

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392195** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.09.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/192* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.29

(54) **ЛЕЧЕНИЕ ХОЛАНГИОПАТИЙ СЕЛАДЕЛПАРОМ**

(31) **63/144,355**

(32) **2021.02.01**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/014464**

(87) **WO 2022/165288 2022.08.04**

(71) Заявитель:
САЙМАБЭЙ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

**Чой Юнь-Цзюн, Маквертер
Чарльз А., Стайнберг Александра С.,
Ян Кэ (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Селаделпар и его соли полезны для лечения холангиопатий у субъектов с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихоловую кислоту и/или фибрат.

A1

202392195

202392195

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578410EA/061

ЛЕЧЕНИЕ ХОЛАНГИОПАТИЙ СЕЛАДЕЛПАРОМ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к лечению холангиопатий у субъектов с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихоловую кислоту и/или фибрат.

Предпосылки создания изобретения

[0002] Холангиопатии

[0003] Холангиоциты представляют собой эпителиальные клетки, выстилающие внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки, где они участвуют в продукции желчи и гомеостазе. В здоровой печени холангиоциты способствуют секреции желчи за счет высвобождения бикарбонатов и воды. Холангиоциты действуют за счет независимого от желчных кислот потока желчи, который обусловлен активным транспортом электролитов. Холангиоциты повреждаются при различных заболеваниях человека, называемых холангиопатиями. Холестаз представляет собой состояние, при котором прохождение желчи из печени в двенадцатиперстную кишку замедляется или блокируется: при холестазе желчь скапливается в печеночной паренхиме. Холестаз можно условно разделить на два типа: внутрипеченочный холестаз, внутри печени, когда образование желчи нарушается в результате таких состояний, как различные заболевания, продолжительное внутривенное питание или как побочный эффект некоторых лекарственных средств (например, некоторых антибиотиков); и внепеченочный холестаз, возникающий вне печени, как правило, когда возникает препятствие для прохождения желчи в результате механического частичного или полного закрытия желчного протока, например, из-за опухолей желчных протоков, кист, камней в желчных протоках, стриктур или давления на желчные протоки; хотя первичный склерозирующий холангит (PSC) может быть внутрипеченочным или внепеченочным. Общие симптомы холестаза включают утомляемость, зуд, желтуху и ксантому (отложения богатого холестерином материала под кожей). Холестаз имеет серьезные и широко распространенные эффекты, приводящие к ухудшению заболевания печени с системным заболеванием, печеночной недостаточностью и необходимостью трансплантации печени. Как группа, холангиопатии являются причиной примерно 18% трансплантаций печени у взрослых и большинства трансплантаций печени у детей.

[0004] Внутрипеченочные холангиопатии включают, в порядке убывания частоты, первичный билиарный холангит (PBC, ранее известный как первичный билиарный цирроз); первичный склерозирующий холангит (PSC), который, как отмечалось выше, может быть и внепеченочным; прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC); синдром Алажиля (AS). Другие холангиопатии включают холангиопатию, связанную с кистозным фиброзом, и иммуноопосредованные холангиопатии, аутоиммунный холангит и реакцию «трансплантат против хозяина» с поражением печени. Другие холангиопатии указаны, например, в Box 1: Selected cholangiopathies, page 272, в

Banales et al., "Cholangiocyte pathobiology", *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 16, pages 269-281 (2019), или других ссылочных документах, относящихся к холангиопатии.

[0005] Первичный билиарный холангит (PBC) представляет собой аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся медленным прогрессирующим разрушением мелких желчных протоков печени с ранним поражением внутридольковых протоков. Когда эти протоки повреждены, желчь накапливается в печени (холестаз) и со временем повреждает ткань, что может привести к рубцеванию, фиброзу и циррозу печени. Недавние исследования показали, что он может поражать до 1 из 3000-4000 человек с 9:1 соотношением женский:мужской пол. Лекарства от PBC не существует, и часто возникает необходимость в трансплантации печени; но такие лекарства, как урсодезоксихолевая кислота (UDCA, урсодиол) для уменьшения холестаза и улучшения функции печени, холестирамин для абсорбции желчных кислот, модафинил от утомления и жирорастворимые витамины (витамины А, D, Е и К, так как снижение оттока желчи затрудняет абсорбцию этих витаминов) могут замедлить прогрессирование, чтобы обеспечить нормальную продолжительность и качество жизни. UDCA одобрена в Соединенных Штатах для лечения PBC, но сообщается, что около 40% пациентов имеют неадекватный ответ на UDCA, а около 5% сообщают о непереносимости лечения UDCA. Японские исследователи сообщили, что добавление безафибрата, панагониста рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR) и агониста прегнанового X-рецептора, к UDCA помогает в лечении пациентов, невосприимчивых к монотерапии UDCA, улучшая уровни сывороточных билиарных ферментов, холестерина и триглицеридов; Корейские исследователи сообщили о добавлении фенофибрата или безафибрата к UDCA; а в исследовании BEZURSO к UDCA был добавлен безафибрат. Обетихолевая кислота (OCA, 6 α -этилхенодесоксихолевая кислота, Intercept's OCALIVA), полусинтетический аналог желчной кислоты, который является сильнодействующим агонистом фарнезоидного X-рецептора, был одобрен в 2016 году в США для лечения PBC либо в дополнение к UDCA, либо в качестве единственного лечения при непереносимости UDCA. Однако сообщается, что около 50% пациентов имеют неадекватный ответ на OCA, и широко известно, что OCA усугубляет зуд, который является одним из симптомов PBC. Согласно информации о назначении OCALIVA, сильный зуд наблюдался у 23% пациентов в группе OCALIVA 10 мг, у 19% пациентов в группе титрования OCALIVA и у 7% пациентов в группе плацебо в 12-месячном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, включающем 216 пациентов. В проспективных обсервационных многоцентровых исследованиях сообщалось о частоте отмены препарата OCA от 12% до 17%, при этом у значительной части пациентов (от 45% до 71%) причиной отмены был зуд, вызванный лечением.

