



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112020005074-1 A2**



**(22) Data do Depósito: 24/09/2018**

**(43) Data da Publicação Nacional: 15/09/2020**

---

**(54) Título:** TRATAMENTO DE PRURIDO COLESTÁTICO

**(51) Int. Cl.:** A61K 31/192; A61P 1/16.

**(30) Prioridade Unionista:** 26/09/2017 US 62/563,395.

**(71) Depositante(es):** CYMABAY THERAPEUTICS, INC..

**(72) Inventor(es):** POL BOUDES; CHARLES A. MCWHERTER; ALEXANDRA S. STEINBERG.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2018052490 de 24/09/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2019/067373 de 04/04/2019

**(85) Data da Fase Nacional:** 13/03/2020

**(57) Resumo:** A presente invenção refere-se ao tratamento de prurido colestático através de terapia com seladelpar ou um sal do mesmo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"TRATAMENTO DE PRURIDO COLESTÁTICO"**.

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção refere-se ao tratamento de prurido colestático.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

TRATAMENTO DE PRURIDO COLESTÁTICO

[002] Prurido (sarna) é um sintoma bem conhecido, frequente, e usualmente angustiante de várias doenças hepatobiliares, particularmente distúrbios colestáticos, onde é referido como prurido colestático ou prurido de colestase. Ele pode ser suave e tolerável, mas também pode reduzir dramaticamente qualidade de vida, causar severa privação de sono e humor depressivo, e pode mesmo induzir formação de pensamentos suicidas em pacientes mais afetados pelo mesmo. A grande maioria de pacientes reporta uma variação diurna em intensidade de coceira, com a coceira mais intensa no fim da noite e início da noite. A coceira é tipicamente reportada como localizada nos membros e as solas dos pés e palmas das mãos (prurido palmoplantar), mas coceira generalizada também pode ocorrer. A coceira é frequentemente exacerbada por tensão psicológica, calor, e contato com certos tecidos tal como lã.

[003] Beuers et al., "Pruritus in Cholestasis: Facts and Fiction", *Hepatology*, vol. 60, pp. 399-407 (2014), listam em sua Tabela 1 (página 401), os seguintes exemplos de doenças hepatobiliares tipicamente associadas com prurido colestático:

[004] Colestase hepatocelular:

[005] Colestase intra-hepática de gravidez (ICP); colestase induzida por estrogênio, progesterona ou testosterona; colestase hepatocelular induzida por toxina ou outra droga; colestase intra-hepática recorrente benigna (BRIC); colestase intra-hepática familiar progressiva

tipo 1 e 2 (PFIC1, PFIC2); e hepatite C viral crônica (mas eles notam que colestase induzida por nutrição parenteral, hepatite B crônica, e doença de fígado gorduroso alcoólica e não alcoólica (NAFLD) não são ou são somente excepcionalmente acompanhadas por coceira), colestase colangiocelular (com dano de duto de bile intra-hepático); colangite biliar primária (PBC – anteriormente chamada cirrose biliar primária); colangite esclerosante primária (PSC); colangite esclerosante secundária (SSC); sarcoidose; deficiência ABCB4 (incluindo PFIC3); síndrome Alagille (AS); e colangiopatias de duto pequeno induzidas por droga (mas eles notam que má formações de placa dutal tais como hamartomas biliares [complexos von Meyenburg], síndrome Caroli, e fibrose de fígado congênita tipicamente não são acompanhadas por coceira), colestase obstrutiva; doença de cálculo biliar; colangite esclerosante primária e secundária (PSC, SSC); colangite associada com IgG4; atresia biliar; carcinoma colangiocelular; adenoma de duto de bile benigno; linfadenopatia hilar; e carcinoma de cabeça pancreático.

[006] Hegade et al., "Drug treatment of pruritus in liver diseases", Clin. Med., vol. 15(4), pp. 351-357 (2015), dizem que "Em prática clínica, as doenças de fígado colestatas (CLD) mais comumente encontradas associadas com prurido são cirrose biliar primária (PBC), colangite esclerosante primária (PSC) e colestase intra-hepática de gravidez. Historicamente, prurido tem sido observado acompanhar icterícia, mas não é incomum ver prurido como a primeira manifestação de colestase mesmo antes do início de icterícia ou outros sintomas. Existe considerável variação na frequência e predominância de prurido em diferentes condições colestatas. Por exemplo, ele é experimentado por até 80% de pacientes com PBC e PSC e por 5-15% de pacientes com hepatite C crônica em qualquer momento durante o curso de sua doença. Ele é menos comum em pacientes com colestase extraepática

