

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490807

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.16

(51) Int. Cl. A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.25

(54) СПОСОБЫ ДОЗИРОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ АПИКАЛЬНОГО НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТЕРА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ (ASBTI)

(31) 63/271,916; 63/280,470; 63/354,424

(72) Изобретатель:

(32) 2021.10.26; 2021.11.17; 2022.06.22

Питц Кристофер (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/047694

(74) Представитель:

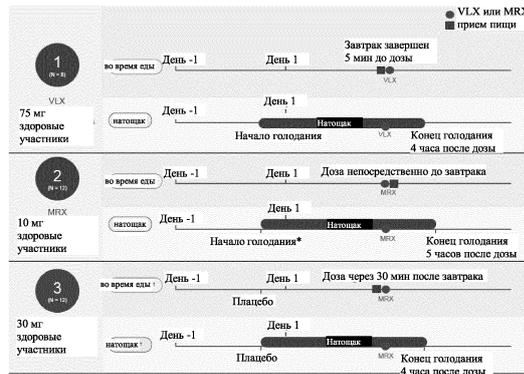
(87) WO 2023/076243 2023.05.04

Гизатуллина Е.М., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)

(71) Заявитель:

МИРУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение относится, в общем, к способам уменьшения, минимизации, предотвращения, облегчения или устранения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI). Настоящее изобретение относится также к способам лечения холестатического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи.



202490807

A1

A1

202490807

СПОСОБЫ ДОЗИРОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ АПИКАЛЬНОГО НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТЕРА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ (ASBTI)

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/271916, поданной 26 октября 2021 г., предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/280470, поданной 17 ноября 2021 г., и предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/354424, поданной 22 июня 2022 г., содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники настоящего изобретения

[0002] Настоящее изобретение относится, в общем, к способам уменьшения, минимизации, предотвращения, облегчения или устранения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI), у субъекта, нуждающегося в этом, посредством введения терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи. Настоящее изобретение также относится к способам лечения холестатического заболевания печени у субъекта, предусматривающим введение терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи и/или натощак.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Гиперхолемия и холестатические заболевания печени представляют собой заболевания печени, связанные с нарушением секреции желчи (т.е. холестаза), связанные и часто вторичные по отношению к внутриклеточному накоплению желчных кислот/солей в гепатоцитах. Гиперхолемия характеризуется повышением концентрации желчных кислот или солей желчных кислот в сыворотке. С клинико-патологической точки зрения холестаз можно разделить на две основные категории: обструктивный, часто внепеченочный, холестаз и необструктивный, или внутripеченочный, холестаз. Необструктивный внутripеченочный холестаз можно далее разделить на две основные подгруппы: первичный внутripеченочный холестаз, возникающий в результате конститутивно дефектной секреции желчи, и вторичный внутripеченочный холестаз, возникающий в результате гепатоцеллюлярного повреждения. Первичный

внутрипеченочный холестаза включает такие заболевания, как доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаза, представляющий собой преимущественно взрослую форму со сходной клинической симптоматикой, и прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза (PFIC) 1, 2 и 3 типов, которые представляют собой заболевания, поражающие детей.

[0004] Педиатрические холестатические заболевания печени поражают небольшой процент детей, но лечение ежегодно приводит к значительным затратам на здравоохранение. В настоящее время многие педиатрические холестатические заболевания печени требуют инвазивных и дорогостоящих способов лечения, таких как трансплантация печени и хирургическое вмешательство. Эффективное и менее инвазивное лечение в дозах с минимальными желудочно-кишечными побочными эффектами, подходящее для педиатрической популяции, не доступно.

[0005] В последние годы ингибиторы апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI) стали важным новым классом терапевтических средств, способных снижать уровень желчных кислот в сыворотке и/или печени и, таким образом, уменьшать холестаза. Существует дальнейшая настоятельная потребность в снижении побочных эффектов ASBTI и/или разработке способов лечения холестаза и холестатических заболеваний печени со снижением побочных эффектов.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0006] Ниже описаны различные неограничивающие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения.

[0007] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу уменьшения, минимизации, предотвращения, облегчения или устранения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI), у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи.

[0008] Согласно определенным вариантам осуществления один или несколько побочных эффектов, связанных с введением ASBTI, уменьшаются, минимизируются, предотвращаются, облегчаются или устраняются по сравнению с побочными эффектами, когда ASBTI вводят после приема пищи, одновременно с приемом пищи или в смеси с пищей.

[0009] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу улучшения желудочно-кишечной (GI) переносимости ASBTI у субъекта, нуждающегося в

этом, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи.

[0010] Согласно некоторым вариантам осуществления улучшение GI переносимости предусматривает уменьшение, минимизацию, предотвращение, облегчение или устранение одного или нескольких GI нежелательных явлений.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления улучшение GI переносимости предусматривает уменьшение, минимизацию, предотвращение, облегчение или устранение одного или нескольких из диареи, жидкого стула, тошноты, боли в области живота и аноректального дискомфорта.

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления GI переносимость улучшается по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления GI переносимость улучшается на по меньшей мере 10% по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления GI переносимость улучшается на по меньшей мере 20% по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления GI переносимость улучшается на по меньшей мере 50% по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

[0016] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения холестатического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи, где у субъекта наблюдается снижение частоты и/или тяжести одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением ASBTI.

[0017] Согласно определенным вариантам осуществления частота и/или тяжесть побочных эффектов снижается по сравнению с побочными эффектами, когда ASBTI вводят после приема пищи, одновременно с приемом пищи или в смеси с пищей.

[0018] Согласно определенным вариантам осуществления холестатическим заболеванием печени является педиатрическое холестатическое заболевание печени. Согласно определенным вариантам осуществления холестатическим заболеванием печени является холестатическое заболевание печени у взрослого. Согласно определенным вариантам осуществления холестатическим заболеванием печени является необструктивный холестаз, внепеченочный холестаз, внутripеченочный холестаз,

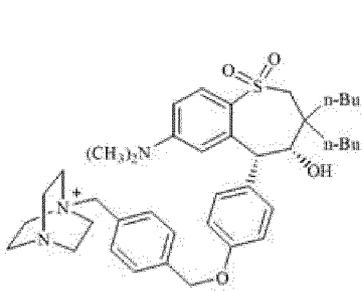
первичный внутрипеченочный холестаз, вторичный внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), PFIC типа 1, PFIC типа 2, PFIC типа 3, доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз (BRIC), BRIC типа 1, BRIC типа 2, BRIC типа 3, холестаз, связанный с полным парентеральным питанием, паранеопластический холестаз, синдром Штауффера, внутрипеченочный холестаз беременных, холестаз, связанный с противозачаточными средствами, холестаз, связанный с лекарственными средствами, холестаз, связанный с инфекцией, синдром Дубина-Джонсона, билиарный первичный цирроз печени (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), желчекаменная болезнь, синдром Алажиля, атрезия желчных протоков, атрезия желчных протоков после операции Касаи, атрезия желчных протоков после трансплантации печени, холестаз после трансплантации печени, заболевание печени, связанное с трансплантацией печени, заболевание печени, связанное с кишечной недостаточностью, поражение печени, вызванное желчной кислотой, синдром дефицита MRP2 или склерозирующий холангит новорожденных. Согласно определенным вариантам осуществления холестатическим заболеванием печени является синдром Алажиля, PFIC, BRIC, PSC, PBC или атрезия желчных протоков.

[0019] Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят субъекту натощак. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят менее чем за приблизительно 60 минут перед приемом пищи. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят менее чем за приблизительно 30 минут перед приемом пищи. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят непосредственно перед приемом пищи. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят через по меньшей мере 4 часа после последнего приема пищи.

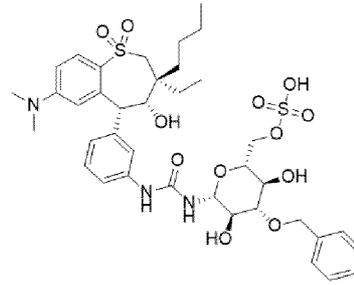
[0020] Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят один раз в день. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят два раза в день.

[0021] Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг на дозу. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят в количестве от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг на дозу. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят в количестве от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг на дозу. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят в количестве от приблизительно 100 мкг/кг/день до 1400 мкг/кг/день. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят в количестве от приблизительно 400 мкг/кг/день до 800 мкг/кг/день.

