

Галузь техніки

Даний винахід відноситься до лікування холангіопатій у суб'єктів, які не переносять обетихолеву кислоту та/або фібрат або мають неадекватну реакцію на них.

Попередній рівень техніки

Холангіопатії

Холангіоцити являють собою епітеліальні клітини, що вистилають внутрішньопечінкові та позапечінкові жовчні протоки, де вони беруть участь у виробленні жовчі та гомеостазі. У здоровій печінці холангіоцити сприяють секреції жовчі за рахунок вивільнення бікарбонату та води. Холангіоцити діють через незалежний від жовчних кислот потік жовчі, який обумовлений активним транспортом електролітів. Холангіоцити ушкоджуються при різних захворюваннях людини, які називають холангіопатіями. Холестаз являє собою стан, при якому відтік жовчі з печінки в дванадцятипалу кишку сповільнений або заблокований: при холестазі жовч накопичується в печінковій паренхімі. Холестаз можна умовно розділити на два типи: внутрішньопечінковий холестаз, усередині печінки, коли утворення жовчі порушується внаслідок таких станів, як різні захворювання, тривале внутрішньовенне харчування або побічний ефект деяких лікарських засобів (наприклад, деяких антибіотиків); і позапечінковий холестаз, що виникає поза печінкою, як правило, при порушенні відтоку жовчі механічним частковим або повним закриттям жовчної протоки, наприклад, пухлинами жовчних проток, кістами, камінням жовчних проток, стриктурами або тиском на жовчні протоки; хоча первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) може бути внутрішньопечінковим або позапечінковим. До поширених симптомів холестаза належать втома, свербіж (сверблячка), жовтяниця та ксантома (відкладення багатого холестерином матеріалу під шкірою). Наслідки холестаза є глибокими та широко поширеними, що призводять до погіршення захворювання печінки із системним хворобами, печінковою недостатністю та потребою в трансплантації печінки. Як група, холангіопатії відповідальні за приблизно 18 % трансплантацій печінки у дорослих та більшість трансплантацій печінки у дітей.

Внутрішньопечінкові холангіопатії включають, в порядку зменшення частоти, первинний біліарний холангіт (ПБХ, раніше відомий як первинний біліарний цироз); первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) – який, як зазначалося вище, може бути позапечінковим; прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз (ПСВХ); синдром Алажілля (СА). Інші холангіопатії включають холангіопатію, пов'язану з кістозним фіброзом, та імуноопосередковані холангіопатії, аутоімунний холангіт та реакцію "трансплантат проти хазяїна", що уражає печінку. Інші холангіопатії згадуються, наприклад, у вставці 1: Вибрані холангіопатії на сторінці 272 у Banales et al., "Cholangiocyte pathobiology", *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, Вип. 16, сторінки 269-281 (2019) або інших посиланнях на холангіопатію.

ПБХ являє собою аутоімунне захворювання печінки, що характеризується повільним прогресуючим руйнуванням дрібних жовчних проток печінки з раннім ураженням внутрішньодолькових проток. Коли ці протоки пошкоджені, жовч накопичується в печінці (холестаз) і з часом ушкоджує тканину, що може призвести до рубцювання, фіброзу та цирозу печінки. Нещодавні дослідження показали, що це може уражати 1 з 3000-4000 чоловік, зі співвідношенням статей принаймні 9:1 жінок до чоловіків. Лікування від ПБХ відсутнє, і часто виникає потреба у трансплантації печінки; але такі ліки як урсодезоксихолева кислота (УДХК, урсодіол) для зменшення холестаза та поліпшення функції печінки, холестирамін для поглинання жовчних кислот, модафініл від втоми, і жиророзчинні вітаміни (вітаміни А, D, Е та К, оскільки знижене виділення жовчі ускладнює всмоктування цих вітамінів) можуть уповільнити прогресування, щоб забезпечити нормальну тривалість та якість життя. УДХК схвалено у США для лікування ПБХ, але повідомляється, що близько 40 % пацієнтів мають неадекватну реакцію на УДХК, а у близько 5 % повідомлялося про непереносимість лікування УДХК. Японські дослідники повідомили, що додавання до УДХК безафібрату, панагоніста рецептора, що активується проліферацією пероксисом (PPAR) та агоніста прегнанового Х-рецептора, корисно для лікування пацієнтів, які не піддаються монотерапії УДХК, покращуючи рівні жовчовивідних ферментів, холестерину та тригліцеридів у сироватці крові; Корейські дослідники повідомили про додавання до УДХК фенофібрату або безафібрату; а в дослідженні BEZURSO до УДХК додавали безафібрат. Обетихолева кислота (ОХК, 6 α -етилхенодезоксихолева кислота, OCALIVA від компанії Intercept), напівсинтетичний аналог жовчної кислоти, який є сильнودیючим агоністом фарнезоїдного Х-рецептора, була схвалена в 2016 році в США для лікування ПБХ або додатково до УДХК, або як єдине лікування при непереносимості УДХК. Проте повідомляється, що близько 50 % пацієнтів мають неадекватну реакцію на ОХК, і широко відомо, що ОХК посилює свербіж, який є одним із симптомів ПБХ. Згідно з інформацією про призначення OCALIVA, сильний свербіж спостерігався у 23 % пацієнтів у групі OCALIVA 10 мг, у 19 % пацієнтів у групі титрування OCALIVA та у 7 % пацієнтів у групі плацебо у 12-місячному подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 216 пацієнтів. У проспективних, обсерваційних, багатоцентрових дослідженнях повідомлялося про частоту припинення прийому ОХК від 12 % до 17 %, при цьому значна частина пацієнтів (від 45 % до 71 %) припиняла лікування через спричинену ним сверблячку.