[0006] Первичный склерозирующий холангит (PSC) представляет собой хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением внутри- или внепеченочных желчных протоков и фиброзом, что в конечном итоге приводит к циррозу. Считается, что основной причиной воспаления является

аутоиммунитет; и около трех четвертей пациентов с PSC имеют воспалительное заболевание кишечника, обычно язвенный колит, хотя, как сообщается, это количество варьируется в зависимости от страны, равно как и распространенность (в основном, согласно сообщениям, примерно 1 из 10000) и соотношение полов (в основном, согласно сообщениям, преимущественно мужчины). Стандартное лечение включает UDCA, которая, как было показано, снижает повышенное количество ферментов печени у людей с PSC, но не улучшает выживаемость печени или общую выживаемость; а также противовоздушные средства, холестирамин, жирорастворимые витамины и антибиотики для лечения инфекций (бактериальный холангит). В исследовании, опубликованном в 2009 году, длительная терапия высокими дозами UDCA была связана с улучшением отражающих состояние печени сывороточных тестов при PSC, но не улучшала выживаемость и была связана с более высокой частотой серьезных побочных эффектов. Отдельное применение фенофибрата было протестировано при PSC (NCT01142323); сообщалось о добавлении фенофибрата или безафибрата к UDCA у пациентов с неадекватным ответом на UDCA. Трансплантация печени является единственным доказанным долгосрочным лечением.

[0007] Прогрессирующий семейный внутripеченочный холеста́з (PFIC) относится к группе из трех типов аутосомно-рецессивных заболеваний детского возраста, связанных с внутripеченочным холеста́зом: дефицит семейного внутripеченочного холеста́за 1 (PFIC-1), дефицит помпы экспорта желчных солей (PFIC-2) и дефицит белка множественной лекарственной устойчивости 3 (PFIC-3). Общая заболеваемость составляет 1 из 50000-100000. Заболевание обычно начинается в возрасте до 2 лет, при этом раньше всех обычно возникает PFIC-3, но у пациентов диагностируют PFIC даже в подростковом возрасте. У пациентов обычно отмечают холеста́з, желтуха и задержка развития; характерен интенсивный зуд. Могут появиться мальабсорбция жиров и дефицит жирорастворимых витаминов. Биохимические маркеры включают нормальную γ -глутамилтранспептидазу (GGT) при PFIC-1 и PFIC-2, но заметно повышенный уровень GGT при PFIC-3; при этом уровень желчных кислот в сыворотке сильно повышен; хотя уровни холестерина в сыворотке обычно не повышены, как это обычно наблюдается при холеста́зе, потому что это состояние связано с транспортером, а не с анатомической проблемой билиарных клеток. Состояние обычно прогрессирует без трансплантации печени, приводя к печеночной недостаточности и смерти в детстве; а гепатоцеллюлярная карцинома может развиваться при PFIC-2 в очень раннем возрасте. Лечение с использованием UDCA является традиционным; дополняемое жирорастворимыми витаминами, холестирамином и ферментами поджелудочной железы при PFIC-1.

[0008] Синдром Алажи́ля (AS), также известный как синдром Алажи́ля-Ватсона, синдромальное малокровие желчных протоков и артериогепатическая дисплазия, представляет собой аутосомно-доминантное расстройство, связанное с аномалиями печени, сердца, глаз и скелета, а также с характерными чертами лица; с частотой около 1 из 100000. Аномалии печени представляют собой сужение и деформацию желчных

протоков в печени; и это приводит к обструкции оттока желчи, вызывая цирроз (рубцевание) печени. AS преимущественно вызывается изменениями гена *Jagged1*, расположенного на 20-й хромосоме. В 3-5% случаев происходит делеция (отсутствие) всего гена из одной копии 20-й хромосомы; в остальных имеются изменения или мутации в последовательности ДНК *Jagged1*. В очень небольшом числе случаев, менее 1%, изменения в другом гене, *Notch2*, приводят к AS. Примерно в одной трети случаев мутация передается по наследству; примерно в двух третях мутация в этом случае является новой. Лекарства от AS не существует, хотя тяжесть заболевания печени обычно достигает пика к 3-5 годам и часто проходит к 7-8 годам. У некоторых людей заболевание печени прогрессирует до терминальной стадии заболевания печени, и может потребоваться трансплантация печени; примерно 15% пациентов с AS нуждаются в трансплантации печени. Ряд различных лекарственных средств, например UDCA, используется для улучшения оттока желчи и уменьшения зуда, и многим пациентам назначают высокие дозы жирорастворимых витаминов.

[0009] Холангиопатия, связанная с кистозным фиброзом, более известная как кистозно-фиброзная болезнь печени или CFLD, представляет собой осложнение кистозного фиброза, которое, как сообщается, поражает около 30% пациентов с кистозным фиброзом и является третьей наиболее частой причиной смерти пациентов с кистозным фиброзом. CFLD может прогрессировать от стеатоза печени, необязательно сопровождаемого гепатитом, до очагового билиарного цирроза и многодолькового цирроза. У некоторых взрослых пациентов с CFLD симптомы напоминают симптомы PSC. UDCA является обычным лечением, как и добавки с жирорастворимыми витаминами.

[0010] Согласно Heathcote, «Autoimmune cholangitis», *Clinics Liver Dis.*, vol. 2(2), стр. 303-311 (1998), «Термин «аутоиммунный холангит» описывает пациентов, у которых хроническое заболевание печени имеет билиарный паттерн, типичный для первичного билиарного цирроза (PBC), но связанный с неорганоспецифическими антителами, характерными для аутоиммунного гепатита. Некоторые считают, что это состояние является вариантом классического аутоиммунного гепатита I типа; другие считают его вариантом PBC из-за отсутствия в сыворотке митохондриальных антител». Для лечения были предложены UDCA и иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, или кортикостероиды, такие как преднизолон.