[0022] Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI выбран из

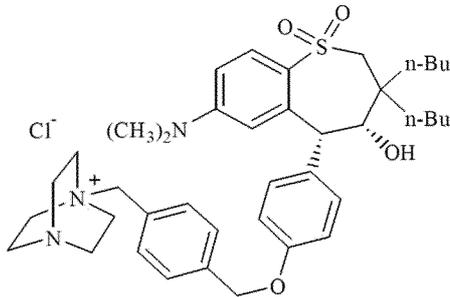


(мараликсибат) и



(воликсибат)

или их фармацевтически приемлемой соли. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI представляет собой



(мараликсибат хлорид). Согласно определенным

вариантам осуществления ASBTI представляет собой воликсибат или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI представляет собой воликсибат калий.

[0023] Согласно определенным вариантам осуществления субъект не принимал пищу за от приблизительно 0,5 до приблизительно 16 часов до введения ASBTI.

[0024] Согласно определенным вариантам осуществления субъектом является педиатрический субъект. Согласно определенным вариантам осуществления педиатрический субъект имеет возраст от 0 до 18 лет.

[0025] Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят перорально.

[0026] Согласно определенным вариантам осуществления менее 10% ASBTI системно всасывается. Согласно определенным вариантам осуществления менее 30% ASBTI системно всасывается.

Краткое описание чертежей

[0027] На фиг. 1 показаны дизайны исследований, лекарственных средства (MRX = мараликсибат, VLX = воликсибат), дозы и схемы приема во время еды/натощак для некоторых вариантов осуществления согласно настоящему изобретению. *Голодание начиналось за ≥ 10 –12 часов до введения дозы MRX. † Пациенты были рандомизированы

1:1 на две группы и получали дозу последовательно натощак, а затем во время еды, или во время еды, а затем натощак.

[0028] На фиг. 2 представлены круговые диаграммы, показывающие долю здоровых участников, у которых наблюдались желудочно-кишечные (GI) нежелательные явления (AE), возникшие в связи с лечением, после введения ASBTI во время приема пищи по сравнению с состоянием натощак для каждого из трех исследований.

[0029] На фиг. 3 показано влияние мараликсибата (MRX) на экскрецию фекальных желчных кислот (fBA) у собак: исследуемое лекарственное средство и режим дозирования/время приема пищи.

[0030] На фиг. 4 представлена гистограмма влияния мараликсибата (MRX) на фекальную желчную кислоту (fBA) у собак: изменение экскреции fBA от момента до лечения до дня 7.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0031] Подробные варианты осуществления настоящего изобретения раскрыты в настоящем документе, однако, следует понимать, что раскрытые варианты осуществления являются лишь иллюстрацией настоящего изобретения, которое может быть воплощено в различных формах. Кроме того, каждый из примеров, приведенных в связи с различными вариантами осуществления настоящего изобретения, предназначен для иллюстрации, а не для ограничения. Следовательно, конкретные структурные и функциональные подробные признаки, раскрытые в настоящем документе, не следует интерпретировать как ограничивающие, а просто как иллюстративную основу для ознакомления специалистов в данной области техники с различными вариантами использования настоящего изобретения.

[0032] Желчные кислоты/соли играют решающую роль в активации пищеварительных ферментов, растворении жиров и жирорастворимых витаминов и участвуют в заболеваниях печени, желчевыводящих путей и кишечника. Желчные кислоты синтезируются в печени многоступенчатым, мультиорганым путем. Гидроксильные группы добавляются к определенным участкам структуры стероида, двойная связь кольца В холестерина восстанавливается, а углеводородная цепь укорачивается на три атома углерода, в результате чего на конце цепи образуется карбоксильная группа. Наиболее распространенными желчными кислотами являются холевая кислота и хенодезоксихолевая кислота («первичные желчные кислоты»). Перед выходом из гепатоцитов и образованием желчи желчные кислоты конъюгируются либо с глицином (с образованием гликохолевой кислоты или гликохенодезоксихолевой кислоты), либо с таурином (с образованием таурохолевой кислоты или таурохенодезоксихолевой кислоты). Конъюгированные

желчные кислоты называются солями желчных кислот, а их амфипатическая природа делает их более эффективными детергентами, чем желчные кислоты. В желчи содержатся желчные соли, а не желчные кислоты.

[0033] Соли желчных кислот выводятся гепатоцитами в каналцы с образованием желчи. Каналцы впадают в правый и левый печеночные протоки, а желчь течет в желчный пузырь. Желчь выделяется из желчного пузыря и попадает в двенадцатиперстную кишку, где участвует в метаболизме и расщеплении жиров. Соли желчных кислот реабсорбируются в терминальном отделе подвздошной кишки и транспортируются обратно в печень через воротную вену. Соли желчных кислот часто подвергаются многократной энтерогепатической циркуляции, прежде чем выводятся с калом. Небольшой процент солей желчных кислот может реабсорбироваться в проксимальном отделе кишечника посредством пассивного или опосредованного переносчиками транспорта. Большинство солей желчных кислот регенерируются в дистальном отделе подвздошной кишки с помощью натрий-зависимого апикально расположенного транспортера желчных кислот, называемого апикальным натрий-зависимым транспортером желчных кислот (ASBT). На базолатеральной поверхности энтероцита укороченный вариант ASBT участвует в векторном переносе желчных кислот/солей в портальный кровоток. Завершение энтерогепатической циркуляции происходит на базолатеральной поверхности гепатоцита посредством транспортного процесса, который в первую очередь опосредован натрий-зависимым транспортером желчных кислот. Кишечный транспорт желчных кислот играет ключевую роль в энтерогепатической циркуляции солей желчных кислот. Молекулярный анализ этого процесса недавно привел к важным достижениям в понимании биологии, физиологии и патофизиологии кишечного транспорта желчных кислот.

[0034] Концентрация желчных кислот в просвете кишечника варьирует, при этом основная часть обратного захвата происходит в дистальном отделе кишечника. В настоящем документе описаны определенные композиции и способы, которые контролируют концентрацию желчных кислот в просвете кишечника, тем самым контролируя гепатоцеллюлярное повреждение, вызванное накоплением желчных кислот в печени, и дозирование натошак для минимальных желудочно-кишечных побочных эффектов.

[0035] Настоящее изобретение, раскрытое в настоящем документе, основано по меньшей мере частично на открытии того, что введение ASBTI субъекту, нуждающемуся в этом, до приема пищи неожиданно приводит к уменьшению, минимизации, предотвращению, облегчению и/или устранению одного или нескольких побочных

эффектов, связанных с введением ASBTI.

Классы холестаза и холестатического заболевания печени

[0036] В контексте настоящего изобретения «холестаз» означает заболевание или симптомы, включающие нарушение образования желчи и/или оттока желчи. В контексте настоящего изобретения термин «холестатическое заболевание печени» означает заболевание печени, связанное с холестазом. Холестатические заболевания печени часто сопровождаются желтухой, утомляемостью и зудом. Биомаркеры холестатического заболевания печени включают повышенную концентрацию желчных кислот в сыворотке, повышенную концентрацию щелочной фосфатазы (AP) в сыворотке, повышенную концентрацию гамма-глутамилтранспептидазы, повышенную конъюгированную гипербилирубинемию и повышенный уровень холестерина в сыворотке.

[0037] Холестатическое заболевание печени можно разделить клинко-патологически на две основные категории: обструктивный, часто внепеченочный, холестаз и необструктивный или внутripеченочный холестаз. В первом случае холестаз возникает при механической блокировке оттока желчи, например, камнями в желчном пузыре или опухоли, или при внепеченочной атрезии желчных протоков.

[0038] Последняя группа пациентов с необструктивным внутripеченочным холестазом, в свою очередь, делится на две основные подгруппы. В первой подгруппе холестаз возникает, когда процессы секреции и модификации желчи или синтеза компонентов желчи вторично приводят к гепатоцеллюлярному повреждению, настолько тяжелому, что можно ожидать неспецифического нарушения многих функций, в том числе тех, которые способствуют образованию желчи. Во второй подгруппе предполагаемая причина гепатоцеллюлярного повреждения не может быть идентифицирована. Холестаз у таких пациентов, по-видимому, возникает, когда один из этапов секреции или модификации желчи или синтеза компонентов желчи конститутивно поврежден. Такой холестаз считается первичным.

[0039] Соответственно, настоящее изобретение относится к способам и композициям для стимуляции пролиферации эпителия, и/или регенерации слизистой оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов, страдающих гиперхолемией и/или холестатическим заболеванием печени. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы предусматривают повышение концентрации желчных кислот и/или концентрации GLP-2 в просвете кишечника.