ПСХ являє собою хронічне холестатичне захворювання печінки, що характеризується внутрішньо-

або позапечінковим запаленням і фіброзом жовчних проток, що зрештою призводить до цирозу. Вважається, що основною причиною запалення є аутоімунна хвороба; і близько три-чверті пацієнтів з ПСХ мають запальне захворювання кишечника, зазвичай виразковий коліт, хоча, як повідомляється, це різниться залежно від країни, як і поширеність (загалом повідомляється про приблизно 1 на 10000) і співвідношення статей (як правило, повідомляється, що переважно чоловіки). Стандартне лікування включає УДХК, яка, як було показано, знижує підвищені показники печінкових ферментів у людей із ПСХ, але не покращує виживаність печінки чи загальну виживаність; а також включає протисвербіжні засоби, холестирамін, жиророзчинні вітаміни та антибіотики для лікування інфекцій (бактеріальний холангіт). У дослідженні, опублікованому в 2009 році, довгострокова терапія високими дозами УДХК була пов'язана з покращенням сироваткових печінкових проб при ПСХ, але не покращила виживаність і була пов'язана з вищим рівнем серйозних побічних ефектів. Фенофібрат окремо було випробувано при ПСХ (NCT01142323); і повідомлялося про додавання фенофібрату або безафібрату до УДХК для пацієнтів з неадекватною реакцією на УДХК. Трансплантація печінки є єдиним доведеним довгостроковим методом лікування.

ПСВХ відноситься до групи з трьох типів аутосомно-рецесивних розладів дитячого віку, пов'язаних з внутрішньопечінковим холестазом: дефект сімейного внутрішньопечінкового холестазу 1 (ПСВХ 1 типу), дефект насоса виведення жовчних солей (ПСВХ 2 типу) і дефіцит білка множинної лікарської резистентності 3 (ПСВХ 3 типу). Їх сумарна частота становить 1 на від 50000 до 100000. Захворювання зазвичай починається у віці до 2 років, причому ПСВХ-3 зазвичай з'являється раніше, але пацієнтам діагностують ПСВХ навіть у підлітковому віці. У пацієнтів зазвичай спостерігаються холестаз, жовтяниця та затримка розвитку; і характерний інтенсивний свербіж. Може виникнути порушення всмоктування жирів і дефіцит жиророзчинних вітамінів. Біохімічні маркери включають нормальну γ -глутамілтранспептидазу (ГГТ) при ПСВХ 1 типу та ПСВХ 2 типу, але помітно підвищений ГГТ при ПСВХ 3 типу; при цьому сильно підвищений рівень жовчних кислот у сироватці; хоча рівні холестерину у сироватці зазвичай не підвищені, як це зазвичай спостерігається при холестазі, оскільки цей стан пов'язаний з транспортером, а не з анатомічною проблемою біліарних клітин. Стан зазвичай прогресує без трансплантації печінки, що призводить до печінкової недостатності та смерті в дитинстві; а гепатоцелюлярна карцинома може розвинути при ПСВХ 2 типу у дуже ранньому віці. При ПСВХ 1 типу поширеним є медикаментозна лікування за допомогою УДХК; доповнене жиророзчинними вітамінами, холестираміном та ферментами підшлункової залози.

СА, також відомий як синдром Алажілля-Вотсона, синдромальне недокрів'я жовчних проток та артеріогепатична дисплазія, являє собою аутосомно-домінантне захворювання, пов'язане з аномаліями печінки, серця, очей та скелета, а також з характерними рисами обличчя; із частотою близько 1 на 100000. Аномалії печінки являють собою звуження та деформацію жовчних проток у печінці; і це призводить до обструкції відтоку жовчі, спричинюючи цироз (рубцювання) печінки. СА переважно викликається змінами в гені Jagged1, розташованого на 20 хромосомі. У 3–5 % випадків відбувається делеція (відсутність) всього гена з однієї копії 20 хромосом; в інших є зміни або мутації у послідовності ДНК Jagged1. У дуже незначній кількості випадків, менше 1 %, до СА призводять зміни в іншому гені, Notch2. Приблизно в третині випадків мутація передається спадково; приблизно у двох третинах випадків мутація є новою. Лікування від СА не існує, хоча тяжкість захворювання печінки зазвичай досягає піку до 3-5 років і часто зникає до 7-8 років. У деяких людей захворювання печінки прогресує до кінцевої стадії захворювання печінки і може потребувати трансплантації печінки; приблизно 15 % пацієнтів з СА потребують трансплантації печінки. Для поліпшення відтоку жовчі та зменшення сверблячки використовується ряд різних препаратів, наприклад УДХК, і багатьом пацієнтам призначають високі дози жиророзчинних вітамінів.

Холангіопатія, пов'язана з кістозним фіброзом, більш відома як кістозно-фіброзне захворювання печінки або КФЗП, є ускладненням кістозного фіброзу, яке, як повідомляється, уражає близько 30 % пацієнтів з кістозним фіброзом і є третьою найпоширенішою причиною смерті пацієнтів з кістозним фіброзом. КФЗП може прогресувати через стеатоз печінки, що необов'язково супроводжується гепатитом, в осередковий біліарний цироз і мультилобулярний цироз. У деяких дорослих пацієнтів із КФЗП симптоми нагадують симптоми ПСХ. УДХК є загальнопринятим лікуванням, як і прийом жиророзчинних вітамінів.

Відповідно до Heathcote, "Autoimmune cholangitis", Clinics Liver Dis., т. 2(2), сторінки 303-311 (1998), "Термін "аутоімунний холангіт" описує пацієнтів, у яких хронічне захворювання печінки має біліарний патерн, типовий для первинного біліарного цирозу (ПБЦ), але пов'язаний з неорганоспецифічними антитілами, типовими для аутоімунного гепатиту. Дехто вважає, що цей стан є варіантом класичного аутоімунного гепатиту I типу; інші вважають його варіантом ПБХ через відсутність сироваткових мітохондріальних антитіл.» Для лікування були запропоновані УДХК та імунодепресанти, такі як азатиоприн, або кортикостероїди, такі як преднізолон.

