Опис винаходу

Визначення

Холестатична сверблячка та її лікування описані у параграфах під заголовками "Холестатична сверблячка" та "Лікування холестатичної сверблячки" розділу "Рівень техніки".

"Лікування" холестатичної сверблячки у людини включає одне або більше з:

(1) попередження або зниження ризику розвитку свербожу, тобто досягнення того, щоб у суб'єкта, який може бути схильний до стану, для якого холестатична сверблячка є симптомом, але ще не відчуває або не виявляє симптомів свербожу, не розвивалися клінічні симптоми холестатичної сверблячки (тобто профілактика);

(2) пригнічення свербожу, тобто зупинка або сповільнення розвитку свербожу; та

(3) полегшення свербожу, тобто зменшення кількості, частоти, тривалості або важкості клінічних симптомів свербожу.

"Терапевтично ефективна кількість" селаделпару або солі селаделпару означає таку кількість, яка при введенні людині для лікування холестатичної сверблячки достатня для

здійснення лікування зазначеної сверблячки. Терапевтично ефективна кількість для конкретного суб'єкта різниться залежно від віку, здоров'я та фізичного стану суб'єкта, що підлягає лікуванню, первинного захворювання печінки та жовчних шляхів, свербожу та його ступеню, оцінки медичної ситуації та інших значущих факторів. Очікується, що терапевтично ефективна кількість матиме відносно широкий діапазон, який можна визначити шляхом звичайних експериментів.

"Селаделпар" описано у параграфі під заголовком "Селаделпар" розділу "Рівень техніки".

Солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі) селаделпару охоплюються цим винаходом та застосовні у способах, описаних у даній заявці. Ці солі переважно утворені з фармацевтично прийнятними кислотами. Див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts" під ред. Stahl та Wermuth, Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, Швейцарія, що містить розлогіий огляд фармацевтичних солей, їх вибору, одержання та застосування. Якщо з контексту не зрозуміло інше, посилання на селаделпар є посиланням як на сполуку, так і на її солі.

Оскільки селаделпар містить карбоксильну групу, він здатен утворювати солі, якщо наявний кислотний протон реагує з неорганічними або органічними основами. Як правило, селаделпар обробляють надлишком лужного реагенту, такого як гідроксид, карбонат або алкоксид, який містить належний катіон. Прикладами катіонів, наявних у фармацевтично прийнятних солях, є такі катіони, як Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} та NH_4^+ . Звідси, придатні неорганічні основи включають кальцію гідроксид, калію гідроксид, натрію карбонат та натрію гідроксид. Солі також можуть бути з органічними основами, такі як солі первинних, вторинних та третинних амінів, заміщених амінів, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються у природі, а також циклічних амінів, включаючи ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-диметиламіноетанол, трометамін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, N-алкілглюкаміни, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин і т.п. Як зазначалось у параграфі "Селаделпар", на даний момент селаделпар включають у рецептури у вигляді дигідрату його l-лізинової солі.

"Включати" або "містити" та їх граматичні варіанти є термінами включення, а не обмеження, та використовуються з наміром позначити наявність зазначених компонентів, груп, етапів і т.п., але не виключити наявність або додавання інших компонентів, груп, етапів і т.п. Тому "включати" не означає "складатися з", "складатися по суті з" або "складатися лише з"; і, наприклад, препарат, який "включає" сполуку, повинен містити цю сполуку, але також може містити інші активні інгредієнти та/або допоміжні речовини.

Композиція та введення

Селаделпар можна вводити будь-яким шляхом, підходящим для суб'єкта, що піддається лікуванню, та природи стану суб'єкта. Шляхи введення включають ін'єкційне введення, включаючи внутрішньовенні, внутрішньоочеревинні, внутрішньом'язові та підшкірні ін'єкції, трансмукозальну або трансдермальну доставку за допомогою засобів для місцевого нанесення, спреїв для носа, супозиторіїв та подібних, або ж пероральне введення. Композиції можуть не обов'язково бути ліпосомними композиціями, емульсіями, композиціями для введення лікарського засобу через слизові мембрани або ж трансдермальними композиціями. Придатні для кожного з цих способів введення композиції можна знайти, наприклад, у "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20-те вид., під ред. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, Філадельфія, Пенсильванія, США. Оскільки селаделпар доступний перорально, то типові композиції будуть пероральні, а типові лікарські форми будуть являти собою таблетки або капсули для перорального введення. Як зазначалося у параграфі "Селаделпар", для клінічних досліджень селаделпар включали до складу капсул.