[0040] Повышенные уровни желчных кислот, а также повышенные уровни AP (щелочной фосфатазы), LAP (лейкоцитарной щелочной фосфатазы), гаммаGT (гамма-

глутамилтранспептидазы) и 5'-нуклеотидазы являются биохимическими признаками холестаза и холестатического заболевания печени. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам и композициям для стимуляции пролиферации эпителия, и/или регенерации слизистой оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов, страдающих гиперхолемией и повышенными уровнями АР (щелочной фосфатазы), LAP (лейкоцитарной щелочной фосфатазы), гаммаGT (гамма-глутамилтранспептидазы или GGT) и/или 5'-нуклеотидазы. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы предусматривают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам и композициям для снижения гиперхолемии и повышенных уровней АР (щелочной фосфатазы), LAP (лейкоцитарной щелочной фосфатазы), гаммаGT (гамма-глутамилтранспептидазы) и 5'-нуклеотидазы, предусматривающим снижение общей нагрузки желчных кислот в сыворотке путем выведения желчной кислоты с калом.

[0041] Зуд часто сочетается с гиперхолемией и холестатическими заболеваниями печени. Было сделано предположение, что зуд возникает в результате действия солей желчных кислот на периферические болевые афферентные нервы. Степень зуда варьируется в зависимости от индивидуума (т.е. некоторые индивидуумы более чувствительны к повышенному уровню желчных кислот/солей).

[0042] Введение агентов, снижающих концентрацию желчных кислот в сыворотке, как было показано, уменьшает зуд у некоторых индивидуумов. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам и композициям для стимуляции пролиферации эпителия, и/или регенерации слизистой оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов, страдающих зудом. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы предусматривают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения зуда, предусматривающим снижение общей нагрузки желчных кислот в сыворотке путем выведения желчных кислот с калом.

[0043] Другим симптомом гиперхолемии и холестатического заболевания печени является повышение концентрации конъюгированного билирубина в сыворотке крови. Повышенные концентрации конъюгированного билирубина в сыворотке крови приводят к желтухе и потемнению мочи. Степень повышения не имеет диагностического значения, поскольку не установлено связи между уровнями конъюгированного билирубина в сыворотке крови и тяжестью гиперхолемии и холестатического заболевания печени. Концентрация конъюгированного билирубина редко превышает 30 мг/дл. Соответственно,

настоящее изобретение относится к способам и композициям для стимуляции пролиферации эпителия, и/или регенерации слизистой оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с повышенными концентрациями конъюгированного билирубина в сыворотке крови. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы предусматривают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения повышенных концентраций конъюгированного билирубина в сыворотке, предусматривающим снижение общей нагрузки желчных кислот в сыворотке путем выведения желчных кислот с калом.

[0044] Повышенная концентрация неконъюгированного билирубина в сыворотке также считается диагностическим признаком гиперхолемии и холестатического заболевания печени. Части сывороточного билирубина ковалентно связаны с альбумином (дельта-билирубин или билипротеин). Эта фракция может составлять значительную долю общего билирубина у пациентов, страдающих холестатической желтухой. Наличие большого количества дельта-билирубина указывает на давний холестаз. Дельта-билирубин в пуповинной крови или крови новорожденного указывает на холестаз/холестатическое заболевание печени, возникшее до рождения. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам и композициям для стимуляции пролиферации эпителия, и/или регенерации слизистой оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с повышенными сывороточными концентрациями неконъюгированного билирубина или дельта-билирубина. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы предусматривают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения повышенных концентраций неконъюгированного билирубина и дельта-билирубина в сыворотке, предусматривающим снижение общей нагрузки желчных кислот в сыворотке путем выведения желчных кислот с калом.

[0045] Холестаз и холестатические заболевания печени приводят к гиперхолемии. При метаболическом холестазе гепатоциты задерживают соли желчных кислот. Соли желчных кислот подвергаются регургитации из гепатоцитов в сыворотку, что приводит к увеличению концентрации солей желчных кислот в периферическом кровообращении. Кроме того, всасывание желчных солей, поступающих в печень с кровью воротной вены, неэффективно, что приводит к попаданию солей желчных кислот в периферическое кровообращение. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам и композициям для стимуляции пролиферации эпителия, и/или регенерации слизистой оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у

индивидуумов, страдающих гиперхолемией. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы предусматривают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения гиперхолемии, предусматривающим снижение общей нагрузки желчных кислот в сыворотке путем выведения желчных кислот с калом.

[0046] Гиперлипидемия характерна для некоторых, но не для всех холестатических заболеваний. Уровень холестерина в сыворотке повышается при холестазах из-за уменьшения циркулирующих солей желчных кислот, которые способствуют метаболизму и распаду холестерина. Удержание холестерина связано с увеличением содержания холестерина в мембранах и снижением текучести в мембране и функции мембран. Кроме того, поскольку соли желчных кислот являются продуктами метаболизма холестерина, снижение метаболизма холестерина приводит к снижению синтеза желчных кислот/солей. Уровень холестерина в сыворотке у детей с холестазом колеблется от приблизительно 1000 до приблизительно 4000 мг/дл. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам и композициям для стимуляции пролиферации эпителия, и/или регенерации слизистой оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов, страдающих гиперлипидемией. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы предусматривают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения гиперлипидемии, предусматривающим снижение общей нагрузки желчных кислот в сыворотке путем выведения желчных кислот с калом.

[0047] У индивидуумов, страдающих гиперхолемией и холестатическими заболеваниями печени, ксантомы развиваются вследствие отложения в дерме избытка циркулирующего холестерина. Развитие ксантом более характерно для обструктивного холестаза, чем для гепатоцеллюлярного холестаза. Плоские ксантомы сначала возникают вокруг глаз и затем в складках ладоней и подошв, а затем на шее. Туберозные ксантомы связаны с хроническим и длительным холестазом. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам и композициям для стимуляции пролиферации эпителия, и/или регенерации слизистой оболочки кишечника, и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов, страдающим ксантомами. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы предусматривают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения ксантом, предусматривающим снижение общей нагрузки желчных кислот в сыворотке путем выведения желчных кислот с калом.

[0048] У детей, страдающих хроническим холестазом, одним из основных

последствий гиперхолемии и холестатического заболевания печени является задержка в физическом развитии. Задержка в физическом развитии является следствием снижения доставки желчных солей в кишечник, что способствует неэффективному перевариванию и всасыванию жиров, а также снижению усвоения витаминов (витамины E, D, K и A все плохо абсорбируются при холестазах). Кроме того, доставка жира в толстую кишку может привести к секреции толстой кишки и диарее. Лечение задержки в физическом развитии предусматривает замену диеты и добавление триглицеридов с длинной цепью, триглицеридов со средней длиной цепи и витаминов. Урсодезоксихолевая кислота, которую применяют для лечения некоторых холестатических состояний, не образует смешанных мицелл и не влияет на всасывание жиров. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам и композициям для стимуляции пролиферации эпителия, и/или регенерации слизистой оболочки кишечника, и/или усиления адаптационных процессов в кишечнике у индивидуумов (например, детей), страдающих нарушением нормального физического развития. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы предусматривают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения задержки в физическом развитии, предусматривающим снижение общей нагрузки желчных кислот в сыворотке путем выделения желчных кислот с калом.

Билиарный первичный цирроз печени (PBC)

[0049] Билиарный первичный цирроз печени представляет собой аутоиммунное заболевание печени, характеризующееся разрушением желчных канальцев. Повреждение желчных канальцев приводит к накоплению желчи в печени (т.е. к холестазу). Задержка желчи в печени повреждает ткань печени и может привести к рубцеванию, фиброзу и циррозу печени. PBC обычно проявляется в зрелом возрасте (например, в возрасте 40 лет и старше). У индивидуумов, страдающих PBC, часто наблюдаются усталость, зуд и/или желтуха. PBC диагностируют, если индивидуум показывает повышенные концентрации AP в течение по меньшей мере 6 месяцев, повышенные уровни гаммаGT, антимитохондриальные антитела (АМА) в сыворотке (>1:40) и ярко выраженные поражения желчных протоков. Сывороточный ALT, и сывороточный AST, и конъюгированный билирубин также могут быть повышены, но это не считается диагностическим признаком. Холестаз, связанный с PBC, подлежит лечению или облегчению путем введения урсодезоксихолевой кислоты (UDCA или урсодиола). Кортикостероиды (например, преднизолон и будесонид) и иммунодепрессанты (например,

азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат, хлорамбуцил и микофенолат) применяли для лечения холестаза, связанного с РВС. Также было показано, что сулиндак, беафибрат, тамоксифен и ламивудин лечат или улучшают холестаз, связанный с РВС.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC)

PFIC представляет собой редкое генетическое заболевание, которое вызывает прогрессирующее заболевание печени, обычно приводящее к печеночной недостаточности. У людей, страдающих PFIC, клетки печени менее способны секретировать желчь. Возникающее в результате накопление желчи вызывает заболевание печени у пораженных индивидуумов. Признаки и симптомы PFIC обычно проявляются в младенчестве. Пациенты испытывают сильный зуд, желтуху, замедление роста с ожидаемой скоростью (задержка в физическом развитии) и нарастающую неспособность печени функционировать (печеночная недостаточность). По оценкам, это заболевание поражает одного из каждых 50000–100000 новорожденных в США и Европе. Генетически идентифицировано шесть типов PFIC, каждый из которых одинаково характеризуется нарушением оттока желчи и прогрессирующим заболеванием печени.