Реакція "трансплантат проти хазяїна" (РТПХ) є поширеним ускладненням після алогенної трансплантації гемопоетичних клітин (ТГК), яке зазвичай проявляється у вигляді пошкодження шкіри, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та печінки. Хронічна РТПХ печінки - це, як правило,

індолентний холестатичний синдром, пов'язаний із порушеннями шкіри, слизової оболонки порожнини рота та слізних залоз, який проявляється через 100 днів після аlogenної ТГК. Загальноприйнятим лікуванням є імуносупресивна терапія.

Лужна фосфатаза (ЛФ) і ГГТ є ключовими маркерами холестази. У той час як підвищення лише одного з них саме по собі не вказує на холестаз, і для підтвердження знадобляться інші параметри, підвищення як ЛФ, так і ГГТ є ознакою холестази; а зменшення обох показників вказує на покращення холестази. Таким чином, рівні ЛФ і ГГТ відіграють роль біохімічних маркерів наявності біліарної патофізіології при внутрішньопечінкових холангіопатіях, а рівень ЛФ використовувався як основний маркер результатів у клінічних дослідженнях внутрішньопечінкових холангіопатій, таких як ПБХ (в тому числі в дослідженнях, які привели до схвалення ОХК в США). Інші відповідні маркери можуть включати біомаркери дегенерації жовчних проток, такі як CK19, miR-506 та інші (див., наприклад, Baghdasaryan et al., "Inhibition of intestinal bile acid absorption improves cholestatic liver and bile duct injury in a mouse model of sclerosing cholangitis" J. Hepatology, т. 64, ст. 674-681 (2016) і Erice et al., "MiRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation", Hepatology, т. 67(4), ст. 1420-1440 (2018)), маркери пошкодження печінки, такі як аспартатамінотрансфераза (АСТ) і аланінамінотрансфераза (АЛТ), і маркери фіброзу, такі як Col1a1, оскільки фіброз частіше спостерігається при позапечінкових холангіопатіях, ніж при внутрішньопечінкових холангіопатіях. Клінічні маркери, що відображають прогрес лікування, можуть включати згадані вище біомаркери, відсутність прогресування фіброзу або прогресування до цирозу; зниження рівнів маркерів фіброзу крові, таких як ELF, Pro-C3 і Pro-C5; та відсутність побічних ефектів, пов'язаних з печінкою, таких як холангіт, асцит, варикозна кровотеча або прогресування MELD (Модель термінальної стадії захворювання печінки).

Методи лікування холангіопатій

Як зазначалося вище, УДХК є загальноприйнятим методом лікування холангіопатій завдяки її впливу на зменшення холестази та покращення функції печінки. Проте Кокранівський огляд УДХК при ПБХ у 2012 році виявив, що, хоча УДХК продемонструвала зниження біомаркерів патології печінки, жовтяниці та асцити, у медичній літературі не було доказів будь-якої користі УДХК у відношенні до смертності чи при трансплантації печінки, при цьому її використання пов'язувалося зі збільшенням маси тіла та витратами. Хоча УДХК також використовується при інших холангіопатіях, єдиним довгостроковим методом лікування багатьох пацієнтів з холангіопатіями є трансплантація печінки.

Крім того, як згадувалося вище, ОХК було схвалено в 2016 році у США для лікування ПБК або як доповнення до УДХК, або як єдине лікування у випадку непереносимості УДХК. Фібрати, такі як фенофібрат і безафібрат, також використовувалися подібно до ОХК, або як доповнення до УДХК, або як єдине лікування у випадку непереносимості УДХК або присутності неадекватної реакції на неї. Інші лікарські засоби, такі як агоніст PPAR α/δ елафібранор, були випробувані при ПБХ, а фенофібрат і безафібрат також були випробувані при ПСХ. Інші лікарські засоби для лікування холангіопатій, зокрема таких як ПСВХ та СА, спрямовані на холестатичний свербіж, пов'язаний із цими захворюваннями, шляхом інгібування апікального натрій-залежного транспортера жовчної кислоти ASBT [також відомого як переносник жовчних кислот у клубовій кишці (IBAT)]. До них відносяться одевіксбат, схвалений у США як BYLVAY від компанії Albireo для лікування ПСВХ, і мараліксабат схвалений у США як LIVMARLI від компанії Mirum для лікування СА.

Однак поточне маркування для препарату OCALIVA в США містить застереження у чорній рамці щодо використання пацієнтами з ПБХ з декомпенсованим цирозом печінки (наприклад, класу В або С за Чайлд-П'ю) або випадком попередньої декомпенсації, або компенсованим цирозом печінки з ознаками портальної гіпертензії; тоді як поточне маркування фенофібрату в США (TRICOR від компанії AbbVie) свідчить, що він протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки, у тому числі з первинним біліарним цирозом та незрозумілими стійкими порушеннями функції печінки. Безафібрат не схвалений у США, але поточне канадське маркування безафібрату з пролонгованим вивільненням (BEZALIP SR від компанії Allergan) вказує, що він протипоказаний при порушеннях функції печінки, включаючи первинний біліарний цироз.

Було б бажано розробити фармакологічні методи лікування холангіопатій у суб'єктів, які не переносять обетихолеву кислоту та/або фібрат або мають неадекватну реакцію на них.

Селадельпар

Селадельпар (Міжнародна непатентована назва – МНН) має хімічну назву [4-(((2R)-2-етокси-3-[4-(трифторметил)фенокси]пропіл)сульфаніл)-2-метилфенокси]оцтова кислота [Назва ІЮПАК з рекомендованої ВООЗ МНН: Список 77], і кодовий номер MBX-8025. Селадельпар та його синтез, композиція та застосування описані, наприклад, у патенті США № 7301050 (сполука 15 у таблиці 1, приклад М, пункт 49 формули винаходу), патенті США № 7635718 (сполука 15 у таблиці 1, приклад М) і патенті США № 8106095 (сполука 15 у таблиці 1, приклад М, пункт 14 формули винаходу). Солі лізину (І-лізину) селадельпару та споріднених сполук описані в патенті США № 7709682 (сіль І-лізину селадельпару у Прикладах, заявлені кристалічні форми).