[0011] Болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD) представляет собой распространенное осложнение после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (НСТ), которое обычно проявляется в виде повреждения кожи, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и печени. Хроническая GVHD печени чаще представляет собой вялотекущий холестатический синдром, связанный с аномалиями кожи, слизистой оболочки полости рта и слезных желез, который проявляется через 100 дней после аллогенной НСТ. Обычным лечением является иммуносупрессивная терапия.

[0012] Щелочная фосфатаза (ALP) и GGT являются ключевыми маркерами

холестаза. Хотя повышение одного из них само по себе не указывает на холестаз, и для подтверждения потребуются другие параметры, повышение как ALP, так и GGT указывает на холестаз; и снижение обоих указывает на улучшение холестаза. Таким образом, уровни ALP и GGT служат биохимическими маркерами наличия патофизиологии желчевыводящих путей, присутствующей при внутripеченочных холангиопатиях, а уровень ALP используется в качестве основного маркера исхода в клинических исследованиях внутripеченочных холангиопатий, таких как PBC (в том числе в исследованиях, приведших к одобрению OCA в США). Другие соответствующие маркеры могут включать биомаркеры дегенерации желчных протоков, такие как СК19, miR-506 и другие (см., например, 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*, vol. 64, pp. 674-681 (2016), а также Erice et al., “MiRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation”, *Hepatology*, vol. 67(4), pp. 1420-1440 (2018)), маркеры повреждения печени, такие как аспаратаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT), и маркеры фиброза, такие как Coll α 1, поскольку фиброз чаще наблюдается при внепеченочных холангиопатиях, чем при внутripеченочных холангиопатиях. Клинические маркеры, отражающие лечение, могут включать указанные выше биомаркеры, отсутствие прогрессирования фиброза или прогрессирование до цирроза печени; снижение маркеров фиброза в крови, таких как ELF, Pro-C3 и Pro-C5; и отсутствие нежелательных явлений, связанных с печенью, таких как холангит, асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен или прогрессирование MELD.

[0013] Лечение холангиопатий

[0014] Как указано выше, UDCA является обычным средством для лечения холангиопатий из-за ее действия по уменьшению холестаза и улучшению функции печени. Однако в Кокрейновском обзоре UDCA при PBC в 2012 году было показано, что, хотя UDCA показала снижение биомаркеров патологии печени, желтухи и асцита, в медицинской литературе не было доказательств какой-либо пользы UDCA в отношении смертности или трансплантации печени, в то время как ее использование было связано с увеличением массы тела и затратами. Хотя UDCA также используется при других холангиопатиях, единственным долгосрочным методом лечения многих пациентов с холангиопатиями является трансплантация печени.

[0015] Кроме того, как указано выше, OCA был одобрен в 2016 году в Соединенных Штатах для лечения PBC либо в дополнение к UDCA, либо в качестве единственного лечения при непереносимости UDCA. Фибраты, такие как фенофибрат и безафибрат, также использовались, как и OCA, либо в дополнение к UDCA, либо в качестве единственного лечения, когда UDCA не переносится или вызывает неадекватную реакцию. Другие препараты, такие как агонист PPAR α/δ элафибранор, были протестированы при PBC, а фенофибрат и безафибрат также были протестированы при PSC. Другие лекарственные средства для лечения холангиопатий, в частности PFIC и AS,

воздействуют на холестатический зуд, связанный с этими заболеваниями, путем ингибирования апикального транспортера натрия и желчных кислот ASBT [также называемого подвздошнокишечным переносчиком желчных кислот (IBAT)]. К ним относятся одевиксибат, одобренный как BYLVAY компании Albireo в США для лечения PFIC, и мараликсабат, одобренный как LIVMARLI компании Mirum в США для лечения AS.

[0016] Однако используемая в настоящее время маркировка OCALIVA в США содержит «черный ящик», предостерегающий от использования у пациентов с PBC с декомпенсированным циррозом печени (например, класса В или С по шкале Чайлд-Пью) или с предшествующим событием декомпенсации, или с компенсированным циррозом печени с признаками портальной гипертензии; в то время как используемая в настоящее время маркировка фенофибрата в США (TRICOR от AbbVie) указывает, что он противопоказан пациентам с активным заболеванием печени, в том числе с первичным билиарным циррозом и необъяснимыми стойкими нарушениями функции печени. Безафибрат не одобрен в США, но используемая в настоящее время канадская маркировка безафибрата с замедленным высвобождением (Allergan's BEZALIP SR) указывает, что он противопоказан при печеночной недостаточности, включая первичный билиарный цирроз.

[0017] Было бы желательно разработать фармакологические методы лечения холангиопатий у субъектов, которые не переносят или имеют неадекватную реакцию на обетихоловую кислоту и/или фибрат.

[0018] Селаделпар

[0019] Селаделпар (Международное непатентованное название - INN) имеет химическое название [4-((2R)-2-этокси-3-[4-(трифторметил)фенокси]пропил)сульфанил)-2-метилфенокси]уксусная кислота [IUPAC название из рекомендованного ВОЗ INN: Список 77] и номер кода MBX-8025. Селаделпар и его синтез, лекарственная форма и применение раскрыты, например, в патенте США № 7301050 (соединение 15 в Таблице 1, Пример М, пункт 49 формулы изобретения), патент США № 7635718 (соединение 15 в Таблице 1, Пример М) и патент США № 8106095 (соединение 15 в Таблице 1, Пример М, пункт 14 формулы изобретения). Лизиновые (L-лизиновые) соли селаделпара и родственные соединения раскрыты в патенте США № 7709682 (L-лизиновая соль селаделпара в Примерах, заявленные кристаллические формы).