PFIC 1

[0050] PFIC 1 (также известный как болезнь Байлера или дефицит FIC1) связан с мутациями в гене ATP8B1 (также обозначается как FIC1). Этот ген, кодирующий АТФазу Р-типа, расположен на хромосоме 18 человека и также мутирован при более легком фенотипе, доброкачественном рецидивирующем внутрипеченочном холестазе 1 типа (BRIO) и гренландском семейном холестазе. Белок FIC1 расположен на канальцевой мембране гепатоцитов, но в печени он преимущественно экспрессируется в холангиоцитах. АТФаза Р-типа, по-видимому, является транспортером аминокислот, ответственным за поддержание обогащения фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина на внутреннем слое плазматической мембраны по сравнению с внешним слоем. Асимметричное распределение липидов в бислой мембраны играет защитную роль против высоких концентраций солей желчных кислот в просвете канальцев. Нарушение функции белка может косвенно нарушать секрецию желчных кислот желчью. Аномальная секреция желчных кислот/солей приводит к перегрузке гепатоцитов желчными кислотами.

[0051] PFIC 1 обычно проявляется у младенцев (например, в возрасте 6–18 месяцев). У младенцев могут проявляться признаки зуда, желтухи, вздутия живота, диареи, недостаточности питания и укорочения роста. Биохимически у индивидуумов с PFIC 1 наблюдается повышенный уровень трансаминаз в сыворотке, повышенный билирубин,

повышенный уровень желчных кислот в сыворотке и низкий уровень гаммаГТ. У индивидуума также может быть фиброз печени. У индивидуумов с PFIC 1 типа обычно нет пролиферации желчных протоков. У большинства индивидуумов с PFIC 1 к 10 годам развивается терминальная стадия заболевания печени. Никакие способы лечения не доказали свою эффективность в долгосрочном лечении PFIC 1. Для того, чтобы уменьшить внепеченочные симптомы (например, недостаточность питания и задержку роста), детям часто назначают триглицериды со средней длиной цепи и жирорастворимые витамины. Урсодиол не продемонстрировал эффективность у индивидуумов с PFIC 1.

PFIC 2

[0052] PFIC 2 (также известный как синдром Байлера или дефицит BSEP) связан с мутациями в гене ABCB11 (также упоминается как BSEP). Ген ABCB11 кодирует АТФ-зависимый канальцевый насос для выведения желчных солей (BSEP) печени человека и расположен на хромосоме 2 человека. Белок BSEP, экспрессируемый на канальцевой мембране гепатоцитов, является основным экспортером первичных желчных кислот/солей при экстремальных градиентах концентрации. Мутации в этом белке, ответственные за снижение секреции солей желчных кислот, описанные у больных пациентов, приводят к уменьшению оттока желчи и накоплению солей желчных кислот внутри гепатоцитов с продолжающимся тяжелым гепатоцеллюлярным повреждением.

[0053] PFIC 2 обычно проявляется у младенцев (например, в возрасте 6–18 месяцев). У младенцев могут проявляться признаки зуда. Биохимически у индивидуумов с PFIC 2 наблюдаются повышенные сывороточные трансаминазы, повышенный билирубин, повышенный уровень желчных кислот в сыворотке и низкий уровень гаммаГТ. У индивидуума также может быть портальное воспаление и гигантоклеточный гепатит. Кроме того, у индивидуумов часто развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Никакие способы лечения не доказали свою эффективность в долгосрочном лечении PFIC 2. Для того, чтобы уменьшить внепеченочные симптомы (например, недостаточность питания и задержку физического роста), детям часто вводят триглицериды со средней длиной цепи и жирорастворимые витамины. Популяция пациентов с PFIC 2 составляет приблизительно 60% от популяции пациентов с PFIC.

PFIC 3

[0054] PFIC 3 (также известный как дефицит MDR3) вызван генетическим дефектом гена ABCB4 (также упоминается как как MDR3), расположенного на хромосоме 7. P-гликопротеин (P-gp) с множественной лекарственной устойчивостью класса III (MDR3)

представляет собой транслокатор фосфолипидов, участвующий в экскреции билиарного фосфолипида (фосфатидилхолина) в канальцевой мембране гепатоцита. PFIC 3 возникает в результате токсичности желчи, при которой детергентные соли желчных кислот не инактивируются фосфолипидами, что приводит к повреждению желчных канальцев и эпителия желчных путей.

[0055] PFIC 3 также проявляется в раннем детстве. В отличие от PFIC 1 и PFIC 2, у индивидуумов повышен уровень гаммаГТ. У индивидуумов также наблюдается портальное воспаление, фиброз, цирроз печени и массивная пролиферация желчных протоков. У отдельных индивидуумов также может развиваться внутripеченочная желчнокаменная болезнь. Урсодиол эффективен при лечении или облегчении PFIC 3.

Доброкачественный возвратный внутripеченочный холестаз (BRIC)

BRIC 1

[0056] BRIC1 вызван генетическим дефектом белка FIC1 в канальцевой мембране гепатоцитов. BRIC1 обычно связан с нормальными уровнями холестерина и γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке, но повышенным уровнем солей желчных кислот в сыворотке. Остаточная экспрессия и функция FIC1 связаны с BRIC1. Несмотря на повторяющиеся приступы холестаза или холестатического заболевания печени, у большинства пациентов не наблюдается прогрессирования хронического заболевания печени. Во время приступов у пациентов наблюдается сильная желтуха, зуд, стеаторея, потеря веса. У некоторых пациентов также наблюдаются камни в почках, панкреатит и сахарный диабет.

BRIC 2

[0057] BRIC2 вызван мутациями в ABCB11, приводящими к нарушению экспрессии и/или функции BSEP в канальцевой мембране гепатоцитов.

BRIC 3

[0058] BRIC3 связан с дефектной экспрессией и/или функцией MDR3 в канальцевой мембране гепатоцитов. У пациентов с дефицитом MDR3 обычно наблюдаются повышенные уровни γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке при наличии нормальных или слегка повышенных уровней желчных кислот.

Синдром Дубина-Джонсона (DJS)

[0059] DJS характеризуется конъюгированной гипербилирубинемией из-за

наследственной дисфункции MRP2. У больных пациентов функция печени сохранена. С этим состоянием связано несколько различных мутаций, приводящих либо к полному отсутствию иммуногистохимически определяемого MRP2 у больных пациентов, либо к нарушению созревания и сортировки белков.

Приобретенное холестатическое заболевание

Билиарный первичный цирроз печени (PBC)

[0060] PBC представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, медленно прогрессирующее до терминальной стадии печеночной недостаточности у большинства больных пациентов. При PBC воспалительный процесс поражает преимущественно мелкие желчные протоки.

Первичный склерозирующий холангит (PSC)

[0061] PSC представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, медленно прогрессирующее до терминальной стадии печеночной недостаточности у большинства больных пациентов. При PSC воспалительный процесс, фиброз и обструкция преобладают в крупных и средних внутри- и внепеченочных протоках.

[0062] PSC характеризуется прогрессирующим холестазом. Холестаз часто может привести к сильному зуду, который значительно ухудшает качество жизни.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ICP)

[0063] ICP характеризуется возникновением временного холестаза или холестатического заболевания печени у беременных женщин, обычно возникающего в третьем триместре беременности, когда уровень циркулирующих эстрогенов является высоким. ICP связан с зудом и биохимическим холестазом или холестатическим заболеванием печени различной степени тяжести и представляет собой фактор риска недоношенности и внутриутробной гибели плода. Генетическую предрасположенность предположили на основании сильной региональной кластеризации, более высокой распространенности среди женщин-членов семей пациентов, страдающих ICP, и предрасположенностью пациентов, страдающих ICP, к развитию внутрипеченочного холестаза или холестатического заболевания печени при других гормональных нагрузках, таких как пероральная контрацепция. Гетерогенное состояние дефекта гена MDR3 может представлять собой генетическую предрасположенность.