Селадельпар є перорально активним, потужним (2 нМ) агоністом PPAR δ . Він специфічний (> 600

разів і > 2500 разів порівняно з рецепторами PPAR α і PPAR γ). Активація PPAR δ стимулює окислення та утилізацію жирних кислот, покращує метаболізм ліпідів і ліпопротеїнів плазми, утилізацію глюкози та мітохондріальне дихання, а також зберігає гомеостаз стовбурових клітин. Відповідно до патенту США № 7301050, агоністи PPAR δ , такі як селадельпар, пропонуються для лікування станів, опосередкованих PPAR δ , включаючи "діабет, серцево-судинні захворювання, метаболічний X-синдром, гіперхолестеринемію, холестеринемію ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестеринемію ліпопротеїнів гіпернизької щільності (ЛПНЩ), дисліпідемію, атеросклероз та ожиріння", з дисліпідемією, що включає гіпертригліцеридемію та змішану гіперліпідемію.

Патент США № 9486428 і міжнародна публікація PCT № WO 2015/143178 розкривають лікування внутрішньопечінкових холестатичних захворювань, таких як первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт, прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз і синдром Алажілья, селадельпаром і його солями; патент США № 10272058 і міжнародна публікація PCT № WO 2017/209865 розкривають лікування тих самих захворювань меншими дозами селадельпару та його солей, наприклад 5 і 10 мг/добу селадельпару; і публікація заявки США № 2019/0105291 і міжнародна публікація PCT № WO 2019/06373 розкривають лікування холестатичного свербіж селадельпаром та його солями.

Селадельпар досліджували при первинному біліарному холангіті (ПБХ), результати для 50 і 200 мг/добу були опубліковані в Jones et al., "Seladelpar (MBX-8025), a selective PPAR- δ agonist, in patients with primary biliary cholangitis with an inadequate response to ursodeoxycholic acid: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2, proof-of-concept study", Lancet Gastroenterol. Hepatol., 2(10), 716-726 (2017), а також для 2, 5 і 10 мг/добу представлені на The International Liver Congress™, організованому Європейською асоціацією з вивчення захворювань печінки (EASL) у Парижі, Франція (11-15 квітня 2018 р.): на плакаті LBP-2 (Hirschfield et al., "Treatment Efficacy and Safety of Seladelpar, a Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta agonist, in Primary Biliary Cholangitis Patients: 12-and 26-Week Analyses of an Ongoing, International, Randomized, Dose Ranging Phase 2 Study") та на плакаті THU-239 (Boudes et al., "Seladelpar's Mechanism of Action as a Potential Treatment for Primary Biliary Cholangitis and Non-Alcoholic Steatohepatitis"), обидва доступні на <https://ir.cymabay.com/presentations>; і в наступних презентаціях. У дослідженні фази 2b було виявлено, що селадельпар забезпечує статистично значуще зниження ЛФ і ГГТ разом із статистично значущим зниженням АЛТ і стабільним рівнем загального білірубіну протягом 52-тижневого періоду; тоді як аналогічні результати спостерігалися навіть у підгрупі з цирозом печінки класу А за Чайлд-П'ю. Селадельпар також був запропонований для лікування інших холангіопатій.

Короткий опис винаходу

Даний винахід відноситься до способів лікування холангіопатій у суб'єктів, які не переносять обетихолеву кислоту та/або фібрат або мають неадекватну реакцію на них, шляхом введення селадельпару або його солі.

У різних аспектах цей винахід включає:

селадельпар або його сіль для застосування при лікуванні холангіопатій у суб'єктів, які не переносять обетихолеву кислоту та/або фібрат або мають неадекватну реакцію на них;

використання селадельпару або його солі для лікування або у виробництві лікарського засобу для лікування холангіопатій у суб'єктів, які не переносять обетихолеву кислоту та/або фібрат або мають неадекватну реакцію на них; і

фармацевтичні композиції або лікарські засоби, що містять селадельпар або його сіль для лікування холангіопатій у суб'єктів, які не переносять обетихолеву кислоту та/або фібрат або мають неадекватну реакцію на них.

З огляду на продемонстровану ефективність селадельпару в лікуванні первинного біліарного холангіту у суб'єктів, які не переносять обетихолеву кислоту та/або фібрат або мають неадекватну реакцію на них, як показано в Прикладі 1, і загальних факторів холангіопатій, очікується, що селадельпар матиме активність у лікуванні інших холангіопатій у суб'єктів, які не переносять обетихолеву кислоту та/або фібрат або мають неадекватну реакцію на них. Ця активність вважається особливо корисною з огляду на застереження та протипоказання щодо використання цих засобів при холангіопатіях, таких як ПБХ. Ця активність очікується незалежно від того, чи суб'єкти наївні до урсодезоксихолевої кислоти, чи вони не переносять її, або мають неадекватну реакцію на неї.

Переважні варіанти здійснення винаходу характеризуються описом винаходу та ознаками пунктів 1-20 формули винаходу цієї заявки.

Детальний опис винаходу

Визначення

Холангіопатії та методи їх лікування описано в підрозділах під назвою "Холангіопатії" та "Методи лікування холангіопатій" у розділі Попередній рівень техніки.

Селадельпар описаний у підрозділі під назвою "Селадельпар" розділу Попередній рівень техніки.

Солі (наприклад, фармацевтично прийнятні солі) селадельпару включені в даний винахід і є корисними в способах, описаних у цій заявці. Ці солі переважно утворюються з фармацевтично

прийнятими кислотами. Див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts", Stahl and Wermuth, eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland, для широкого обговорення фармацевтичних солей, їх вибору, приготування та використання. Якщо контекст не вимагає іншого, будь-яке посилання на селадельпар є посиланням як на сполуку, так і на її солі.