[0020] Селаделпар является перорально активным, сильным (2 нМ) агонистом PPAR δ . Он обладает специфическим действием (>600-кратно и >2500-кратно выше по сравнению с рецепторами PPAR α и PPAR γ). Активация PPAR δ стимулирует окисление и утилизацию жирных кислот, улучшает метаболизм липидов и липопротеинов в плазме, утилизацию глюкозы и митохондриальное дыхание, а также сохраняет гомеостаз стволовых клеток. Согласно патенту США № 7301050, агонисты PPAR δ , такие как селаделпар, предлагаются для лечения PPAR δ -опосредованных состояний, включая «диабет, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический X-синдром, гиперхолестеринемию, гипохолестеринемию липопротеинов высокой плотности (HDL),

гиперхолестеринемию липопротеинов низкой плотности (LDL), дислипидемию, атеросклероз и ожирение», причем дислипидемия, как заявлено, включает гипертриглицеридемию и смешанную гиперлипидемию.

[0021] Патент США № 9486428 и международная публикация РСТ № WO 2015/143178 раскрывают лечение внутрипеченочных холестатических заболеваний, таких как первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза и синдром Алажиля, селаделпаром и его солями; Патент США № 10272058 и международная публикация РСТ № WO 2017/209865 раскрывают лечение тех же заболеваний более низкими дозами селаделпара и его солей, такими как 5 и 10 мг/день селаделпара; и публикация заявки США № 2019/0105291 и международная публикация РСТ № WO 2019/06373 раскрывают лечение холестатического зуда селаделпаром и его солями.

[0022] Селаделпар был исследован при первичном билиарном холангите (PBC), и результаты для 50 и 200 мг/день описаны 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 также для доз 2, 5 и 10 мг/день на Международном конгрессе по заболеваниям печени™, организованном Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени (EASL) в Париже, Франция (11-15 апреля 2018 г.): в докладе 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”), и в докладе THU-239 (Boudes et al., “Seladelpar’s Mechanism of Action as a Potential Treatment for Primary Biliary Cholangitis and Non-Alcoholic Steatohepatitis”), оба доступны на <https://ir.cymabay.com/presentations>; и в более поздних презентациях. В исследовании фазы 2b было обнаружено, что селаделпар вызывает статистически значимое снижение ALP и GGT вместе со статистически значимым снижением ALT и стабильным уровнем общего билирубина в течение 52-недельного периода; хотя аналогичные результаты наблюдались даже в подгруппе с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью. Селаделпар также был предложен для лечения других холангиопатий.

Сущность изобретения

[0023] Настоящее изобретение относится к способам лечения холангиопатий у субъектов с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихолевую кислоту и/или фибрат путем введения селаделпара или его соли.

[0024] В различных аспектах настоящее изобретение включает:

селаделпар или его соль для применения в лечении холангиопатий у субъектов с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихолевую кислоту и/или фибрат;

применение селаделпара или его соли для лечения, или для получения лекарственного средства для лечения, холангиопатий у субъектов с непереносимостью

или неадекватной реакцией на обетихоловую кислоту и/или фибрат; и

фармацевтические композиции или лекарственные средства, включающие селаделпар или его соль, для лечения холангиопатий у субъектов с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихоловую кислоту и/или фибрат.

[0025] В свете продемонстрированной эффективности селаделпара при лечении первичного билиарного холангита у субъектов с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихоловую кислоту и/или фибрат, как показано в Примере 1, и общих признаков холангиопатии, ожидается, что селаделпар будет эффективен при лечении других холангиопатий у субъектов с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихоловую кислоту и/или фибрат. Эта активность считается особенно полезной ввиду предостережений и противопоказаний против использования этих агентов при холангиопатиях, таких как РВС. Эта активность ожидается независимо от того, имеют ли субъекты непереносимость или неадекватную реакцию на урсодезоксихоловую кислоту или не получали ранее такого лечения.

[0026] Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения характеризуются описанием изобретения и признаками пунктов 1-20 формулы изобретения, которые представлены в настоящей заявке в том виде, в каком она была подана.

Подробное описание изобретения

[0027] Определения

[0028] Холангиопатии и их лечение описаны в разделах, озаглавленных “Холангиопатии” и “Лечения холангиопатий” в части «Предпосылки создания изобретения».

[0029] Селаделпар описан в подразделе, озаглавленном “Селаделпар” в части «Предпосылки создания изобретения».

[0030] Соли (например, фармацевтически приемлемые соли) селаделпара включены в настоящее изобретение и они являются полезными в способах, описанных в настоящей заявке. Эти соли предпочтительно образуются с фармацевтически приемлемыми кислотами. Подробное обсуждение фармацевтических солей, их выбор, получение и применение см., например, в «Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts», Stahl and Wermuth, eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Switzerland. Если контекст не требует иного, любая ссылка на селаделпар является ссылкой как на соединение, так и на его соли.

[0031] Поскольку селаделпар содержит карбоксильную группу, он может образовывать соли, когда присутствующий кислотный протон реагирует с неорганическими или органическими основаниями. Обычно селаделпар обрабатывают избытком щелочного реагента, такого как гидроксид, карбонат или алкоксид, содержащего соответствующий катион. Катионы, такие как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и NH_4^+ , являются примерами катионов, присутствующих в фармацевтически приемлемых солях. Таким образом, подходящие неорганические основания включают гидроксид кальция,

гидроксид калия, карбонат натрия и гидроксид натрия. Соли также могут быть получены с использованием органических оснований, например, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, и циклических аминов, включая изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, трометамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин и т.п. Предполагается, что полезные соли включают соли L-лизина; и, как отмечено в подразделе «Селаделпар», в настоящее время селаделпар выпускается в виде соли L-лизина дигидрата.

[0032] «Другое антихолестатическое средство» относится к средству, используемому для лечения холангиопатии, которое не является ни селаделпаром, ни солью селаделпара, ни обетихоловой кислотой, ни фибратом. Такие средства включают урсодезоксихолевую кислоту (UDCA), как указано в части “Предпосылки создания изобретения”.