Залежно від бажаного способу введення фармацевтичні композиції можуть бути у вигляді твердих, напівтвердих або рідких лікарських форм, більш бажано у одиничній лікарській формі, яка придатна для однократного введення точної дози. Крім ефективної кількості селаделпару, композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, включаючи ад'юванти, які сприяють виготовленню з діючих речовин препаратів, придатних для фармацевтичного застосування. "Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" позначає допоміжну речовину або суміш допоміжних речовин, яка не впливає на ефективність біологічної активності діючої(-их) сполуки(сполук) та яка не є токсичною або іншим чином небажаною для суб'єкта, якому її вводять.

Для твердих композицій звичні допоміжні речовини включають, наприклад, фармацевтично придатні ступені очистки манітолу, лактози, крохмалю, магнію стеарату, натрію сахарину, тальку, целюлози, глюкози, сахарози, магнію карбонату і т.п. Рідкі придатні до фармакологічного введення композиції можуть, наприклад, виготовлятися шляхом розчинення, диспергування і т.д. діючої сполуки згідно наданого тут опису та не обов'язкових фармацевтичних ад'ювантів у

воді або водній допоміжній речовині, такій як, наприклад, вода, сольовий розчин, водна декстроза і т.п., з утворенням розчину або суспензії. За бажанням фармацевтична композиція для введення може також містити невеликі кількості нетоксичних додаткових допоміжних речовин, таких як змочувальні або емульгувальні агенти, рН-буферизуючі агенти і т.п., наприклад, натрію ацетат, сорбітану монолаурат, триетаноламіну натрію ацетат, триетаноламіну олеат і т.д.

Композиція для перорального введення, як правило, має форму таблетки або капсули; або ж, особливо для педіатричного застосування, може бути водним або неводним розчином, суспензією або сиропом. Формами для перорального введення, яким віддають перевагу, є таблетки та капсули. Таблетки та капсули для перорального застосування, як правило, містять одну або більше загальнозживаних допоміжних речовин, таких як лактоза та кукурудзяний крохмаль. Також звичним є додавання змащувальних агентів, таких як магнію стеарат. При застосуванні рідких суспензій діюча речовина може бути поєднана з емульгувальними та суспендувальними допоміжними речовинами. За бажанням можна також додавати ароматизатори, барвники та/або підсолоджувачі. Інші необов'язкові допоміжні речовини для включення у пероральний препарат включають консерванти, суспендуючі агенти, загущувачі і т.п.

Як правило, фармацевтичну композицію селаделпару або набір, що містить композиції селаделпару, пакують у контейнер з етикеткою та/або інструкціями, які надають інформацію про застосування фармацевтичної композиції або набору у лікуванні холестатичної сверблячки.

Очікується, що підходяща (тобто терапевтично ефективна) кількість селаделпару або його солі для перорального застосування, у перерахунку на кількість селаделпару, становитиме щонайменше 0,5 мг/день, наприклад, щонайменше 1 мг/день, тобто щонайменше 2 мг/день або щонайменше 5 мг/день; але не більше, ніж 50 мг/день, наприклад, не більше, ніж 25 мг/день, тобто не більше, ніж 15 мг/день, або не більше, ніж 10 мг/день; наприклад, у межах будь-якого інтервалу, визначеного за допомогою одного з "щонайменших" значень та одного з "не більше, ніж" значень, таких як щонайменше 1 мг/день або не більше, ніж 25 мг/день (тобто 1 – 25 мг/день) або щонайменше 2 мг/день або не більше, ніж 10 мг/день; наприклад, 2 мг/день, 5 мг/день або 10 мг/день, для дорослого пацієнта з холестатичною сверблячкою, залежно від ступеню та важкості сверблячки, першопричини стану, пов'язаного зі сверблячкою, та таких факторів, як печінкова та ниркова функції. Тобто підходяща кількість селаделпару для перорального застосування у дорослих для лікування холестатичної сверблячки при таких хворобливих станах, як PBC, як очікується, буде на нижній межі кількостей, використаних у Прикладі 1, але включає кількості, використані у рамках дослідження, описаного у Прикладі 2. Відповідні зменшення дози до або нижче нижнього кінця зовнішнього діапазону, описаного вище, будуть зроблені для суб'єктів, які є дітьми, при таких захворюваннях, як PFIC та AS, залежно від таких додаткових факторів, як вік та маса тіла; та у суб'єктів зі значним погіршенням роботи печінки, таких як суб'єкти у класах B та C Чайлда-П'ю, залежно від ступеня погіршення. Ці кількості представляють середню добову дозу, а не обов'язково кількість, що вводиться у разовій дозі. Дозування може бути з такою ж частотою, як більше одного разу на добу (де кількість або добова доза буде розділена на кількість прийомів на добу), але, як правило, буде один раз на добу (де кількість вводиться за один прийом). Необов'язково, особливо у випадках значного погіршення роботи печінки, дозування може бути рідше, ніж один раз на день, наприклад, між одним разом на тиждень та через день, наприклад, один раз на тиждень, двічі на тиждень (особливо при дозах щонайменше три дні між прийомами), три рази на тиждень (особливо з дозами щонайменше два дні між прийомами) або через день; таким чином, що, як приклад, суб'єкт може отримувати 5 мг два рази на тиждень для одержання кількості (добова доза) 1,4 мг/добу.