quando em uma série prurido ocorreu em 17% de todos os pacientes com icterícia obstrutiva não neoplásidca e 45% de pacientes com icte-  
rícia obstrutiva neoplástica. Também, prurido é raro em doenças de  
fígado comuns como doenças de fígado relacionadas com álcool e do-  
enças de fígado gorduroso não alcoólicas. Interessantemente, por ra-  
zões que atualmente são inexplicadas, a severidade de prurido visto  
em condições colestáticas não tem relação com o grau de severidade  
de colestase, isto é, pacientes com severidades similares de doença  
de fígado e colestase têm graus de prurido acentuadamente diferen-  
tes. " Hegade et al., "A systematic approach to the management of  
cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis", *Frontline Gastroentero-  
logy*, vol. 7, pp. 158-166 (2016), notam que prurido em pacientes com  
PBC é independente da severidade bioquímica, duração da doença, e  
estágio histológico de PBC; de modo que um paciente com PBC de  
estágio inicial e testes de função de fígado normais podem ter severa  
coceira enquanto um paciente com PBC avançada e disfunção de fí-  
gado pode não ter prurido.

[007] De acordo com Beuers et al., estudos sobre transmissão de  
sinal em prurido revelaram que, contrário à visão predominante de tão  
recentemente quanto 20 anos atrás, percepção de coceira não é  
transmitida através de fibras de dor, e que a própria dor tem um efeito  
inibidor sobre coceira. Uma variedade de moléculas foi discutida como  
potenciais agentes causadores em prurido colestático, incluindo opioi-  
des endógenos, histamina, serotonina, vários metabólitos esteroides  
(particularmente progestogênios e estrogênios), e, mais importante-  
mente, sais de bile. Mas, de acordo com Beuers et al., níveis em soro  
e/ou tecido destes pruridogênios suspeitos nunca foram verificados  
correlacionarem de perto com intensidade de coceira, tornando-os  
menos prováveis de serem o verdadeiro agente causador, embora al-  
guns possam modular antes que iniciar as cadeias de sinalização de

coceira (ver Beuers et al. Tabela 2, página 403). Beuers et al. concluem que um fator chave para o início de coceira em prurido colestático pode ser ácido lisofosfatídico (LPA) e autotaxina (ATX, também conhecida como lisofosfolipase D, NPP2, e ENPP2), que é responsável pela formação de LPA a partir de lisofosfatidil colina; e eles notam observações suportando isto, embora eles também notem que elevação de ATX pode ocorrer em estados fisiológicos não colestáticos como gravidez normal.

[008] Prurido pode ser numericamente avaliado de várias maneiras. Dois métodos de avaliação numérica unidimensional são a Escala Análoga Visual (VAS), onde o sujeito com uma linha com o ponto final à esquerda rotulado como "nenhuma coceira" e o ponto final à direita rotulado como "pior coceira possível", e a Escala de Classificação Numérica (NRS), na qual o sujeito é apresentado com uma linha marcada como uma régua, tipicamente a partir de 0 a 10 ou 0 a 100, ou como uma série de 11 quadrados numerados de 0 a 10. Em qualquer método, o sujeito é instado a marcar um local sobre a linha, ou selecionar um quadrado, correspondendo a seu nível de coceira, que pode ser seu presente nível de coceira, ou o pior nível de coceira que eles experimentaram em um período de nova chamada tal como as prévias 24 horas. O termo VAS também é algumas vezes usado para descrever uma escala onde a linha é marcada como uma régua em adição a ter seus pontos finais rotulados. A VAS foi validada para uso em experimentos clínicos para medição de prurido e é recomendada pelo International Forum for the Study of Itch (Ständer et al., "Pruritus Assessment in Clinical trials: Consensus Recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials", *Acta Derm. Venereol.*, vol. 93, pp. 509-514 (2013)). Métodos de avaliação numérica multidimensional são a escala de coceira 5-D (Elman et al., "The 5-D itch scale: a new measure of pruri-

tus", *Br. J. Dermatol.*, vol. 162(3), pp. 587-593 (2010)), que avalia prurido sobre as duas semanas passadas sobre duração (qual duração por dia), grau (quão intensa), direção (crescente ou decrescente), incapacitação (impacto da coceira sobre a vida), e distribuição (localização no corpo), com cada dimensão feita escore numérico; e PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis", *Gut*, vol. 54, pp. 1622-1629 (2005)), que usa 40 questões sobre qualidade de vida sobre as quatro semanas passadas, com 3 questões feitas escore numérico específicas para coceira.