[0033] Термин «фибрат» включает как производные фибриновой кислоты, такие как гемфиброзил, клофибрат, фенофибрат, безафибрат, клофибрид, ципрофибрат, клинофибрат, ронифибрат и симфибрат, так и соединения, не являющиеся производными фибриновой кислоты, которые являются агонистами PPAR α (включая смешанные агонисты при условии, что они обладают значительным агонизмом PPAR α), такие как элафибранор, ланифибранор и сароглитазар; особенно фенофибрат, безафибрат и элафибранор.

[0034] «Не переносящий» или «непереносимость» или аналогичные термины в отношении обетихоловой кислоты и/или фибратов означают, что субъект, которому вводили обетихоловую кислоту и/или фибрат для лечения холангиопатии, испытывает такие побочные эффекты, при которых субъект прекращает лечение обетихоловой кислотой и/или фибратом. Типичные побочные эффекты, на основании которых можно считать, что у субъекта имеется непереносимость обетихоловой кислоты, включают побочные реакции, связанные с печенью, зуд и снижение HDL-C, например, как описано в используемой в настоящее время маркировке для OCALIVA, включенной в настоящую заявку посредством ссылки. Примеры побочных эффектов, на основании которых можно считать, что у субъекта имеется непереносимость фибратов, включают мышечную токсичность/миалгию, повышение уровня креатининкиназы, рабдомиолиз, почечную токсичность (например, повышение уровня креатинина в сыворотке или азота мочевины в крови, снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение ALT, AST или общего билирубина (TBIL)). «Обетихоловая кислота и/или фибрат» и «по меньшей мере одно из обетихоловой кислоты и фибрата» относятся ко всем из следующих: обетихоловой кислоте, отдельному фибрату, более чем одному фибрату, обетихоловой кислоте и одному фибрату, обетихоловой кислоте и более чем одному фибрату.

[0035] «Неадекватная реакция», «неполный ответ» или аналогичные термины в

отношении обетихолевого кислоты и/или фибрата означают, что субъект, которому вводили обетихолевого кислоты и/или фибрат для лечения холангиопатии, не ощущает, что лечение холангиопатии у него является адекватным. Неадекватную реакцию можно оценить по неспособности субъекта достичь адекватного снижения биохимических маркеров холангиопатии, например, по неспособности субъекта достичь по меньшей мере одного или, как правило, более одного из следующих: ALP меньше чем $1,67\times$ верхнего предела нормы, достаточное (например, по меньшей мере 15%) снижение ALP, и/или общий билирубин ниже верхнего предела нормы.

[0036] Поскольку урсодезоксихолевая кислота считается терапией первой линии для многих холангиопатий, другие терапии, такие как обетихолевого кислоты, обычно требуется тестировать на субъектах, которые не переносят или имеют неадекватную реакцию на урсодезоксихолевую кислоты; или их тестируют в качестве дополнения к урсодезоксихолевую кислоты, например, в исследованиях BEZURSO и POISE. Таким образом, такая возможность для субъектов, которые не получали урсодезоксихолевую кислоты, т.е. не принимали такое лечение, по существу недоступна. Однако ожидается, что селаделпар будет столь же эффективен у пациентов, ранее не получавших урсодезоксихолевую кислоты, а также у пациентов с непереносимостью урсодезоксихолевую кислоты или с неадекватной реакцией на нее.

[0037] «Совместное введение» селаделпара и другого антихолестатического средства, такого как урсодезоксихолевая кислоты, означает введение селаделпара и другого антихолестатического средства во время курса лечения холангиопатии. Такое одновременное введение может включать введение другого антихолестатического средства до, во время и/или после введения селаделпара, чтобы поддерживать терапевтически эффективные уровни каждого из соединений. Одновременное введение можно осуществить путем введения селаделпара и другого антихолестатического средства в обычной дозировке; но если оба биодоступны при пероральном введении и их удобно принимать ежедневно, одновременное введение может включать также введение комбинированной лекарственной формы. «Комбинированная терапия» селаделпаром и другим антихолестатическим средством имеет то же значение, что и «одновременное введение».

[0038] «Терапевтически эффективное количество» селаделпара или его соли означает такое количество, которое при введении для лечения холангиопатии субъекту (т.е. человеку) с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихолевого кислоты и/или фибрат является достаточным для лечения холангиопатии.

«Осуществление лечения» или «лечение» холангиопатии у субъекта включает одно или несколько из следующего:

(1) предотвращение или снижение риска развития холангиопатии, т.е. предотвращение развития клинических симптомов холангиопатии у субъекта, который может быть предрасположен к холангиопатии, но еще не испытывает или не проявляет симптомов холангиопатии (т.е. профилактику);

(2) ингибирование холангиопатии, т.е. остановку или уменьшение развития холангиопатии или ее клинических симптомов; и

(3) облегчение холангиопатии, т.е. индукцию регрессии, обратного развития или уменьшения интенсивности холангиопатии, или уменьшение количества, частоты, продолжительности или тяжести ее клинических симптомов.

«Лечение» не обязательно подразумевает «излечение» или полное вылечивание, т.е. лечение всех клинических симптомов холангиопатии, хотя «лечение» может включать «излечение». Скорее, «лечение» подразумевает обеспечение клинической пользы при введении селаделпара по сравнению с отсутствием введения селаделпара; и лечение также может быть оценено по улучшению биологических маркеров холангиопатии, которую лечат.

Терапевтически эффективное количество для конкретного субъекта варьируется в зависимости от здоровья и физического состояния субъекта, подлежащего лечению, степени холангиопатии, оценки обстановки с медицинской точки зрения и других соответствующих факторов. Ожидается, что терапевтически эффективное количество будет находиться в относительно широком диапазоне, который можно определить с использованием рутинных испытаний.