Оскільки селадельпар містить карбоксильну групу, він може утворювати солі, коли присутній кислотний протон реагує з неорганічними або органічними основами. Як правило, селадельпар обробляють надлишком лужного реагенту, такого як гідроксид, карбонат або алкоксид, що містить відповідний катіон. Катіони, такі як Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} та NH_4^+ , є прикладами катіонів, присутніх у фармацевтично прийнятних солях. Відповідні неорганічні основи, таким чином, включають гідроксид кальцію, гідроксид калію, карбонат натрію та гідроксид натрію. Солі також можуть бути отримані з використанням органічних основ, таких як солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються в природі і 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 тощо. Очікується, що корисні солі включають солі l-лізину; і, як зазначено в підрозділі "Селадельпар", наразі селадельпар виготовляється у вигляді дигідрату солі l-лізину.

"Інший антихолестатичний засіб" відноситься до засобу, що використовується для лікування холангіопатії, який не є ні селадельпаром, ні сіллю селадельпару, ні обетихолевою кислотою, ні фібратом. Такі засоби включають урсодезоксихолову кислоту (УДХК), як зазначено у розділі Попередній рівень техніки.

Термін "фібрат" включає як похідні фіброєвої кислоти, такі як гемфіброзил, клофібрат, фенофібрат, безафібрат, клофібрид, ципрофібрат, клінофібрат, роніфібрат і симфібрат, так і сполуки, що не є похідними фіброєвої кислоти, які є агоністами PPAR α (включаючи змішані агоністи за умови, що вони демонструють значний агонізм PPAR α), такі як елафібранор, ланіфібранор і сароглітазар; особливо фенофібрат, безафібрат і елафібранор.

"Непереносимість" або "не переносить", або подібні терміни щодо обетихолевої кислоти та/або фібрату означає, що суб'єкт, якому ввели обетихолову кислоту та/або фібрат для лікування холангіопатії, відчуває такі побічні ефекти, що суб'єкт припиняє лікування обетихолевою кислотою та/або фібратом. Приклади побічних ефектів, які можуть призвести до того, що суб'єкт вважатиметься таким, що має непереносимість до обетихолевої кислоти, включають побічні реакції, пов'язані з печінкою, свербіж і зниження Х-ЛПВЩ, наприклад, як описано в поточному маркуванні для OCALIVA, включеному в цю заявку шляхом посилання. Приклади побічних ефектів, які можуть призвести до того, що суб'єкт вважатиметься таким, що має непереносимість до фібрату, включають м'язову токсичність/міалгію, підвищення рівня креатинінкінази, рабдоміоліз, ниркову токсичність (таку як підвищення рівня креатиніну в сироватці крові або азоту сечовини в крові, зниження швидкості клубочкової фільтрації, підвищення рівнів АЛТ, АСТ або загального білірубину (TBIL)). "Обетихолева кислота та/або фібрат" і "щонайменше один з обетихолевої кислоти і фібрату" відносяться до всіх з обетихолевої кислоти, окремого фібрату, більш ніж одного фібрату, обетихолевої кислоти і одного фібрату, а також обетихолевої кислоти і більше ніж одного фібрату.

"Неадекватна реакція", "неповна реакція" або подібні терміни щодо обетихолевої кислоти та/або фібрату означають, що суб'єкт, якому вводили обетихолову кислоту та/або фібрат для лікування холангіопатії, не відчуває адекватного лікування наявної холангіопатії. Неадекватна реакція може бути оцінена за нездатністю суб'єкта досягти адекватного зниження біохімічних маркерів холангіопатії, наприклад, за нездатністю суб'єкта досягти принаймні одного або, як правило, більш ніж одного з ЛФ, меншого ніж $1,67 \times$ верхня межа норми, достатнього (наприклад, щонайменше 15 %) зниження рівня ЛФ та/або загального білірубину нижче верхньої межі норми.

Оскільки урсодезоксихолева кислота розглядається як терапія першої лінії для багатьох холангіопатій, інші терапії, такі як обетихолева кислота, як правило, повинні бути випробувані на суб'єктах, які не переносять урсодезоксихолову кислоту або мають неадекватну реакцію на неї; або випробувані як доповнення до урсодезоксихолевої кислоти, наприклад, як у дослідженнях BEZURSO та POISE. Таким чином, досвід роботи з наївними суб'єктами, тобто такими, що не отримували лікування урсодезоксихолевою кислотою практично відсутній. Проте очікується, що селадельпар буде настільки ж ефективним як для суб'єктів, які раніше не отримували урсодезоксихолову кислоту, так і для суб'єктів, які не переносять урсодезоксихолову кислоту або мають неадекватну реакцію на неї.

"Супутнє введення" селадельпару та іншого антихолестатичного засобу, такого як урсодезоксихолева кислота, означає введення селадельпару та іншого антихолестатичного засобу під час курсу лікування холангіопатії. Таке супутнє введення може включати введення іншого антихолестатичного засобу до, під час та/або після введення селадельпару таким чином, щоб підтримувалися терапевтично ефективні рівні кожної із сполук. Супутнє введення може бути здійснено шляхом введення селадельпару та іншого антихолестатичного засобу у їх звичайних дозах; але якщо обидва є біодоступними при пероральному прийомі та мають зручне щоденне пероральне дозування,

супутнє введення може також включати введення комбінованої лікарської форми. "Комбінована терапія" селадельпаром та іншим антихолестатичним засобом має те саме значення, що й "супутнє введення".

"Терапевтично ефективна кількість" селадельпару або його солі означає таку кількість, яка при введенні для лікування холангіопатії у суб'єкта (тобто людини), який не переносить обетихолеву кислоту та/або фібрат або має неадекватну відповідь на них, є достатньою для ефективного лікування холангіопатії.

"Лікувати" або "лікування" холангіопатії у суб'єкта включає одне або декілька з таких заходів:

(1) профілактика (запобігання) або зменшення ризику розвитку холангіопатії, тобто запобігання розвитку клінічних симптомів холангіопатії у суб'єкта, який може бути схильний до холангіопатії, але ще не відчуває або не проявляє симптомів холангіопатії (тобто профілактика);

(2) інгібування холангіопатії, тобто припинення або зменшення розвитку холангіопатії або її клінічних симптомів; і

(3) полегшення холангіопатії, тобто спричинення регресії, реверсії або полегшення холангіопатії або зменшення кількості, частоти, тривалості або тяжкості її клінічних симптомів.