### **TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA PRURIDO COLESTÁTICO**

[009] Hegade et al. (*Clin. Med.*) lista o seguinte como recomendações terapêuticas baseadas em evidência para prurido colestático (Tabela 2, página 353): as resinas de ácido de bile colestiramina e colesevelam, resinas de troca de ânions usadas para absorção de ácido de bile, recomendadas como terapia de primeira linha. Efeitos colaterais incluem sabor desagradável, inchaço, constipação, e diarreia; e interações (genericamente, reduzida absorção) com drogas orais de diabetes, diuréticos tiazida, warfarina, e outros, requerendo que elas sejam dadas 2-4 horas antes ou após outras medicações). Hegade et al., notam que embora colesevelam cause menos efeitos colaterais que colestiramina, um pequeno experimento cego – duplo verificou que ela não era mais efetiva que placebo em alívio de prurido colestático em PBC e PSC; rifampicina, um agente antibacteriano comum que é um agonista de receptor de pregnano X e indutor de enzima, recomendado como terapia de segunda linha. Rifampicina foi mostrada reduzir níveis de ATX em soro comparada com placebo, e tratamento conduz a resolução pelo menos parcial de prurido em muitos pacientes. Entretanto, efeitos colaterais incluem náusea, vômito, diarreia, apetite diminuído, dor de cabeça, febre, exantema, e enru-

bescimento, embora estes sejam todos transientes e resolvam com descontinuação; enquanto efeitos colaterais mais sérios incluem hepatite, anemia hemolítica, trombocitopenia, prejuízo renal, e alteração em metabolismo de droga: um estudo anterior reportou uma incidência de 12,5% de hepatite com rifampicina, e um estudo mais recente reportou uma incidência de 7,3% de hepatite significativa. Monitoramento de bioquímica de fígado e contagem de sangue são requeridas; naltrexona, um antagonista opioide, recomendado como terapia de terceira linha. Vários estudos mostram que antagonistas orais como naltrexona e nalmeveno, e o antagonista IV naloxona, são todos mais prováveis de reduzirem prurido colestático que a intervenção controle. Entretanto, estes agentes têm o significativo conceito de reação de retirada semelhante a opioide – um grupo de sintomas caracterizado por dor abdominal, taquicardia, alta pressão sanguínea, goose bumps, pesadelos, e despersonalização – embora esta reação possa ser minimizada através de titulação ascendente de dose. Hepatotóxicidade também foi reportada, e os antagonistas opioides são contraindicados em hepatite aguda, insuficiência de fígado, função pulmonar suprimida, vício em droga, e naqueles recebendo medicações opioides; e sertralina, um inibidor de retomada de serotonina seletivo, comumente prescrito como um antidepressivo, recomendado como terapia de quarta linha. Hegade et al. reportam que dois estudos mostraram que sertralina foi bem tolerada e moderadamente efetiva em redução de intensidade de coceira em prurido colestático, com um efeito independente de aperfeiçoamento em depressão. Sertralina é genericamente bem tolerada, mas efeitos colaterais incomuns incluem náusea, tontura, diarreia, alucinações visuais, e fadiga aumentada.

[0010] Agentes experimentais incluem:

[0011] Inibidores de ASBT (transportador de ácido de bile dependente de sódio apical – também conhecido como IBAT: transporta-

dor de ácido de bile ileal). GSK2330672, um inibidor seletivo de ASBT humano, completou um estudo Fase 2a em pacientes de PBC com prurido em 2016; e foi reportado que GSK2330672 produziu reduções significativamente maiores em escores de coceira (escala de classificação numérica de 1-10, escore de domínio de coceira PBC-40, e escala de coceira 5-D) que placebo. O efeito colateral mais comum foi diarreia (33% de sujeitos), que, dizem os investigadores, "pode limitar o uso de longo termo desta droga". Um estudo de dose – resposta maior (CT02966834) está recrutando: fibratos (fenofibrato e bezafibrato), já considerados como terapia anticoléstática para PBC em combinação com UDCA. Anteriores estudos Japonenes reportaram aperfeiçoamento ou desaparecimento de prurido em pacientes com PBC tratados com fibratos. Um estudo de Fase 3 de dois anos (BEZURSO, NCT01654731) em pacientes PBC com uma inadequada resposta bioquímica para ácido ursodesoxicólico (UDCA, ursodiol), adicionando 400 mg/dia de bezafibrato ou placebo à dose padrão de paciente de ursodiol, foi reportado no International Liver Congress in April 2017 (Corpechot et al., "A 2-year multicenter, double-blind, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate response to ursodeoxycholic acid (Bezurso)", *J. Hepatol.*, vol. 66, p. S89, Abstract LBO-01 (2017)), e publicado em 2018 (Corpechot et al., "A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis". *New Engl. J. Med.*, vol. 378(23), pp. 2171-2181 (2018)). Em adição a aperfeiçoamentos em escores de função de fígado, escores de coceira avaliados por VAS diminuíram no grupo de bezafibrato; embora a significância deste resultado tenha sido criticada em subsequente correspondência. Um estudo Fase 3 de três semanas (FITCH, NCT02701166), usando 400 mg/dia de bezafibrato ou placebo em pacientes com PBC, PSC, ou SSC, e em escore de coceira de  $\geq 5,0$  em uma escala de 0,0 (nenhuma coceira) a 10,0

(pior coceira possível), com um ponto final primário de redução em coceira de 50% ou mais, estava recrutando na Europa, mas seu presente status é desconhecido; e inibidores de ATX/LPA, Castagna et al., "Development of Autotaxin Inhibitors: Na Overview of the Patent and Primary literature", J. Med. Chem., vol. 59, 5604-5621 (2016), reporta que embora ATX fosse primeiro isolada em 1992, somente um inibidor de ATX progrediu para experimentos clínicos. Este composto, LLPG1690, completou um estudo de Fase 2a controlado com placebo de doze semanas (NCT02738801) em fibrose pulmonar idiopática.