Желчекаменная болезнь

[0064] Желчнокаменная болезнь является одним из наиболее распространенных

и высоких заболеваний органов пищеварения, распространенность которого у женщин европеоидной расы достигает 17%. Холестеринсодержащие желчные камни являются основной формой желчных камней, поэтому перенасыщение желчи холестерином является предпосылкой для образования желчных камней. Мутации ABCB4 могут участвовать в патогенез холестериновой желчнокаменной болезни.

Холестаз, вызванный лекарственными средствами

[0065] Ингибирование функции BSEP лекарственными средствами является важным механизмом холестаза, вызванного лекарственным средством, приводящим к накоплению в печени солей желчных кислот и последующему повреждению клеток печени. Несколько лекарственных средств участвуют в ингибировании BSEP. Большинство из этих лекарственных средств, таких как рифампицин, циклоспорин, глибенкламид или троглитазон, напрямую цис-ингибируют АТФ-зависимый транспорт таурохолата конкурентным образом, в то время как метаболиты эстрогена и прогестерона опосредованно транс-ингибируют BSEP после секреции в желчные каналы с помощью Mgp2. Альтернативно, опосредованная лекарственным средством стимуляция MRP2 может способствовать холестазу или холестатическому заболеванию печени посредством изменения состава желчи.

Холестаз, связанный с полным парентеральным питанием

[0066] TPNAC представляет собой один из наиболее серьезных клинических сценариев, при котором холестаз или холестатическое заболевание печени возникает быстро и тесно связано с ранней смертью. У младенцев, которые обычно являются недоношенными и перенесли резекцию кишечника, рост зависит от парентерального питания, и у них часто развивается холестаз или холестатическое заболевание печени, которое быстро прогрессирует до фиброза, цирроза печени и портальной гипертензии, обычно до 6 месяцев жизни. Степень холестаза или холестатического заболевания печени и вероятность выживания у этих детей связаны с количеством септических эпизодов, вероятно, инициированных рецидивирующей бактериальной транслокацией через слизистую оболочку кишечника. Хотя у этих детей также наблюдаются холестатические эффекты от внутривенного введения, септические медиаторы, вероятно, вносят наибольший вклад в изменение функции печени.

Холестаз, связанный с полным парентеральным питанием

[0067] TPNAC представляет собой один из наиболее серьезных клинических сценариев, при котором холестаз или холестатическое заболевание печени возникает

быстро и тесно связано с ранней смертью. У младенцев, которые обычно являются недоношенными и перенесли резекцию кишечника, рост зависит от парентерального питания, и у них часто развивается холестаза или холестатическое заболевание печени, которое быстро прогрессирует до фиброза, цирроза печени и портальной гипертензии, обычно до 6 месяцев жизни. Степень холестаза или холестатического заболевания печени и вероятность выживания у этих детей связаны с количеством септических эпизодов, вероятно, инициированных рецидивирующей бактериальной транслокацией через слизистую оболочку кишечника. Хотя у этих детей также наблюдаются холестатические эффекты от внутривенного введения, септические медиаторы, вероятно, вносят наибольший вклад в изменение функции печени.

Синдром Алажилия (ALGS)

[0068] Синдром Алажилия представляет собой генетическое заболевание, поражающее печень и другие органы. ALGS также известен как синдромальная внутрипеченочная недостаточность желчных протоков или артериогепатическая дисплазия. ALGS представляет собой редкое генетическое заболевание, при котором желчные протоки аномально узки, неправильно сформированы и уменьшены в количестве, что приводит к накоплению желчи в печени и, в конечном итоге, к прогрессированию заболевания печени. ALGS является аутосомно-доминантным заболеванием, вызванным мутациями JAG1 (>90% случаев) или NOTCH2. По оценкам, заболеваемость ALGS составляет один случай на каждые 30 000 или 50 000 рождений в США и Европе. У пациентов, страдающих ALGS, мутация может поражать несколько систем органов, включая печень, сердце, почки и центральную нервную систему. Накопление желчных кислот препятствует правильной работе печени по удалению отходов из кровотока и приводит к прогрессированию заболевания печени, которое в конечном итоге требует трансплантации печени у 15–47% пациентов. Признаки и симптомы, возникающие при повреждении печени при ALGS, могут включать желтуху, зуд и ксантомы, а также замедление роста. Зуд, который испытывают пациенты, страдающие ALGS, является одним из самых тяжелых при любом хроническом заболевании печени и присутствует у большинства детей к третьему году жизни.

[0069] ALGS часто проявляется в младенчестве (например, в возрасте 6–18 месяцев) и в раннем детстве (например, в возрасте 3–5 лет) и может стабилизироваться после 10 лет. Симптомы могут включать хронический прогрессирующий холестаза, дуктопению, желтуху, зуд, ксантомы, врожденные проблемы с сердцем, недостаточность внутрипеченочных желчных протоков, плохой линейный рост, гормональную

резистентность, задний эмбриотоксон, аномалию Аксенфельда, пигментный ретинит, аномалии зрачков, шумы в сердце, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток и тетраду Фалло. Индивидуумов с диагнозом синдрома Алажилля лечили урсодиолом, гидроксизиним, холестирамином, рифампицином и фенобарбитолом. Из-за сниженной способности усваивать жирорастворимые витамины индивидуумам, страдающим синдромом Алажиля, дополнительно назначают поливитамины в высоких дозах.

Атрезия желчных протоков

[0070] Атрезия желчных протоков представляет собой опасное для жизни состояние у младенцев, при котором желчные протоки внутри или снаружи печени не имеют нормальных отверстий. При атрезии желчных протоков желчь задерживается, накапливается и повреждает печень. Повреждение приводит к рубцеванию, потере ткани печени и циррозу печени. Без лечения печень в конечном итоге повреждается, и ребенку необходима трансплантация печени, чтобы остаться в живых. Два типа атрезии желчных протоков являются фетальная и перинатальная. Атрезия желчных протоков плода появляется еще в период нахождения ребенка в утробе матери. Перинатальная атрезия желчных протоков встречается гораздо чаще и проявляется только через 2–4 недели после рождения.

Атрезия желчных протоков после операции Касаи

[0071] Атрезию желчных протоков лечат хирургическим путем, называемым процедурой Касаи, или трансплантацией печени. Процедура Касаи обычно является первым способом лечения атрезии желчных путей. Во время процедуры Касаи детский хирург удаляет поврежденные желчные протоки ребенка и заменяет их петлей кишечника. Хотя процедура Касаи может восстановить отток желчи и исправить многие проблемы, вызванные атрезией желчных путей, операция не излечивает атрезию желчных путей. Если процедура Касаи не увенчалась успехом, младенцам обычно требуется трансплантация печени в течение 1–2 лет. Даже после успешной операции у большинства детей, страдающих атрезией желчных протоков, с годами медленно развивается цирроз печени, и к взрослому возрасту им требуется трансплантация печени. Возможные осложнения после процедуры Касаи включают асцит, бактериальный холангит, портальную гипертензию и зуд.

Атрезия желчных протоков после трансплантации печени

[0072] Если атрезия является полной, единственным вариантом является трансплантация печени. Хотя трансплантация печени в целом успешно лечит атрезию желчных протоков, трансплантация печени может иметь такие осложнения, как отторжение органа. Кроме того, донорская печень может оказаться недоступной. Кроме того, у некоторых пациентов трансплантация печени может оказаться неэффективной для лечения атрезии желчных протоков.

Ксантома

[0073] Ксантома представляет собой заболевание кожи, связанное с холестатическими заболеваниями печени, при котором определенные жиры накапливаются под поверхностью кожи. Холестаза приводит к ряду нарушений липидного обмена, приводящих к образованию аномальных липидных частиц в крови, называемых липопротеином X. Липопротеин X образуется в результате регургитации липидов желчи в кровь из печени и не связывается с рецептором LDL для доставки холестерина в клетки по всему телу, как нормальный LDL. Липопротеин X увеличивает выработку холестерина в печени в пять раз и блокирует нормальное удаление частиц липопротеина из крови печенью.

Общие определения

[0074] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[0075] В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «способ» включает один или несколько способов и/или стадий типа, описанного в настоящем документе, и/или которые станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения настоящего описания.