Если селаделпар вводят одновременно с другим антихолестатическим средством, которое не является обетихоловой кислотой или фибратом, то «терапевтически эффективное количество» селаделпара или другого антихолестатического средства, вводимого одновременно с селаделпаром, означает, что количество каждого, когда селаделпар и другое антихолестатическое средство вводят субъекту одновременно для лечения холангиопатии, достаточно для эффективного лечения холангиопатии.

[0039] «Включающий» или «содержащий» и их грамматические варианты являются словами включения, а не ограничения и означают указание на присутствие указанных компонентов, групп, стадий и т.п., но не исключают наличие или добавление других компонентов, групп, стадий и т.п. Таким образом, «включающий» не означает «состоящий из», «состоящий по существу из» или «состоящий только из»; и, например, композиция, «включающая» соединение, должна содержать это соединение, но также может содержать другие активные ингредиенты и/или эксципиенты. Если контекст не требует иного, формы единственного числа, «a», «an» и «the», включают также множественное число. Так, например, «другое антихолестатическое средство» означает одно или несколько других антихолестатических средств; и «соединение, выбранное из селаделпара и его солей» означает одно или несколько соединений, выбранных из группы, состоящей из селаделпара и солей селаделпара.

[0040] Лекарственная форма и введение

[0041] Селаделпар можно вводить любым путем, подходящим для субъекта, которого лечат, и природы состояния субъекта. Пути введения включают пероральное введение (как правило, является предпочтительным, если доступно); введение путем инъекции, включая внутривенную, интраперитонеальную, внутримышечную и

подкожную инъекцию; трансмукозальное введение (например, интраназальное, буккальное, сублингвальное, ректальное или вагинальное) или чрескожное (местное) введение; и т.п. Композиции могут представлять собой композиции для перорального применения (например, таблетки, капсулы или растворы или суспензии для перорального применения); инъекционные композиции (например, растворы); и композиции, предназначенные для введения лекарственного средства через слизистые оболочки или чрескожно. Подходящие композиции для каждого из этих способов введения можно найти, например, в «Remington: The Science and Practice of Pharmacy», 20-е изд., Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., U.S.A. Поскольку селаделпар доступен перорально, типичные композиции будут пероральными, а типичные лекарственные формы будут представлять собой таблетки или капсулы для перорального введения. Как указано в подразделе «Селаделпар», селаделпар был получен в форме капсул для клинических испытаний. Внутривенные композиции могут быть особенно применимы для введения субъектам с острым заболеванием, таким как субъекты, страдающие острым алкогольным гепатитом или алкогольным фиброзом или циррозом печени, например, субъектам, которые могут быть госпитализированы для лечения.

[0042] В зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтические композиции могут быть представлены в виде твердых, полутвердых или жидких лекарственных форм, предпочтительно в виде стандартной лекарственной формы, пригодной для однократного введения точной дозы. В дополнение к эффективному количеству селаделпара композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, включая адъюванты, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. «Фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к эксципиенту или смеси эксципиентов, которые не препятствуют эффективному проявлению биологической активности активного соединения(соединений) и которые не являются токсичными или иным образом нежелательными для субъекта, которому вводят препарат.

[0043] Для твердых композиций обычные эксципиенты включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и т.п. Жидкие фармацевтические композиции можно, например, получить путем растворения, диспергирования и т.д. активного соединения, описанного в настоящей заявке, и необязательных фармацевтических адъювантов в воде или водном эксципиенте, таком как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и т.п., с образованием раствора или суспензии. При желании вводимая фармацевтическая композиция может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных эксципиентов, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, pH-буферные агенты и т.п., например, ацетат натрия, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинацетат натрия, олеат триэтаноламина и т.д.

[0044] Для перорального введения композиция обычно принимает форму таблетки

или капсулы; или, особенно для педиатрического применения, это может быть водный или неводный раствор, суспензия или сироп. Таблетки и капсулы являются предпочтительными формами для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения, как правило, включают один или несколько обычно используемых эксципиентов, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для использования в виде жидких суспензий активный агент можно комбинировать с эмульгирующими и суспендирующими эксципиентами. При желании также могут быть добавлены ароматизаторы, красители и/или подсластители. Другие необязательные эксципиенты для включения в композицию для перорального применения включают консерванты, суспендирующие агенты, загустители и т.п.

[0045] Как правило, фармацевтическую композицию селаделпара или набор, включающий композиции селаделпара, упаковывают в контейнер с этикеткой или инструкциями, или и тем и другим, указывающими на использование фармацевтической композиции или набора для лечения алкогольной болезни печени.

[0046] Специалист в области составления фармацевтических композиций сможет получить подходящие фармацевтические композиции селаделпара, выбрав подходящие лекарственные формы, эксципиенты, упаковку и т.п., чтобы получить терапевтически эффективные композиции без излишнего экспериментирования и опираясь на свои знания и раскрытие, представленное в настоящей заявке.

[0047] Ожидается, что подходящее (т.е. терапевтически эффективное) количество селаделпара или его соли для перорального введения будет эквивалентно по меньшей мере 0,5 мг/день селаделпара, например по меньшей мере 1 мг/день, например по меньшей мере 2 мг/день или по меньшей мере 5 мг/день; но эквивалентно не более чем 50 мг/день селаделпара, например не более чем 25 мг/день, например не более чем 15 мг/день или не более чем 10 мг/день; например, в пределах любого диапазона, определяемого одним из значений, указанных как «по меньшей мере», и одним из значений, указанных как «не более чем», например, по меньшей мере 1 мг/день и не более чем 25 мг/день (т.е. 1-25 мг/день) или по меньшей мере 2 мг/день и не более чем 10 мг/день; например, 2 мг/день, 5 мг/день или 10 мг/день для взрослого субъекта с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихоловую кислоту и/или фибрат, в зависимости от степени и тяжести холангиопатии и таких факторов, как функция печени и почек. Таким образом, ожидается, что подходящее количество селаделпара для перорального введения взрослым для лечения состояний, таких как PBC, будет примерно таким же, как и для аналогичного субъекта, у которого нет непереносимости или неадекватной реакции на обетихоловую кислоту и/или фибрат. Соответствующие снижения доз до или ниже нижнего предела указанного открытого диапазона будут делаться для субъектов, которые являются детьми с такими заболеваниями, как PFIC и AS, в зависимости от таких дополнительных факторов, как возраст и масса тела; и для субъектов со значительным нарушением функции печени, таких как субъекты, относящиеся к классам B и C согласно оценке по