[0012] A própria UDCA foi mostrada em vários experimentos aliviar coceira e aperfeiçoar testes de fígado em soro em colestase intra-hepática de gravidez, onde é vista como tratamento de primeira linha. UDCA é um tratamento comum para doenças colestáticas intra-hepáticas, devido sua ação na redução de colestase através de aperfeiçoamento de secreção hepatobiliar; mas não é efetiva em redução de prurido em outras formas de prurido colestático, e atuais diretrizes não recomendam seu uso.

[0013] Ácido obeticólico (OCA, ácido 6 $\alpha$ -etil quenodesoxicólico, Intercept Pharmaceuticals's OCALIVA), um análogo de ácido de bile semi-sintético que é um agonista de receptor de farnesoide X altamente potente, é aprovado nos US para o tratamento de PBC em conjunção com UDCA ou onde UDCA não é tolerado. Entretanto, embora ele diminua fosfatase alcalina (um biomarcador de colestase), ele tem o efeito colateral comum de exacerbar prurido. A partir da informação prescrevendo OCALIVA, prurido severo foi reportado em 23% de pacientes no braço de OCALIVA 10 mg, 195 de pacientes no braço de titulação de OCALIVA, e 7% de pacientes no braço placebo em um experimento controlado randomizado cego – duplo de 12 meses de 216 pacientes.

[0014] Assim, agentes antiolestáticos tais como os análogos de

ácido de bile podem não ter efeito, ou mesmo um efeito de piora, sobre prurido colestático.

### **SELADELPAR**

[0015] Seladelpar (International Nonproprietary Name – INN) tem o nome químico de ácido [4-([(2R)-2-etoxi-3-[4-(trifluór metil) fenoxi] propil sulfanil)-2-metil fenoxi] acético [nome IUPAC de WHO Recommended INN: List 77], e o número de código MBX-8025. Seladelpar e sua síntese, formulação, e uso são mostrados em, por exemplo, patente US 7301050 (composto 15 na Tabela 1, Exemplo M, reivindicação 49), patente US 7635718 (composto 15 na Tabela 1, Exemplo M), e patente US 8106095 (composto 15 na Tabela 1, Exemplo M, reivindicação 14). Sais de lisina (L-lisina) de seladelpar e compostos relacionados são mostrados na patente US 7709682 (sal de L-lisina seladelpar por todos os Exemplos, formas cristalinas reivindicadas).

[0016] Seladelpar é um agonista potente (2 nM), oralmente ativo de receptor- $\delta$  ativado com proliferador peroxissoma (PPAR $\delta$ ). Ele é específico (> 600 vezes e > 2500 vezes com relação a PPAR $\alpha$  e PPAR $\delta$ ). Ativação de PPAR $\delta$  estimula oxidação e utilização de ácido graxo, aperfeiçoa lipídeo em plasma e metabolismo de lipoproteína, utilização de glicose, e respiração mitocondrial, e preserva homeostase de célula tronco. De acordo com a patente US 7301050, agonistas de PPAR $\delta$ , como seladelpar, são sugeridos para tratamento de condições mediadas por PPAR $\delta$ , incluindo "diabetes, doenças cardiovasculares, síndrome Metabólica X, hipercolesterolemia, colesterolemia – lipoproteína de densidade hipo-alta (HDL), colesterolemia - proteína de densidade hiper-baixa (LDL), dislipidemia, aterosclerose, e obesidade", com dislipidemia dita incluir hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mista.

[0017] A patente US 9486428 e publicação internacional de PCT WO 2015/143178 mostram o tratamento de doenças colestáticas intra-

hepáticas, tais como PBC, PSC, PFIC, e AS, com seladelpar e seus sais.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0018] Esta invenção é o tratamento de prurido colestático através de administração de seladelpar ou um sal do mesmo.

[0019] Em vários aspectos, esta invenção é:

[0020] Seladelpar ou um sal do mesmo para uso em tratamento de prurido colestático;

[0021] O uso de seladelpar ou um seu sal para tratamento de prurido colestático, ou na fabricação de um medicamento para tratamento de prurido colestático;

[0022] Composições farmacêuticas compreendendo seladelpar ou um sal do mesmo para tratamento de prurido colestático; e

[0023] Métodos de tratamento de prurido colestático através de administração de seladelpar ou um sal do mesmo.