[0076] В контексте настоящего изобретения термин «исходный уровень» или «исходный уровень до введения», используемый в настоящем документе, относится к информации, собранной в начале исследования, или к начальному известному значению, которое используется для сравнения с более поздними данными. Исходный уровень представляет собой первоначальное измерение измеримого состояния, которое проводится на раннем этапе и используется для сравнения с течением времени для поиска изменений в измеримом состоянии. Например, концентрация желчных кислот в сыворотке пациента до

введения лекарственного средства (исходный уровень) и после введения лекарственного средства. Исходный уровень представляет собой наблюдение или значение, которое представляет собой нормальный или начальный уровень измеримого качества, используемый для сравнения со значениями, представляющими реакцию на вмешательство или стимул окружающей среды. Исходным является «нулевое» время, прежде чем участники исследования получат экспериментальный агент, вмешательство или отрицательный контроль. Например, «исходный уровень» может относиться в некоторых случаях: 1) к состоянию измеряемой величины непосредственно перед началом клинического исследования или 2) к состоянию измеряемой величины непосредственно перед изменением уровня дозы или композиции, вводимой пациенту, от первого уровня дозы или композиции ко второму уровню дозы или композиции.

[0077] В контексте настоящего изобретения термины «уровень» и «концентрация» используются взаимозаменяемо. Например, «высокие уровни билирубина в сыворотке» можно альтернативно выразить как «высокие концентрации билирубина в сыворотке».

[0078] В контексте настоящего изобретения термины «нормализованный» или «нормальный диапазон» обозначают специфические для возраста значения, которые находятся в пределах диапазона, соответствующего здоровому человеку (т.е. нормальные или нормализованные значения). Например, фраза «концентрации сывороточного билирубина нормализовались в течение трех недель» означает, что концентрации сывороточного билирубина находились в пределах диапазона, известного в данной области техники и соответствующего здоровому человеку (т.е. в пределах нормального, а не, например, повышенного диапазона) в пределах трех недель. Согласно различным вариантам осуществления нормализованная концентрация билирубина в сыворотке составляет от приблизительно 0,1 мг/дл до приблизительно 1,2 мг/дл. Согласно различным вариантам осуществления нормализованная концентрация желчных кислот в сыворотке составляет от приблизительно 0 мкмоль/л до приблизительно 25 мкмоль/л.

[0079] В контексте настоящего изобретения термины «ITCHRO(OBS)» и «ITCHRO» (альтернативно «ItchRO(Pt)») используют взаимозаменяемо с фразой, что шкалу ITCHRO(OBS) используют для измерения тяжести зуда у детей в возрасте до 18 лет, а шкалу ITCHRO используют для измерения тяжести зуда у взрослых в возрасте по меньшей мере 18 лет. Поэтому, когда шкала ITCHRO(OBS) упоминается применительно к взрослому пациенту, указывается шкала ITCHRO. Аналогичным образом, всякий раз, когда шкала ITCHRO упоминается в отношении педиатрического пациента, обычно указывается шкала ITCHRO(OBS) (некоторым детям старшего возраста разрешали сообщать свои оценки как

оценки ITCHRO). Шкала ITCHRO(OBS) варьируется от 0 до 4, а шкала ITCHRO находится в диапазоне от 0 до 10.

[0080] В контексте настоящего изобретения термин «желчная кислота» или «желчные кислоты» включает стероидные кислоты (и/или их карбоксилат-анион) и их соли, обнаруживаемые в желчи животного (например, человека), включая, в качестве неограничивающего примера, холевую кислоту, холат, дезоксихолевую кислоту, дезоксихолат, гиодезоксихолевую кислоту, гиодезоксихолат, гликохолевую кислоту, гликохолат, таурохолевую кислоту, таурохолат, хенодезоксихолевую кислоту, урсодезоксихолевую кислоту, урсодиол, тауроурсодезоксихолевую кислоту, гликоурсодезоксихолевую кислоту, 7-В-метилхолевую кислоту, метиллитохолевую кислоту, хенодезоксихолат, литохолевую кислоту, литохолат и тому подобное. Таурохолевая кислота и/или таурохолат обозначаются в настоящем документе как ТСА. Любая ссылка на желчную кислоту, используемая в настоящем документе, включает ссылку на желчную кислоту, одну и только одну желчную кислоту, одну или несколько желчных кислот или по меньшей мере одну желчную кислоту. Таким образом, термины «желчная кислота», «желчная соль», «желчная кислота/соль», «желчные кислоты», «желчные соли» и «желчные кислоты/соли», если не указано иное, используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Любая ссылка на желчную кислоту, используемая в настоящем документе, включает ссылку на желчную кислоту или ее соль. Кроме того, в качестве описанных в настоящем документе «желчных кислот» необязательно используются фармацевтически приемлемые сложные эфиры желчных кислот, например, желчные кислоты/соли, конъюгированные с аминокислотой (например, глицином или таурином). Другие сложные эфиры желчных кислот включают, например, замещенный или незамещенный алкиловый сложный эфир, замещенные или незамещенные гетероалкиловые сложные эфиры, замещенные или незамещенные арильные сложные эфиры, замещенные или незамещенные гетероарильные сложные эфиры и т.п. Например, термин «желчная кислота» включает холевую кислоту, конъюгированную либо с глицином, либо с таурином: гликохолат и таурохолат, соответственно (и их соли). Любая ссылка на желчную кислоту, используемая в настоящем документе, включает ссылку на идентичное соединение, полученное естественным или синтетическим путем. Кроме того, следует понимать, что любая ссылка на компонент (желчная кислота или другой компонент), используемая в настоящем документе, включает ссылку на один и только один, один или несколько или по меньшей мере один из таких компонентов. Аналогично, любая ссылка на компонент во множественном числе, используемая в настоящем документе, включает ссылку на один и только один, один или несколько или по меньшей мере один из таких

компонентов, если не указано иное.

[0081] Термины «субъект», «пациент», «участник» или «индивидуум» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим и немлекопитающим, например, страдающим нарушением, описанным в настоящем документе. Примеры млекопитающих включают без ограничения любого представителя класса млекопитающих: человека, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе, и других видов обезьян и мартышек, сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи, домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки, лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т.п. Примеры немлекопитающих включают без ограничения птиц, рыб и т.п. Согласно одному варианту осуществления способов и композиций, представленных в настоящем документе, млекопитающим является человек.

[0082] В контексте настоящего изобретения термин «приблизительно» включает любое значение, находящееся в пределах 10% от описанного значения.

[0083] В контексте настоящего изобретения термин «композиция» включает описание как композиции, так и композиции, вводимой способом, описанным в настоящем документе. Кроме того, согласно некоторым вариантам осуществления композиция согласно настоящему изобретению представляет собой или содержит «состав», лекарственную форму для перорального применения или лекарственную форму для ректального применения, как описано в настоящем документе.

[0084] В контексте настоящего изобретения термины «лечить», «лечение» или «терапия» и другие грамматические эквиваленты включают облегчение, подавление или уменьшение симптомов, уменьшение или подавление тяжести, снижение заболеваемости, уменьшение или подавление рецидивов, задержку начала, задержку рецидива, ослабление или улучшение симптомов заболевания или состояния, устранение основных причин симптомов, подавление заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регресса заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Эти термины дополнительно включают достижение терапевтической пользы. Под терапевтической пользой подразумевают устранение или улучшение основного заболевания, подлежащего лечению, и/или устранение или улучшение одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение.

[0085] В контексте настоящего изобретения термины «эффективное

количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству вводимого по меньшей мере одного агента (например, терапевтически активного агента), которое достигает желаемого результата у субъекта или индивидуума, например, облегчает в некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. В некоторых случаях результатом является уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. В некоторых случаях «эффективным количеством» для терапевтического применения является количество композиции, содержащей указанный в настоящем документе агент, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае определяют с использованием любого подходящего метода, такого как исследование повышения дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» ASBTI относится к достаточному количеству ASBTI для лечения холестаза или холестатического заболевания печени у субъекта или индивидуума.

[0086] В контексте настоящего изобретения термины «вводить», «введение», «прием» и т.п. относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки агентов или композиций к желаемому месту биологического действия. Эти способы предусматривают без ограничения пероральный путь, интрадуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Способы введения, которые необязательно применяются для агентов и способов, описанных в настоящем документе, можно найти в источниках, например, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed., Pergamon, and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Согласно определенным вариантам осуществления агенты и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

[0087] Термин «ингибитор ASBT» относится к соединению, которое ингибирует апикальный натрий-зависимый транспортер желчных кислот или любой рекуперативный транспортер желчных солей. Термин «апикальный натрий-зависимый транспортер желчных кислот» (ASBT) используется взаимозаменяемо с термином «подвздошный транспортер желчных кислот» (IBAT).