"Лікування" не обов'язково означає "виліковування" або повне лікування, напр. лікування всіх клінічних симптомів холангіопатії, хоча "лікування" може включати "виліковування". Швидше, "лікування" передбачає надання клінічної користі від введення селадельпару порівняно з відсутністю введення селадельпару; і лікування також можна оцінити за покращенням біологічних маркерів холангіопатії, що лікується.

Терапевтично ефективна кількість для конкретного суб'єкта варіюється залежно від здоров'я та фізичного стану суб'єкта, який підлягає лікуванню, ступеня холангіопатії, оцінки медичної ситуації та інших відповідних факторів. Очікується, що терапевтично ефективна кількість буде знаходитись у відносно широкому діапазоні, який можна буде визначити за допомогою рутинних випробувань.

Якщо селадельпар вводять супутнім введенням з іншим антихолестатичним засобом, який не є ні обетихолевою кислотою ні фібратом, тоді "терапевтично ефективна кількість" селадельпару або іншого антихолестатичного засобу, при супутньому введенні з селадельпаром, означає таку кількість кожного з них, яка при супутньому введенні суб'єкту селадельпару та іншого антихолестатичного засобу для лікування холангіопатії є достатньою для ефективного лікування холангіопатії.

"Включає" або "містить" та їх граматичні варіанти є словами включення, а не обмеження, і означають уточнення наявності заявлених компонентів, груп, етапів тощо, але не виключають наявності або додавання інших компонентів, груп, етапів тощо. Таким чином, "містить" не означає "складається з", "складається в основному з" або "складається лише з"; і, наприклад, композиція, що "включає" сполуку, повинна містити цю сполуку, але також може містити інші активні інгредієнти та/або допоміжні речовини. Якщо контекст не вимагає іншого, форми однини також передбачають включення відповідних посилань у множині. Таким чином, наприклад, "інший антихолестатичний засіб" означає один або більше інших антихолестатичних засобів; і "сполука, вибрана із селадельпару та його солей" означає одну або більше сполук, вибраних із групи, що складається з селадельпару та солей селадельпару.

Композиція та введення

Селадельпар можна вводити будь-яким шляхом, який є прийнятним для суб'єкта, що піддається лікується, і характеру стану суб'єкта. Шляхи введення включають пероральне введення (як правило бажаний, якщо доступний); введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенну, внутрішньоочеревинну, внутрішньом'язову та підшкірну ін'єкцію; шляхом трансмукозального (наприклад, інтраназального, букального, сублінгвального, ректального або вагінального) або трансдермального (місцевого) введення; і тому подібне. Композиції можуть бути пероральними композиціями (наприклад, таблетками, капсулами або пероральними розчинами чи суспензіями); ін'єкційними композиціями (наприклад, розчинами); і композиціями призначеними для введення лікарського засобу через слизові оболонки або трансдермально. Відповідні композиції для кожного з цих методів введення можна знайти, наприклад, у "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th ed., Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., U.S.A. Оскільки селадельпар доступний для перорального застосування, типові склади будуть пероральними, а типовими лікарськими формами будуть таблетки або капсули для перорального введення. Як згадувалося в підрозділі "Селадельпар", для клінічних випробувань селадельпар був розроблений у вигляді капсул. Композиції для внутрішньовенного введення можуть бути особливо застосовними для введення гостро хворим суб'єктам, таким як суб'єкти, які страждають на гострий алкогольний гепатит або алкогольний фіброз або цироз печінки, таким як ті суб'єкти, які можуть бути госпіталізовані для лікування.

Залежно від передбачуваного способу введення, фармацевтичні композиції можуть бути у формі твердих, напівтвердих або рідких лікарських форм, переважно в стандартній лікарській формі, придатній для одноразового введення точної дози. На додаток до ефективної кількості селадельпару, композиції можуть містити відповідні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, включаючи

ад'юванти, які полегшують переробку активних сполук у препарати, які можна використовувати у фармацевтиці. "Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" відноситься до допоміжної речовини або суміші допоміжних речовин, яка не впливає на ефективність біологічної активності активної(их) сполуки та яка не є токсичною чи іншим чином небажаною для суб'єкта, якому її вводять.

Для твердих композицій традиційні допоміжні речовини включають, наприклад, маніт, лактозу, крохмаль, стеарат магнію, сахарин натрію, тальк, целюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магнію фармацевтичної якості тощо. Рідкі композиції для фармакологічного введення можна, наприклад, отримувати шляхом розчинення, диспергування тощо, активної сполуки, як описано в цьому документі, і необов'язкових фармацевтичних ад'ювантів у воді або водній допоміжній речовині, такій як, наприклад, вода, фізіологічний розчин, водний розчин декстрази та подібні, для утворення розчину або суспензії. За бажанням фармацевтична композиція для введення може також містити незначні кількості нетоксичних допоміжних речовин, таких як зволожуючі або емульгуючі агенти, буферні агенти для рН тощо, наприклад ацетат натрію, монолаурат сорбітану, ацетат натрію триетаноламіну, олеат триетаноламіну тощо.

Для перорального введення композиція зазвичай має форму таблетки або капсули; або, особливо для педіатричного використання, це може бути водний або неводний розчин, суспензія або сироп. Таблетки та капсули є кращими формами для перорального введення. Таблетки та капсули для перорального введення, як правило, включатимуть одну або кілька традиційних допоміжних речовин, таких як лактоза та кукурудзяний крохмаль. Також зазвичай додають змащувальні агенти, такі як стеарат магнію. Коли використовуються рідкі суспензії, активний агент можна комбінувати з емульгуючими та суспендуючими допоміжними речовинами. За бажанням можна також додати ароматизатори, барвники та/або підсолоджувачі. Інші необов'язкові допоміжні речовини для введення в пероральну композицію включають консерванти, суспендуючі агенти, загусники тощо.