[0024] Seladelpar já foi demonstrado ser efetivo no tratamento de PBC em doses orais de 5, 10, 50, e 200 mg/dia; e é esperado ser efetivo em dosagens entre 0,5 mg/dia e 25 mg/dia. Ele é esperado ser útil em outras doenças colestáticas intra-hepáticas em dosagens similares; e também é esperado ser útil no tratamento de prurido colestático.

[0025] Realizações preferidas desta invenção são caracterizadas pelo relatório descritivo e pelas características de Reivindicações 1 a 24 deste pedido de patente como depositado.

### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

#### **DEFINIÇÕES**

[0026] Prurido colestático e seu tratamento são descritos nas subseções intituladas "Prurido Colestático" e "Tratamentos para prurido colestático" dos Antecedentes da Técnica.

[0027] "Tratando" ou "tratamento" de prurido colestático em um humano inclui uma ou mais de:

[0028] (1) prevenção ou redução de risco de desenvolvimento de prurido, isto é, fazendo com que o prurido colestático não se desenvolva em um sujeito que pode ser predisposto a uma condição para a qual prurido colestático é um sintoma mas que ainda não experimenta ou mostra o prurido (isto é, profilaxia); (2) inibição de prurido, isto é, impedindo ou reduzindo o desenvolvimento do prurido; e (3) alívio de prurido, isto é, reduzindo o número, frequência, duração ou severidade do prurido.

[0029] Uma "quantidade terapeuticamente efetiva" de seladelpar ou um sal de seladelpar significa aquela quantidade que, quando administrada a um humano para tratamento de prurido colestático, é suficiente para efetuar tratamento para o prurido. A quantidade terapeuticamente efetiva para um particular sujeito varia dependendo da idade, saúde e condição física do sujeito a ser tratado, a doença hepatobiliar subjacente, o prurido e sua extensão, a avaliação da situação médica, e outros fatores relevantes. É esperado que a quantidade terapeuticamente efetiva cairá em uma faixa relativamente ampla que pode ser determinada através de experimento de rotina.

[0030] Seladelpar é descrito na subseção intitulada "Seladelpar" do Antecedente da Técnica.

[0031] Sais (por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis) de seladelpar são incluídos nesta invenção e são úteis nos métodos descritos neste pedido de patente. Estes sais são preferivelmente formados com ácidos farmacologicamente aceitáveis. Ver, por exemplo, "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts", Stahl and Wermuth, eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland, para uma discussão extensiva de sais farmacêuticos, sua seleção, preparação, e uso. A menos que o contexto requeira de outro modo, referência a seladelpar é uma referência a ambos, o composto e a seus sais.

[0032] Devido a seladelpar conter um grupo carboxila, ele pode

formar sais quando o próton ácido presente reage com bases inorgânicas ou orgânicas. Tipicamente seladelpar é tratado com um excesso de um reagente alcalino, tal como um hidróxido, carbonato ou alcóxido, um cátion apropriado. Cátions como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , e  $\text{NH}_4^+$  são exemplos de cátions presentes em sais farmacologicamente aceitáveis. Apropriadas bases inorgânicas, por isso, incluem hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e hidróxido de sódio. Sais também podem ser preparados usando bases orgânicas, tais como sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas ocorrendo naturalmente, e aminas cíclicas, incluindo isopropilamina, trimetil amina, dietil amina, trietil amina, tripropil amina, etanolamina, 2-dimetil amino etanol, trometamina, lisi na, arginina, histidi na, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glicosamina, N-alquil glicaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etil piperidina, e semelhantes. Como notado na subseção "Seladelpar", seladelpar é correntemente formulado como seu sal di-hidrato de L-lisina.

[0033] "Compreendendo" ou "contendo" e suas variantes gramaticais são palavras de inclusão e não de limitação e pretendidas especificarem a presença de estabelecidos componentes, grupos, etapas, e semelhantes. Assim "compreendendo" não significa "consistindo em", "consistindo substancialmente em", ou "consistindo somente em"; e, por exemplo, uma formulação "compreendendo" um composto tem de conter aquele composto mas também pode conter outros ingredientes ativos e/ou excipientes.

### **FORMULAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO**

[0034] Seladelpar pode ser administrado através de qualquer rota apropriada para o sujeito sendo tratado e a natureza da condição do sujeito. Rotas de administração incluem administração através de injeção, incluindo injeção intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, e

subcutânea, através de liberação transmucosa ou transdérmica, através de aplicações tópicas, spray nasal, supositório e semelhantes ou pode ser administrado oralmente. Formulações opcionalmente podem ser formulações lipossomais, emulsões, formulações designadas para administrar a droga através de membranas de mucosa ou formulações transdérmicas. Apropriadas formulações para cada um destes métodos de administração podem ser encontradas, por exemplo, em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th ed., Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., U.S.A. Devido seladelpar ser oralmente disponível, formulações típicas serão orais, e típicas formas de dosagem serão comprimidos ou cápsulas para administração oral. Como mencionado na subseção "Seladelpar", seladelpar foi formulado em cápsulas para experimentos clínicos.