Чайлд-Пью, в зависимости от степени нарушения. Эти количества представляют собой среднюю суточную дозу, и не обязательно количество, вводимое в виде разовой дозы. Частота введения может составлять даже более одного раза в день (где количество или суточная доза будет разделена на количество введений в день), но чаще это будет один раз в день (где это количество вводится за одно введение). Необязательно, особенно в случаях серьезной печеночной недостаточности, введение может быть менее частым, чем один раз в день, например, от одного раза в неделю до введения через день, например, один раз в неделю, два раза в неделю (особенно при дозах, вводимых с интервалом по меньшей мере в три дня), три раза в неделю (особенно при дозах, вводимых с интервалом по меньшей мере в два дня) или через день; так что, например, субъект может получать 5 мг два раза в неделю при введении в количестве (суточная доза) 1,4 мг/день. Количество соли селаделпара, которое «эквивалентно» конкретному количеству селаделпара, относится к количеству соли, которое представляет собой такое конкретное количество, умноженное на отношение молекулярной массы по формуле соли к молекулярной массе по формуле селаделпара. Например, если используется дигидрат L-лизиновой соли селаделпара, поскольку молекулярная масса по формуле дигидрата L-лизиновой соли селаделпара примерно в 1,41 раза больше, чем молекулярная масса по формуле селаделпара, количество примерно 14,1 мг/день дигидрата L-лизиновой соли селаделпара будет эквивалентным количеству 10 мг/день селаделпара.

[0048] При одновременном введении селаделпара или соли селаделпара и другого антихолестатического средства ожидается, что подходящее количество селаделпара или соли селаделпара будет таким же, как и при введении селаделпара или соли селаделпара отдельно; и ожидается, что подходящее количество другого антихолестатического средства будет аналогично количеству, одобренному или используемому в клинических испытаниях, как описано в части «Предпосылки создания изобретения». То есть подходящие количества селаделпара или соли селаделпара и другого антихолестатического средства для достижения терапевтически эффективного количества комбинированной терапии будут аналогичны количествам, используемым в клинических испытаниях. Однако возможно, что в комбинированной терапии терапевтически эффективные количества любого из них могут быть меньше, чем при использовании в качестве монотерапии, поскольку ожидается, что каждый из них будет эффективен при лечении холангиопатии.

[0049] Специалист в области лечения холангиопатий сможет установить терапевтически эффективное количество селаделпара или соли селаделпара при применении отдельно или вместе с другим антихолестатическим средством, а также другого антихолестатического средства, используемого для одновременного введения, для конкретного пациента и стадии холангиопатии для достижения терапевтически эффективного количества без излишнего экспериментирования и опираясь на свои знания и раскрытие, представленное в настоящей заявке.

[0050] **Примеры**

[0051] Пример 1: Первичный билиарный холангит

[0052] Субъектов с первичным билиарным холангитом, включенных в открытое исследование фазы 2 (NCT02955602, EudraCT 2016-002996-91) или рандомизированное и плацебо-контролируемое исследование фазы 3 (NCT03602560, EudraCT 2018-001171-20) селаделпара у субъектов с непереносимостью или неадекватной реакцией на урсодезоксихолевую кислоту, объединяли; и субъекты с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихоловую кислоту и/или фибрат были отобраны для анализа. Субъектами исследования были взрослые мужчины или женщины с диагнозом РВС на основании по меньшей мере двух из следующих трех критериев: (а) наличие в анамнезе ALP выше верхней границы нормы (ULN) в течение не менее шести месяцев, (b) положительные титры антимитохондриальных антител $>1/40$ по данным иммунофлуоресценции, или M2-положительные по данным иммуноферментного анализа, или положительный анализ на РВС-специфические антинуклеарные антитела, и (с) задокументированный результат биопсии печени, соответствующий РВС, при стабильной и рекомендуемой дозе UDCA в течение последних двенадцати месяцев или с непереносимостью UDCA, и $ALP \geq 1,67 \times ULN$. Критерии исключения включали AST или $ALT \geq 3 \times ULN$, $TBIL \geq 2 \times ULN$, аутоиммунный гепатит или хронический вирусный гепатит в анамнезе, PCS, текущее применение фибратов или симвастатина, применение колхицина, метотрексата, азатиоприна или системных стероидов в течение предыдущих двух месяцев, использование экспериментального лечения РВС и использование экспериментального или неутвержденного иммунодепрессанта. Субъекты получали дигидрат L-лизиновой соли селаделпара в количестве, эквивалентном либо 10 мг/день, либо 5 мг/день селаделпара (S), или плацебо, вводимые перорально один раз в день в форме капсул. Эффективность оценивали у субъектов, получавших лечение в течение трех месяцев. Комбинированной конечной точкой была частота положительного ответа на лечение для субъектов, достигших $ALP < 1,67 \times ULN$, $>15\%$ снижения ALP и $TBIL \leq ULN$. Дополнительными конечными точками были $ALP \leq ULN$, изменение ALP от исходного уровня и другие маркеры функции печени. Безопасность оценивали в течение одного года.