Як правило, фармацевтичну композицію селадельпару або набір, що містить композиції селадельпару, упаковують у контейнер з етикеткою або інструкціями, або обома, що вказують на використання фармацевтичної композиції чи набору для лікування алкогольної хвороби печінки.

Фахівець із звичайними навичками у галузі фармацевтичних композицій зможе приготувати відповідні фармацевтичні композиції селадельпару, вибравши відповідні лікарські форми, допоміжні речовини, упаковку тощо, щоб отримати терапевтично ефективні композиції без зайвих експериментів і покладаючись на особисті знання і розкриття цієї заявки.

Очікується, що відповідна (тобто терапевтично ефективна) кількість селадельпару або його солі для перорального дозування буде еквівалентною принаймні 0,5 мг/добу, наприклад, принаймні 1 мг/добу, наприклад, принаймні 2 мг/добу, або принаймні 5 мг/добу селадельпару; але еквівалентною не більше ніж 50 мг/добу, наприклад не більше ніж 25 мг/добу, наприклад не більше ніж 15 мг/добу або не більше ніж 10 мг/добу селадельпару; наприклад, у межах будь-якого діапазону, визначеного одним із значень "принаймні" та одним із значень "не більше ніж", наприклад, принаймні 1 мг/добу і не більше 25 мг/добу (тобто 1–25 мг/добу) або принаймні 2 мг/добу і не більше 10 мг/добу; наприклад, 2 мг/добу, 5 мг/добу або 10 мг/добу для дорослого суб'єкта, який має непереносимість обетихолевої кислоти та/або фібрату або має неадекватну реакцію на них, залежно від ступеня та тяжкості холангіопатії та таких факторів, як функція печінки та нирок. Тобто, очікується, що відповідна кількість селадельпару для перорального дозування для дорослих для лікування таких станів, як ПБХ, буде приблизно такою ж, як для подібного суб'єкта, який не має непереносимості обетихолевої кислоти та/або фібрату або який має адекватну реакцію на них. Відповідне зниження дози до або нижче нижньої межі зовнішнього діапазону, наведеного вище, буде зроблено для суб'єктів, які є дітьми з такими захворюваннями як ПСВХ та СА, залежно від таких додаткових факторів як вік і маса тіла; та у суб'єктів зі значним порушенням функції печінки, таких як суб'єктів класів В та С за Чайлд-П'ю, залежно від ступеня порушення. Ці кількості являють собою середню добову дозу, а не обов'язково кількість, яку вводять одноразово. Дозування може бути частішим, ніж один раз на добу (де кількість або добова доза буде розділена між кількістю прийомів на добу), але зазвичай це буде один раз на добу (коли зазначена кількість вводиться за один прийом). За бажанням, особливо у випадках значного порушення функції печінки, дозування може бути менш частим, ніж один раз на добу, наприклад, один раз на тиждень і через день, наприклад, один раз на тиждень, два рази на тиждень (особливо з інтервалом між дозами щонайменше три дні), три рази на тиждень (особливо з інтервалом між дозами щонайменше два дні) або через день; так що, наприклад, суб'єкт може отримувати 5 мг двічі на тиждень із кількістю (добова доза) 1,4 мг/добу. Кількість солі селадельпару, яка "еквівалентна" певній кількості селадельпару, відноситься до такої кількості солі, яка є конкретно кількістю помноженою на співвідношення маси формули солі до маси формули селадельпару. Наприклад, якщо використовується дигідрат солі І-лізину селадельпару, то оскільки маса формули дигідрату солі І-лізину селадельпару приблизно в 1,41 рази перевищує масу формули селадельпару, кількість приблизно 14,1 мг/добу дигідрату солі І-лізину селадельпару буде еквівалентною до кількості 10 мг/добу селадельпару.

Коли селадельпар або сіль селадельпару та інший антихолестатичний засіб застосовують у

вигляді супутнього введення, очікується, що відповідна кількість селадельпару або солі селадельпару буде такою ж, як і при введенні селадельпару або солі селадельпару окремо; і очікується, що відповідна кількість іншого антихолестатичного засобу буде подібною до кількості, схваленої або використаної в клінічних випробуваннях, як описано в розділі Попередній рівень техніки. Тобто відповідні кількості селадельпару або солі селадельпару та іншого антихолестатичного засобу для досягнення терапевтично ефективної кількості комбінованої терапії будуть подібними до кількостей, що використовуються в клінічних випробуваннях. Однак можливо, що терапевтично ефективні кількості кожного з них можуть бути меншими при комбінованій терапії, ніж при застосуванні як монотерапії, оскільки очікується, що кожен з них буде ефективним у лікуванні холангіопатії.

Фахівець у галузі лікування холангіопатій зможе визначити терапевтично ефективну кількість селадельпару або солі селадельпару, при застосуванні окремо або при супутньому застосуванні з іншим антихолестатичним засобом, й іншого антихолестатичного засобу при супутньому застосуванні для конкретного пацієнта та стадії холангіопатії для досягнення терапевтично ефективної кількості без зайвих експериментів та з урахуванням особистих знань і розкриття цієї заявки.