[0035] Dependendo do modo de administração pretendido, as composições farmacêuticas podem estar na forma de formas de dosagem sólida, semissólida ou líquida, preferivelmente em forma de dosagem unitária apropriada para administração simples de uma dosagem precisa. Em adição a uma quantidade efetiva de seladelpar, as composições podem conter apropriados excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluindo adjuvantes que facilitam processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser farmacêuticamente usadas. "Excipiente farmacêuticamente aceitável" refere-se a um excipiente ou mistura de excipientes que não interfere com a eficácia da atividade biológica do composto(s) ativo e que não é tóxico ou de outro modo indesejável para o sujeito ao qual ele é administrado.

[0036] Para composições sólidas, excipientes convencionais incluem, por exemplo, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, celulose, glicose, sucrose, carbonato de magnésio, e semelhantes. Composições líquidas farmacologicamente administráveis podem, por exemplo, ser preparadas

através de dissolução, dispersão, etc., de um composto ativo como aqui descrito e opcionais adjuvantes farmacêuticos em água ou um excipiente aquoso, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, e semelhantes, para formação de uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada também pode conter menores quantidades de excipientes auxiliares não tóxicos tais como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e semelhantes, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina, etc.

[0037] Para administração oral, a composição genericamente tomará a forma de um comprimido ou cápsula; ou, especial mente para uso pediátrico, ela pode ser uma solução, suspensão ou xarope aquoso ou não aquoso. Comprimidos e cápsulas são formas de administração oral preferidas. Comprimidos e cápsulas para uso oral genericamente incluirão um ou mais excipientes comumente usados como lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Quando suspensões líquidas são usadas, o agente ativo pode ser combinado com excipientes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, agentes aromatizantes, corantes e/ou adoçantes também podem ser adicionados. Outros opcionais excipientes para incorporação em uma formulação oral incluem preservativos, agentes de suspensão, agentes espessantes, e semelhantes.

[0038] Tipicamente, uma composição farmacêutica de seladelpar, ou um kit compreendendo composições de seladelpar, é embalado em um recipiente com um rótulo, ou instruções, ou ambos, indicando uso da composição farmacêutica ou kit no tratamento de prurido colestático.

[0039] Uma apropriada (isto é, terapeuticamente efetiva) quantida-

de de seladelpar ou um sal do mesmo para dosagem oral, quando a quantidade é calculada como seladelpar, é esperada ser pelo menos 0,5 mg/dia, por exemplo, pelo menos 1 mg/dia, tal como pelo menos 2 mg/dia, ou pelo menos 5 mg/dia; porém não mais que 50 mg/dia, por exemplo, não mais que 25 mg/dia, tal como não mais que 15 mg/dia, ou não mais que 10 mg/dia; por exemplo, dentro de qualquer faixa definida por um dos valores "pelo menos" e um dos valores "não mais que", tal como pelo menos 1 mg/dia e não mais que 25 mg/dia (isto é, 1-25 mg/dia) ou pelo menos 2 mg/dia e não mais que 10 mg/dia; por exemplo, 2 mg/dia, 5 mg/dia, ou 10 mg/dia, para um sujeito adulto com prurido colestático, dependendo da extensão e severidade do prurido, a condição subjacente associada com o prurido, e fatores tais como função hepática e renal. Ou seja, uma quantidade apropriada de seladelpar para dosagem oral para adultos para tratar prurido colestático em condições tais como PBC é esperada estar abaixo de extremidade inferior das quantidades empregadas em Exemplo 1 mas inclui as quantidades empregadas em Exemplo 2. Apropriadas reduções em dose na direção ou abaixo de extremidade inferior da faixa mis externa acima serão feitas para sujeitos que são crianças em doenças tais como PFIC e AS, dependendo de fatores tais como idade e massa de corpo; e em sujeitos com significativo prejuízo hepático, tais como sujeitos em classes B e C de Child-Pugh, dependendo do grau de prejuízo. Estas quantidades representam uma dose diária média, e não necessariamente uma quantidade dada em uma dose simples. Dosagem pode ser tão frequente como mais que uma vez/dia (onde a quantidade, ou dose diária, será dividida entre o número de administrações por dia), porém mais tipicamente será uma vez/dia (onde a quantidade é dada em uma administração simples). Opcionalmente, particularmente em casos de significativo prejuízo hepático, a dosagem pode ser menos frequente que uma vez por dia, tal como entre uma vez por sema-

na e cada outro dia, por exemplo, uma vez por semana, duas vezes por semana (especialmente com as doses separadas pelo menos por três dias), três vezes por semana (especialmente com as doses separadas por pelo menos dois dias), ou cada outro dia; de modo que, como um exemplo, um sujeito pode receber 5 mg duas vezes por semana para uma quantidade de (dose diária) 1,4 mg/dia.