[0088] Фраза «фармацевтически приемлемый», используемая в отношении композиций согласно настоящему изобретению, относится к молекулярным соединениям и

другим ингредиентам таких композиций, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают нежелательных реакций при введении млекопитающему (например, человеку). В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемый» предпочтительно означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или внесенный в список в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у млекопитающих и, более конкретно, у людей.

[0089] Согласно различным вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, включают, в качестве неограничивающего примера, нитрат, хлорид, бромид, фосфат, сульфат, ацетат, гексафторфосфат, цитрат, глюконат, бензоат, пропионат, бутират, субсалицилат, малеат, лаурат, малат, фумарат, сукцинат, тартрат, амсонат, памоат, п-толунесульфонат, мезилат и тому подобное. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают, в качестве неограничивающего примера, соли щелочноземельных металлов (например, кальция или магния), соли щелочных металлов (например, натрий-зависимых или калия), соли аммония и тому подобное.

[0090] В контексте настоящего изобретения термин «состояние натошак» определяется как состояние, при котором субъект полностью переварил и усвоил последний прием пищи, а уровни инсулина у субъекта находятся на низком или исходном уровне. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние натошак определяется как состояние отсутствия потребления какой-либо пищи в течение по меньшей мере 4 часов для субъекта в возрасте 18 лет и старше. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние натошак определяется как состояние отсутствия потребления какой-либо пищи в течение по меньшей мере 2 часов для субъекта педиатрического возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние натошак определяется как состояние приблизительно за 30 минут до еды.

[0091] В контексте настоящего изобретения пациент в состоянии натошак определяется как пациент, который не потреблял никакой пищи, т.е. голодал в течение по меньшей мере 4 часов до введения ASBTI (для субъекта 18 лет и старше) или по меньшей мере 2 часов до введения ASBTI (для педиатрического субъекта) и по меньшей мере через 30 минут после введения ASBTI. ASBTI необязательно вводят с водой во время периода состояния натошак, и воду можно принимать без ограничений.

[0092] В контексте настоящего изобретения переносимость относится к степени, в которой пациент может переносить нежелательные явления лекарственного средства. Согласно некоторым вариантам осуществления желудочно-кишечная (GI) переносимость

относится к степени, в которой пациент может переносить желудочно-кишечные (GI) нежелательные явления. Согласно некоторым вариантам осуществления улучшение GI переносимости предусматривает уменьшение, минимизацию, предотвращение, облегчение или устранение одного или нескольких GI нежелательных явлений.

Желчная кислота

[0093] Желчь содержит воду, электролиты и многочисленные органические молекулы, включая желчные кислоты, холестерин, фосфолипиды и билирубин. Желчь выделяется из печени и хранится в желчном пузыре, а при сокращении желчного пузыря из-за приема жирной пищи желчь проходит через желчные протоки в кишечник. Желчные кислоты/соли имеют решающее значение для переваривания и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов в тонком кишечнике. Взрослые люди производят от 400 до 800 мл желчи в день. Можно считать, что секреция желчи происходит в два этапа. Первоначально гепатоциты секретируют желчь в каналы, из которых она поступает в желчные протоки, и эта печеночная желчь содержит большое количество желчных кислот, холестерина и других органических молекул. Затем, когда желчь течет по желчным протокам, она модифицируется за счет добавления водянистого, богатого бикарбонатом секрета из эпителиальных клеток протоков. Во время хранения в желчном пузыре желчь концентрируется, как правило, в пять раз.

[0094] Поток желчи во время голодания является самым низким, и большая его часть направляется в желчный пузырь для концентрации. Когда химус из принятой пищи попадает в тонкую кишку, кислота и частично переваренные жиры и белки стимулируют секрецию холецистокинина и секретина, которые важны для секреции и оттока желчи. Холецистокинин (холецисто = желчный пузырь и кинин = движение) представляет собой гормон, который стимулирует сокращения желчного пузыря и общего желчного протока, что приводит к доставке желчи в кишечник. Наиболее мощным стимулом высвобождения холецистокинина является наличие жира в двенадцатиперстной кишке. Секретин представляет собой гормон, выделяемый в ответ на кислоту в двенадцатиперстной кишке, и он стимулирует клетки желчных протоков выделять бикарбонат и воду, что увеличивает объем желчи и увеличивает ее отток в кишечник.

[0095] Желчные кислоты/соли являются производными холестерина. Холестерин, поступающий с пищей или образующийся в результате синтеза в печени, превращается в гепатоцитах в желчные кислоты/соли. Примеры таких желчных кислот/солей включают холевую и хенодесоксихолевую кислоты, которые затем конъюгируются с аминокислотой (такой как глицин или таурин) с образованием

конъюгированной формы, которая активно секретируется в каналцы. Наиболее распространенными солями желчных кислот в организме человека являются холат и дезоксихолат, и они обычно конъюгируются либо с глицином, либо с таурином, образуя гликохолат или таурохолат, соответственно.

[0096] Свободный холестерин практически нерастворим в водных растворах, однако, в желчи он становится растворимым благодаря присутствию желчных кислот/солей и липидов. Печеночный синтез желчных кислот/солей отвечает за большую часть распада холестерина в организме. У человека приблизительно 500 мг холестерина ежедневно превращаются в желчные кислоты/соли и выводятся с желчью. Следовательно, секреция в желчь является основным путем выведения холестерина. Ежедневно в кишечник выделяется большое количество желчных кислот/солей, но из организма выводятся лишь относительно небольшие количества. Это связано с тем, что приблизительно 95% желчных кислот/солей, доставленных в двенадцатиперстную кишку, всасываются обратно в кровь в подвздошной кишке в результате процесса, известного как «энтерогепатическая рециркуляция».

[0097] Венозная кровь из подвздошной кишки поступает прямо в воротную вену, а значит, через синусоиды печени. Гепатоциты очень эффективно экстрагируют желчные кислоты/соли из синусоидальной крови, и лишь немногие из них попадают из здоровой печени в системный кровоток. Желчные кислоты/соли затем транспортируются через гепатоциты и снова секретируются в каналцы. Конечным эффектом этой энтерогепатической рециркуляции является то, что каждая молекула желчной соли повторно используется приблизительно 20 раз, часто два или три раза в течение одной фазы пищеварения. Биосинтез желчи представляет собой основной метаболический путь холестерина, на него приходится более половины приблизительно 800 мг/день холестерина, который средний взрослый человек использует в метаболических процессах. Для сравнения, биосинтез стероидных гормонов потребляет всего приблизительно 50 мг холестерина в день. Намного больше, чем 400 мг солей желчных кислот, требуется и секретируется в кишечник в день, и это достигается посредством повторного использования солей желчных кислот. Большая часть желчных солей, секретируемых в верхний отдел тонкой кишки, всасывается вместе с пищевыми липидами, которые они эмульгируют в нижнем конце тонкой кишки. Они отделяются от пищевых липидов и возвращаются в печень для повторного использования. Таким образом, рецикл позволяет 20-30 г солей желчных кислот секретироваться в тонкую кишку каждый день.

[0098] Желчные кислоты/соли являются амфипатическими, причем часть, полученная из холестерина, содержит как гидрофобные (липидорастворимые), так и

полярные (гидрофильные) фрагменты, тогда как аминокислотный конъюгат обычно является полярным и гидрофильным. Эта амфипатическая природа позволяет желчным кислотам/солям выполнять две важные функции: эмульгирование липидных агрегатов и солюбилизацию и транспорт липидов в водной среде. Желчные кислоты/соли оказывают детергентное действие на частицы пищевого жира, что приводит к расщеплению или эмульгированию жировых шариков. Эмульгирование важно, поскольку оно значительно увеличивает площадь поверхности жира, доступную для переваривания липазами, которые не могут проникнуть внутрь липидных капель. Кроме того, желчные кислоты/соли являются носителями липидов и способны солюбилизировать многие липиды, образуя мицеллы, и имеют решающее значение для транспорта и абсорбции жирорастворимых витаминов.