Приклади

Приклад 1: Первинний біліарний холангіт

Об'єднували суб'єктів з первинним біліарним холангітом, які брали участь у відкритому дослідженні фази 2 (NCT02955602, EudraCT 2016-002996-91) або рандомізованому та плацебо-контрольованому дослідженні фази 3 (NCT03602560, EudraCT 2018-001171-20) селадельпару у суб'єктів, які не переносили урсодезоксихолову кислоту або мали неадекватну реакцію на неї; і для аналізу були відібрані суб'єкти, які не переносили обетихолову кислоту та/або фібрат або мали неадекватну реакцію на них. Суб'єктами дослідження були дорослі, чоловіки або жінки з діагнозом ПБХ принаймні за двома з наступних трьох критеріїв: (а) наявність в анамнезі ЛФ вище верхньої межі норми (ВМН) протягом принаймні шести місяців, (б) позитивні титри антимітохондріальних антитіл $> 1/40$ на імунофлюоресценції або М2 позитивні за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу або позитивні ПБХ-специфічні антинуклеарні антитіла, і (с) задокументований результат біопсії печінки, що відповідає ПБХ, при стабільній і рекомендованій дозі УДХК протягом останніх дванадцяти місяців або непереносимості УДХК, і ЛФ $\geq 1,67 \times \text{ВМН}$. Критерії виключення включали АСТ або АЛТ $\geq 3 \times \text{ВМН}$, ТБІЛ $\geq 2 \times \text{ВМН}$, аутоімунний гепатит або хронічний вірусний гепатит в анамнезі, ПСХ, поточне застосування фібратів або симвастатину, застосування колхіцину, метотрексату, азатіоприну або системних стероїдів протягом попередніх двох місяців, застосування експериментального лікування ПБХ та застосування експериментального або незатвердженого імунодепресанту. Суб'єкти отримували дигідрат солі І-лізину селадельпару в кількості еквівалентній 10 мг/добу або 5 мг/добу селадельпару (S), або плацебо, перорально один раз на добу у формі капсул. Ефективність оцінювали на суб'єктах, які отримували лікування протягом трьох місяців. Загальною кінцевою точкою була частота відповіді для суб'єктів, які досягли ЛФ $< 1,67 \times \text{ВМН}$, $> 15\%$ зниження ЛФ і ТБІЛ $\leq \text{ВМН}$. Додатковими кінцевими точками були ЛФ $\leq \text{ВМН}$, зміна ЛФ від вихідного рівня та інші маркери функції печінки. Безпека оцінювалася протягом одного року.

Загалом 71 суб'єкт із 384 учасників двох досліджень мали непереносимість або неадекватну реакцію на ОХК (47), фібрат (16) або обидва (8). П'ятдесят один суб'єкт піддавали лікуванню протягом 3 місяців; і 37 були оцінені; з результатами показаними в таблиці нижче:

	S 10 мг/добу	S 5 мг/добу	Плацебо
Кількість суб'єктів	12	13	12
Середній вихідний рівень ЛФ (од/л)	307	345	334
Середній вихідний рівень АЛТ (од/л)	48	55	48
Середній вихідний рівень ТБІЛ (мг/дл)	0,77	0,85	0,71
Загальна кінцева точка досягнута	79 %	40 %	8 %
ЛФ $\leq \text{ВМН}$	21 %	0	0
Середня зміна в ЛФ	-45 %	-31 %	-9 %
Середня зміна в АЛТ	-21 %	-13 %	-7 %
Середня зміна в ТБІЛ	-9 %	-3 %	+3 %
Небажані побічні ефекти, пов'язані зі свербіжем	7 %	15 %	18 %

Аналіз безпеки проводився для всіх 71 суб'єктів. У чотирьох суб'єктів спостерігалася серйозна побічна подія (троє отримували селадельпар 5 мг/добу і один отримував плацебо), усі не пов'язані із селадельпаром; двоє суб'єктів припинили лікування через побічні ефекти: один через підвищення АЛТ/АСТ і один через гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, обидва приймали селадельпар 5 мг/добу. Для суб'єктів із ПБХ, які не переносили обетихолову кислоту та/або фібрат або мали неадекватну реакцію на них, селадельпар виявився безпечним, добре переносився та показав значне покращення біохімічних маркерів холестази.

Приклад 2: Первинний склерозуючий холангіт

Суб'єктами дослідження були дорослі, чоловіки або жінки з діагнозом ПСХ принаймні за двома з наступних трьох критеріїв: (а) докази підвищеного ЛФ > ВМН за будь-яким попереднім лабораторним результатом в анамнезі, (б) біопсія печінки, що відповідає ПСХ, і (с) аномальна холангіографія, що відповідає ПСХ за результатами вимірювання MRCP, ERCP або черезшкірної черезпечінкової холангіографії; на стабільній і рекомендованій дозі УДХК ≤ 20 мг/кг/добу протягом останніх шести місяців або принаймні дванадцяти тижнів перерви в лікуванні УДХК; і непереносимість або неадекватна реакція на обетихолеву кислоту та/або фібрат. Інші критерії включають ЛФ $\geq 1,5 \times$ ВМН, TBIL $\leq 2 \times$ ВМН, АЛТ і АСТ обидва $\leq 5 \times$ ВМН, eGFR > 60 мл/хв/1,73 м², тромбоцити $\geq 140 \times 10^3$ /мкл, INR $\leq 1,3$ (за відсутності варфарину чи іншої антикоагулянтної терапії) та альбумін $\geq 3,5$ г/дл. Критерії виключення включають клінічно значиме гостре або хронічне захворювання печінки іншої етіології, ніж ПСХ, діагноз перекривання аутоімунного гепатиту (АІГ) і ПСХ, вторинний або пов'язаний з IgG4 склерозуючий холангіт, ПСХ малої протоки, наявність холангіокарциноми на холангіографії або MPT, стентування жовчних проток, анамнез, ознаки або серйозна підозра на холангіокарциному чи інше гепатобіліарне злоякісне новоутворення, передбачуваний або діагностований гострий холангіт протягом дванадцяти тижнів, а також докази компенсованого або декомпенсованого цирозу печінки. Первинною кінцевою точкою дослідження є відносна зміна вихідного рівня ЛФ у сироватці на 24-му тижні; та вторинними кінцевими точками є частота побічних ефектів, що виникають під час лікування, частота та тяжкість симптомів або процедур, пов'язаних з ПСХ, а також частота випадків прогресування захворювання печінки. Суб'єкти рандомізовані для отримання плацебо або селадельпару, або його солі в кількості, еквівалентній 5, 10 або 20 мг/добу селадельпару, перорально один раз/добу протягом 24 тижнів. Суб'єкти демонстрували залежне від дози зниження ЛФ і покращення симптомів, пов'язаних із ПСХ.