[0040] Aqueles versados na técnica do tratamento de prurido colestático, que tipicamente será uma pessoa versada na técnica do tratamento de doenças hepatobiliares, mas pode ser um ginecologista no caso de ICP, será capaz de determinar uma quantidade terapêuticamente efetiva de seladelpar ou um sal de seladelpar para uma particular extensão de prurido, subjacente a doença hepatobiliar, e paciente para obter uma quantidade terapêuticamente efetiva para o tratamento de prurido colestático sem indevida experimentação e em confiança de conhecimento pessoal, conhecimento da técnica, e a exposição deste pedido de patente.

### EXEMPLOS

#### **EXEMPLO 1: EXPERIMENTO DE ALTA DOSE EM PBC (NCT02609048)**

[0041] Os sujeitos de experimento foram adultos, machos ou fêmeas, com um diagnóstico de PBC através de pelo menos dois dos seguintes três critérios: (a) uma história de fosfatase alcalina (ALP) acima de limite superior de normal (ULN) por pelo menos seis meses, (b) títulos de anticorpos anti-mitochondriais positivos > 1/40 sobre imunofluorescência ou positivos M2 através de ensaio imunossorvente ligado a enzima ou anticorpos antinucleares específicos-PBC positivos, e (c) resultado de biopsia de fígado documentado consistente com PBC, em um dose estável e recomendada de UDCA para os doze meses passados, e  $ALP \geq 1,67 \times ULN$ . Critérios de exclusão incluíram  $AST$  ou  $ALT \geq 3 \times ULN$ , bilirrubina total (TBIL)  $\geq x \times ULN$ , hepatite autoimune ou uma história de hepatite viral crônica, PSC, o uso corrente de

fibratos ou sinvastatina, o uso de colquicina, metotrexato, azatioprina, ou esteroides sistêmicos nos prévios dois meses, o uso de um tratamento experimental para PBC, e o uso de um imunossupressor experimental ou impróprio. Sujeitos foram randomizados para receberem tanto placebo, 50 mg/dia, ou 200 mg/dia de seladelpar como o sal dihidrato de L-lisina oralmente em forma de cápsula, dosagem de uma vez/dia, por 12 semanas. Prurido foi avaliado usando VAS, coceira 5-D, e PBC-40. Durante o estudo, três casos de aumentos assintomáticos em transaminases foram observados (dois no grupo de 200 mg e um no de 50 mg): todos foram reversíveis no término de tratamento e não foram acompanhados por elevação de bilirrubina total. Uma vez que o estudo já tenha mostrado um claro sinal de eficácia, o estudo foi descontinuado . Após o estudo ter sido não cego, mudanças no ponto final ALP foram analisadas usando dados disponíveis para os 26 sujeitos (10 no grupo placebo, 9 no grupo de 50 mg/dia de seladelpar, e 7 no grupo de 200 mg/dia de seladelpar) arrolados no estudo e completando pelo menos duas semanas de tratamento; e foi observado um potente efeito anticoléstático. Apesar de potente efeito anticoléstático, nenhum efeito adverso de prurido foi reportado no tratamento.

#### **EXEMPLO 2: EXPERIMENTO DE BAIXA DOSE EM PBC (NCT02955602)**

[0042] Este exemplo descreve um estudo um estudo como aquele de Exemplo 1, mas incluindo sujeitos que foram intolerantes de UDCA, e usando doses de 5 mg/dia ou 10 mg/dia de seladelpar como o sal dihidrato de L-lisina oralmente em forma de cápsula, em dosagem de uma vez por dia. Em 12 semanas, seladelpar mesmo em doses tão baixas como 5 mg/dia reverteu colestase, diminuiu transaminases, diminuiu colesterol-LDL, e reduziu inflamação. Um sujeito entrando no estudo com prurido intenso interrompeu após cinco dias de seladelpar em 10 mg/dia por aumentado prurido possivelmente relacionado a

PBC.

[0043] Em 12 semanas, os resultados de avaliação de prurido por VAS (escala 0-100) foram como se segue:

Visita	Seladelpar 5 mg/dia				Seladelpar 10 mg/dia			
	No.	Média	Q1	Q3	No.	Média	Q1	Q3
Visita 2 (Dia 1)	11	8	0	20	11	25	5	65
Visita 3 (Semana 1)	11	10	2	30	10	13	4	50
Visita 4 (Semana 2)	11	9	0	13	11	30	5	50
Visita 5 (Semana 4)	11	10	0	15	11	20	5	33
Visita 6 (Semana 6)	11	5	0	15	11	10	5	25
Visita 7 (Semana 8)	11	7	0	25	11	15	3	30
Visita 8 (Semana 12)	11	3	0	15	11	6	0	39

(Q1 = primeiro/quarto inferior, Q3 = terceiro/quarto superior)

[0044] Como pode ser visto a partir da tabela, seladelpar em ambas, 5 mg/dia e 10 mg/dia, reduziu significativamente o prurido colestático associado ao PBC.