Звичайний фахівець у галузі лікування холестатичної сверблячки, який буде, як правило, спеціалістом, звичайно кваліфікованим у галузі лікування захворювань печінки та жовчних шляхів, але може бути гінекологом у випадку ICP, буде здатен встановити терапевтично ефективну кількість селаделпару або солі селаделпару для конкретного ступеню сверблячки, першопричини - стадії захворювання печінки та жовчних шляхів та пацієнта, таким чином, щоб одержати терапевтично ефективну кількість для лікування холестатичної сверблячки без надмірного експериментування та покладаючись на особисті знання, попередній рівень техніки та інформацію з цієї заявki.

Приклади

Приклад 1: Високодозне дослідження при PBC (NCT02609048)

Піддослідні суб'єкти були дорослими чоловіками або жінками з PBC, діагностованим принаймні за двома із трьох наступних критеріїв: (а) лужна фосфатаза (ALP) вище верхньої

межі норми (ULN) щонайменше протягом шести місяців у анамнезі; (б) позитивні антитілохондріальні антитіла титром $> 1/40$ за імуофлуоресценцією або позитивний M2 за твердофазним імуоферментним аналізом або позитивні PBC-специфічні антинуклеарні антитіла, та (в) задокументовані результати біопсії печінки, що відповідають PBC, при стабільній та рекомендованій дозі UDCA протягом минулих дванадцяти місяців, та $ALP \geq 1,67 \times ULN$. Критерії виключення мали у своєму складі AST або $ALT \geq 3 \times ULN$, загальний білірубін ($TBIL$) $\geq 2 \times ULN$, аутоімунний гепатит або хронічний вірусний гепатит у анамнезі, PSC, поточне застосування фібрів або симвастатину, застосування колхіцину, метотрексату, азатіоприну або системних стероїдів у попередні два місяці, застосування експериментального лікування PBC та застосування експериментального або незатвердженого імуносупресора. Суб'єктів рандомізували для прийому або плацебо, або селаделпару у вигляді дигідрату l-лізінової солі у дозі 50 мг/день або 200 мг/день перорально у формі капсули протягом 12 тижнів. Сверблячку оцінювали, використовуючи системи оцінювання VAS, 5-D шкалу свербіння та PBC-40. Під час дослідження спостерігали три випадки безсимптомного підвищення трансаміназ (два у групі 200 мг та один у групі 50 мг): усі три піддалися оберненню після припинення лікування та не супроводжувалися зростанням загального білірубину. Оскільки дослідження вже дало чіткий сигнал ефективності, то дослідження припинили. Після розкриття рандомізаційного коду цього дослідження, аналізували зміни головної кінцевої точки ALP, користуючись даними, доступними від 26 суб'єктів (10 у групі, що одержувала плацебо, 9 у групі, що одержувала 50 мг/день селаделпару, та 7 у групі, що одержувала 200 мг/день селаделпару), що брали участь у дослідженні та закінчили принаймні два тижні лікування, та спостерігали значний антихолестатичний ефект. Незважаючи на значний антихолестатичний ефект, під час лікування не було повідомлень про побічні ефекти свербіння.

Приклад 2: Низькодозне дослідження при (NCT02955602)

Даний приклад описує дослідження, подібне дослідженню Прикладу 1, але з включенням пацієнтів, які не переносили UDCA, та з використанням доз 5 мг/день або 10 мг/день селаделпару у вигляді дигідрату l-лізінової солі перорально у формі капсули, з введенням дози один раз на день. Через 12 тижнів селаделпар навіть у дозах до 5 мг/день сприяв регресії холестази, знижував рівні трансаміназ, знижував рівні холестерину ЛПНГ та зменшував запалення. Один пацієнт, що розпочав дослідження з інтенсивною сверблячкою, перервав випробування через п'ять днів прийому селаделпару у концентрації 10 мг/день через посилення свербіння, можливо пов'язане з PBC.