[0053] В общей сложности у 71 субъекта из 384 субъектов, включенных в два исследования, была непереносимость или неадекватная реакция на ОСА (47), фибрат (16) или на оба препарата (8). Пятьдесят один субъект лечился в течение 3 месяцев; и 37 были оценены; с результатами, приведенными в таблице ниже:

	S 10 мг/день	S 5 мг/день	Плацебо
Количество субъектов	12	13	12
Средний исходный уровень ALP (Ед/л)	307	345	334
Средний исходный уровень ALT (Ед/л)	48	55	48
Средний исходный уровень TBIL (мг/дл)	0,77	0,85	0,71
Достигнута комбинированная конечная точка	79%	40%	8%

ALP \leq ULN	21%	0	0
Среднее изменение ALP	-45%	-31%	-9%
Среднее изменение ALT	-21%	-13%	-7%
Среднее изменение TBIL	-9%	-3%	+3%
Испытываемые побочные эффекты, связанные с зудом	7%	15%	18%

[0054] Анализ на безопасность осуществляли для всех испытуемых (71 субъект). У четырех субъектов наблюдались серьезные нежелательные явления (трое в группе селаделпара 5 мг/день и один в группе плацебо), которые не были связаны с селаделпаром; два субъекта прекратили лечение из-за нежелательных явлений: один из-за повышения ALT/AST и один из-за гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, оба принимали селаделпар при 5 мг/день. У пациентов с PBC, которые не переносят или имеют неадекватную реакцию на обетихоловую кислоту и/или фибраты, селаделпар оказался безопасным, хорошо переносимым и показал значимое улучшение биохимических маркеров холестаза.

[0055] Пример 2: Первичный склерозирующий холангит

[0056] Субъектами исследования являются взрослые, мужчины или женщины, с диагнозом PSC на основании по меньшей мере двух из следующих трех критериев: (a) в анамнезе данные о повышенном артериальном давлении $>$ ULN из любого предыдущего результата лабораторных исследований, (b) биопсия печени согласуется с PSC, и (c) аномальные результаты холангиографии, соответствующие PSC, согласно данным MRCP, ERCP или чрескожной чреспеченочной холангиографии; находящиеся на стабильной и рекомендуемой дозе UDCA \leq 20 мг/кг/день в течение последних шести месяцев или не менее двенадцати недель после лечения UDCA; и с непереносимостью или неадекватной реакцией на обетихоловую кислоту и/или фибрат. Другие критерии включают ALP \geq 1,5 \times ULN, TBIL \leq 2 \times ULN, ALT и AST оба \leq 5 \times ULN, eGFR $>$ 60 мл/мин/1,73 м², тромбоциты \geq 140 \times 10³/мкл, INR \leq 1,3 (при отсутствии варфарина или другой антикоагулянтной терапии) и альбумин \geq 3,5 г/дл. Критерии исключения включают клинически значимое острое или хроническое заболевание печени иной этиологии, чем PSC, диагноз сочетанного аутоиммунного гепатита (AIH) и PSC, вторичный или связанный с IgG4 склерозирующий холангит, PSC малых протоков, наличие холангиокарциномы по данным холангиографии или MPT, стентирование желчных протоков, в анамнезе, подтвержденная или серьезные подозрения на холангиокарциному или другое злокачественное новообразование гепатобилиарной системы, предполагаемый или диагностированный острый холангит в течение предыдущих двенадцати недель и признаки компенсированного или декомпенсированного цирроза печени. Первичной конечной точкой является относительное изменение исходного уровня ALP в сыворотке на 24-й неделе; и вторичными конечными точками являются частота нежелательных явлений, возникающих при лечении, частота и тяжесть связанных с PSC симптомов или процедур, а также частота случаев прогрессирования заболевания печени. Субъектов рандомизируют для получения либо плацебо, либо селаделпара, либо его соли в

количестве, эквивалентном 5, 10 или 20 мг/день селаделпара, перорально один раз/день в течение 24 недель. Субъекты демонстрируют дозозависимое снижение ALP и демонстрируют улучшение симптомов, связанных с PSC.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из селаделпара и его солей, для применения в лечении холангиопатии у субъекта с непереносимостью или неадекватной реакцией на по меньшей мере одно из обетихолево́й кислоты и фибрата.
2. Соединение для применения по п. 1, где соединение представляет собой L-лизиновую соль селаделпара.
3. Соединение для применения по п. 2, где соединение представляет собой дигидрат L-лизиновой соли селаделпара.
4. Соединение для применения по любому из пп. 1-3, где соединение вводят перорально.
5. Соединение для применения по любому из пп. 1-4, где количество соединения эквивалентно 0,5-50 мг/день селаделпара.
6. Соединение для применения по п. 5, где количество соединения эквивалентно 1-25 мг/день селаделпара.
7. Соединение для применения по п. 6, где количество соединения эквивалентно 2-10 мг/день селаделпара.
8. Соединение для применения по п. 7, где количество соединения эквивалентно 5 мг/день или 10 мг/день селаделпара.
9. Соединение для применения по любому из пп. 1-8, где соединение вводят один раз в день.
10. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где холангиопатия представляет собой первичный билиарный холангит.
11. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где холангиопатия представляет собой первичный склерозирующий холангит.
12. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где холангиопатия представляет собой прогрессирующий семейный внутripеченочный холеста́з.
13. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где холангиопатия представляет собой синдром Алажи́ля.
14. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где холангиопатия представляет собой холангиопатию, связанную с кистозным фиброзом.
15. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где холангиопатия представляет собой аутоиммунный холангит.
16. Соединение для применения по любому из пп. 1-9, где холангиопатия представляет собой болезнь “трансплантат против хозяина” с поражением печени.
17. Соединение для применения по любому из пп. 1-16, где субъект не получал лечение урсодезоксихолево́й кислотой.
18. Соединение для применения по любому из пп. 1-16, где у субъекта имеется непереносимость или неадекватная реакция на урсодезоксихолево́ую кислоту.
19. Соединение для применения по любому из пп. 1-18, где у субъекта имеется непереносимость или неадекватная реакция на обетихолево́ую кислоту.

20. Соединение для применения по любому из пп. 1-19, где у субъекта имеется непереносимость или неадекватная реакция на фибрат.