[0045] Após 12 semanas, sujeitos no grupo 5 mg/dia foram permitidos aumentarem sua dose de seladelpar para 10 mg/dia baseado em sua resposta ALP (o grupo 5/10 mg). Em 26 semanas, 119 sujeitos receberam pelo menos uma dose de seladelpar, dos quais 79 (66%) reportaram uma história de prurido, 37 sujeitos com VAS > 0 em linha base foram analisados na análise interim em 26 semanas: 18 sujeitos no grupo de 5/10 mg e 19 no grupo de 10 mg. VAS média de linha base foram 15 (faixa 1-68) e 50 (faixa de 5-90) nos grupos de 5/10 mg e 10 mg, respectivamente. Na semana 26, mudanças médias em VAS foram -50% e -55% nos grupos 5/10 mg e 10 mg, respectivamente. Não existiram sérios eventos adversos devido a prurido; embora prurido tenha sido reportado como um evento adverso em 24/119 (20%) de sujeitos. Em 26 semanas, não existiu nenhuma interrupção com relação a seladelpar.

### EXEMPLO 3

[0046] Sujeitos adultos com uma doença hepatobiliar tipicamente associada com prurido tal como PSC, PFIC, ou AS, são tratados oralmente com doses de 1, 2, 5, e 10 mg/dia de seladelpar. Sujeitos são permitidos para suas outras medicações usuais, incluindo UDCA. Os

sujeitos são avaliados antes de estudo, e em intervalos durante o estudo, tal como cada 4 semanas durante o estudo e 4 semanas após a última dose da terapia seladelpar, para avaliações fármaco dinâmicas e de segurança. Em cada visita, os sujeitos são avaliados para sintomas colestáticos e biomarcadores, e avaliados para prurido colestático. Os sujeitos também mantêm diários de saúde, que são revistos em cada visita. Os sujeitos mostram um aperfeiçoamento em sua doença, como manifestado através de, por exemplo, uma diminuição em ALP e GGT; e também um aperfeiçoamento em prurido colestático.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto que é seladelpar ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso em tratamento de prurido colestático.

2. Composto para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o seladelpar ou um sal do mesmo é um sal de L-lisina seladelpar.

3. Composto para uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o sal L-lisina de seladelpar é um sal di-hidrato de L-lisina seladelpar.

4. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é administrado oralmente.

5. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a quantidade do composto estar entre 0,5 mg/dia e 50 mg/dia, quando a quantidade é calculada como seladelpar.

6. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a quantidade do composto é pelo menos 1 mg/dia, tal como pelo menos 2 mg/dia.

7. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a quantidade do composto não é mais que 25 mg/dia, por exemplo, não mais que 15 mg/dia, tal como não mais que 10 mg/dia.

8. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a quantidade do composto é 2 mg/dia, 5 mg/dia, ou 10 mg/dia.

9. Composto para uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a quantidade do composto é 2 mg/dia.

10. Composto para uso de acordo com a reivindicação 8,

caracterizado pelo fato de que a quantidade do composto é 5 mg/dia.

11. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a quantidade do composto é 10 mg/dia.

12. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é administrado uma vez por dia.

13. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado entre uma vez/semana e cada outro dia, tal como uma vez/semana, duas vezes/semana, três vezes/semana, ou todo outro dia.

14. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o prurido colestático é associado a uma doença hepatobiliar.

15. Composto para uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a doença hepatobiliar associada ao prurido é uma colestase hepatocelular.

16. Composto para uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a doença hepatobiliar associada ao prurido é uma colestase colangiocelular.

17. Composto para uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a doença hepatobiliar associada ao prurido é uma colestase obstrutiva.

18. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o prurido colestático está associado a uma doença colestática intra-hepática.

19. Composto para uso de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a doença colestática intra-hepática é colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, colestase intra-hepática familiar progressiva, ou síndrome Alagille.

20. Composto para uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o prurido colestático é associado à colangite biliar primária.

21. Composto para uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o prurido colestático está associado à colangite esclerosante primária.

22. Composto para uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o prurido colestático está associado à colestase intra-hepática familiar progressiva.

23. Composto para uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o prurido colestático está associado à síndrome Alagille.

24. Composto para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o prurido colestático está associado à colestase intra-hepática de gravidez.

## **RESUMO**

Patente de Invenção: **"TRATAMENTO DE PRURIDO COLESTÁTICO"**.

A presente invenção refere-se ao tratamento de prurido colestático através de terapia com seladelpar ou um sal do mesmo.