Через 12 тижнів результати оцінки сверблячки за допомогою VAS (0-100 шкала) були наступними:

Візит	Селаделпар 5 мг/день				Селаделпар 10 мг/день			
	№	Середнє	Q1	Q3	№	Середнє	Q1	Q3
Візит 2 (День 1)	11	8	0	20	11	25	5	65
Візит 3 (Тиждень 1)	11	10	2	30	10	13	4	50
Візит 4 (Тиждень 2)	11	9	0	13	11	30	5	50
Візит 5 (Тиждень 4)	11	10	0	15	11	20	5	33
Візит 6 (Тиждень 6)	11	5	0	15	11	10	5	25
Візит 7 (Тиждень 8)	11	7	0	25	11	15	3	30
Візит 8 (Тиждень 12)	11	3	0	15	11	6	0	39

(Q1 = перший/нижній квартиль, Q3 = третій/верхній квартиль)

Як видно з таблиці, селаделпар як при концентрації 5 мг/день, так і при концентрації 10 мг/день, значно знижував холестатичну сверблячку, пов'язану з PBC.

Через 12 тижнів, пацієнтам у групі, що одержувала 5 мг/день, дозволили підвищити їх дозу селаделпару до 10 мг/день через їх ALP реакцію (група, що одержувала 5/10 мг). Через 26 тижнів, 119 пацієнтів отримали щонайменше одну дозу селаделпару, з яких 79 (66 %) повідомили про свербіж у анамнезі. 37 пацієнтів з VAS > 0 на момент включення у дослідження пройшли проміжне дослідження на 26 тижні: 18 пацієнтів у групі, що одержувала 5/10 мг, та 19 пацієнтів у групі, що одержувала 10 мг. Вихідне середнє VAS становило 15 (інтервал 1-68) та 50 (інтервал 5-90) у групі, що одержувала 5/10 мг, та у групі, що одержувала 10 мг, відповідно. У 26 тижнів, середні зміни у VAS складали -50 % та -55 % у групі, що одержувала 5/10 мг, та у групі, що одержувала 10 мг, відповідно. Не було помічено ніяких серйозних побічних ефектів у зв'язку із сверблячкою; хоча про свербіж як про побічний ефект повідомляли 24/119 (20 %) пацієнтів. У 26 тижнів не було жодного припинення дослідження, пов'язаного із селаделпаром.

Приклад 3

Дорослих суб'єктів зі захворюванням печінки та жовчних шляхів, що, як правило, пов'язане зі сверблячкою, таким як PSC, PFIC або AS, лікували перорально дозами селаделпару 1, 2, 5 та 10 мг/день. Суб'єктами дозволяли прийом інших звичайних ліків, включаючи UDCA. Для оцінки безпеки та фармакодинаміки суб'єктів оцінювали перед дослідженням, через певні інтервали під час дослідження, такі як кожні 4 тижні протягом дослідження, та через 4 тижні після останньої дози селаделпарової терапії. При кожному візиті у суб'єктів визначали холестатичні симптоми та біомаркери, та оцінювали холестатичну сверблячку. Суб'єкти також вели щоденники здоров'я, які розглядали при кожному візиті. Суб'єкти показали покращення свого захворювання, що проявлялося, наприклад, зниженням у ALP та GGT; а також поліпшенням у стані холестатичної сверблячки.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування сполуки, яка являє собою селаделпар або його сіль, для лікування холестатичного свербіжжя, пов'язаного з первинним біліарним холангітом.
2. Застосування за п. 1, де селаделпар або його сіль являє собою L-лізинову сіль селаделпару.
- 3 Застосування за п. 2, де L-лізинова сіль селаделпару являє собою дигідрат L-лізинової солі селаделпару.
4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де сполуку вводять перорально.
5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де кількість сполуки становить від 0,5 до 50 мг/день, у розрахунку на селаделпар.
6. Застосування за п. 5, де кількість сполуки становить принаймні 1 мг/день.
7. Застосування за п. 5 або 6, де кількість сполуки становить не більше ніж 25 мг/день.
8. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, де кількість сполуки становить 2, 5 або 10 мг/день.
9. Застосування за будь-яким з пп. 1-8, де кількість сполуки становить 10 мг/день.
10. Застосування за будь-яким з пп. 1-9, де сполуку вводять один раз на день.