[0099] В контексте настоящего изобретения термин «несистемный» или «минимально всасываемый» относится к низкой системной биодоступности и/или абсорбции вводимого соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления несистемное соединение представляет собой соединение, которое практически не всасывается системно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции ASBTI, описанные в настоящем документе, доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной, толстой и/или прямой кишки и являются несистемными (например, значительная часть ASBTI не абсорбируется системно). Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание несистемного соединения составляет <0,1%, <0,3%, <0,5%, <0,6%, <0,7%, <0,8%, <0,9%, <1%, <1,5%, <2%, <3% или < 5 % от вводимой дозы (мас. % или мол. %). Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание несистемного соединения составляет < 10 % от вводимой дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание несистемного соединения составляет < 15 % от вводимой дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание несистемного соединения составляет < 25% от вводимой дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления системная абсорбция несистемного соединения составляет < 25 % от введенной дозы. Согласно альтернативному подходу несистемный ASBTI представляет собой соединение, которое имеет более низкую системную биодоступность по сравнению с системной биодоступностью системного ASBTI (например, соединения 100A, 100C). Согласно некоторым вариантам осуществления биодоступность несистемного ASBTI, описанного в настоящем документе, составляет <30%, <40%, <50%, <60% или <70 % от биодоступности системного ASBTI (например, соединения 100A, 100C).

[00100] Согласно другому альтернативному подходу композиции, описанные в настоящем документе, составлены для доставки < 10 % вводимой дозы ASBTI системно.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, составлены для доставки < 20 % вводимой дозы ASBTI системно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, составлены для доставки < 30 % вводимой дозы ASBTI системно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, составлены для доставки < 40 % вводимой дозы ASBTI системно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, составлены для доставки < 50 % вводимой дозы ASBTI системно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, составлены для доставки < 60 % вводимой дозы ASBTI системно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, составлены для доставки < 70 % вводимой дозы ASBTI системно. Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание определяют любым подходящим способом, включая общее количество, циркулирующее в крови, количество, выведенное после введения, и т.п.

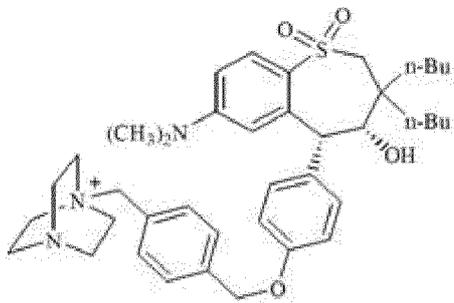
Ингибиторы ASBT

[00101] Согласно различным вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению ASBT вводят субъекту. Ингибиторы ASBT (ASBTI) уменьшают или ингибируют рециркуляцию желчных кислот в дистальном отделе желудочно-кишечного (GI) тракта, включая дистальный отдел подвздошной кишки, толстую и/или прямую кишку. Ингибирование апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот прерывает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и приводит к выведению большего количества желчных кислот с калом, что приводит к системному снижению уровней желчных кислот, тем самым уменьшая опосредованное желчными кислотами повреждение печени и связанные с ним эффекты и осложнения. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI всасываются системно. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI не всасываются системно. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, описанные в настоящем документе, модифицированы или замещены таким образом, чтобы они были несистемными.

[00102] Согласно определенным вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, имеют один или несколько хиральных центров. По существу, все стереоизомеры охватываются настоящим изобретением. Согласно различным вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в оптически активных или рацемических формах. Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению включают рацемические, оптически

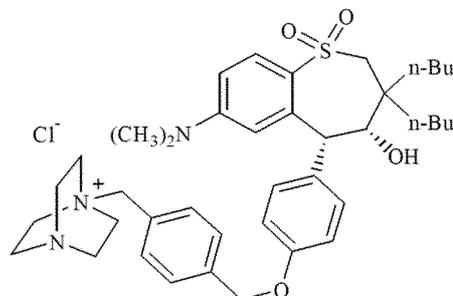
активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые обладают терапевтически полезными свойствами, описанными в настоящем документе. Получение оптически активных форм достигается любым подходящим способом, включая, в качестве неограничивающего примера, разделение рацемической формы методами перекристаллизации, синтезом из оптически активных исходных веществ, хиральным синтезом или хроматографическим разделением с использованием хиральной стационарной фазы. Согласно некоторым вариантам осуществления смеси одного или нескольких изомеров используют в качестве терапевтического соединения, описанного в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или несколько хиральных центров. Эти соединения получают любыми способами, включая энантиоселективный синтез и/или разделение смеси энантиомеров и/или диастереомеров. Разделение соединений и их изомеров достигается любыми способами, включая, в качестве неограничивающего примера, химические процессы, ферментативные процессы, фракционную кристаллизацию, дистилляцию, хроматографию и т.п.

[00103] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI представляет собой



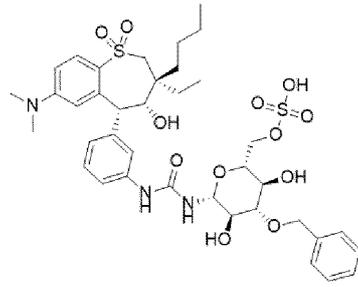
(мараликсибат).

[00104] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI представляет собой



[00105] (мараликсибат хлорид, LUM-001, SHP625, лопиксибат хлорид) или его альтернативную фармацевтически приемлемую соль.

[00106] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI представляет собой

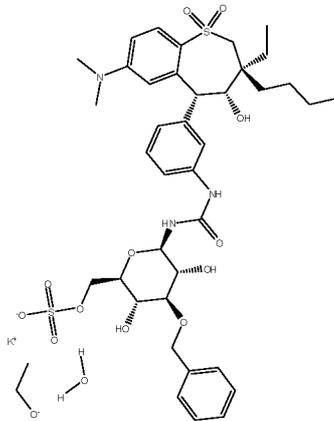


[00107]

(воликсibat, (2R,3R,4S,5R,6R)-4-

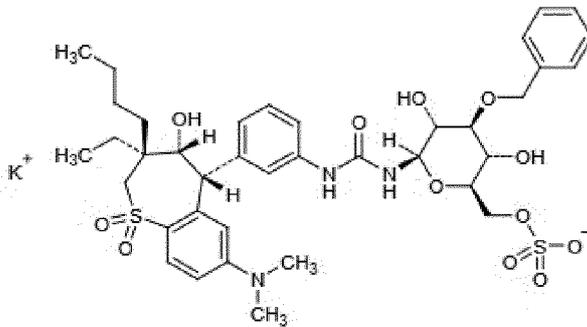
бензилокси-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-бутил-7-диметиламино-3-этил-4-гидрокси-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]тиепин-5-ил)-фенил]-уреидо}-3,5-дигидрокси-тетрагидропиран-2-илметил)гидросульфат) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00108] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI представляет собой



[00109]

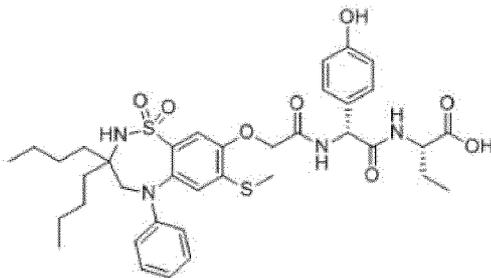
ИЛИ



(LUM-002, SHP626, SAR548304,

воликсibat калий) или его альтернативную фармацевтически приемлемую соль.

[00110] Согласно различным вариантам осуществления ASBTI представляет собой



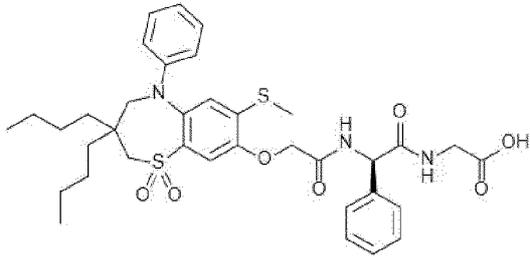
собой

(одевиксibat, AZD8294, WHO10706, AR-

H064974, SCHEMBL946468, A4250, 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-

{(R)-а-[N-((S)-1- карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадизепин) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00111] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI представляет



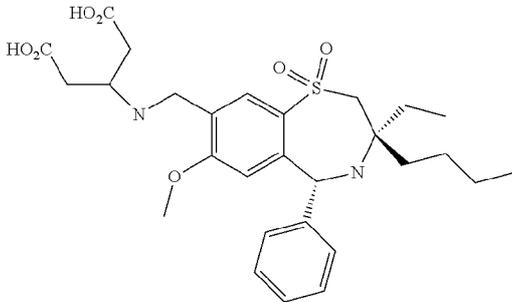
собой

(элобиксibat, 2-[[[(2R)-2-[[2-[(3,3-

дибутил-7-метилсульфанил-1,1-диоксо-5-фенил-2,4-дигидро-1λ6,5-бензотиазепин-8-

ил)окси]ацетил]амино]-2-фенилацетил]амино]уксусная кислота) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00112] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI представляет



собой

(GSK2330672, линериксibat, 3-(((3R,5R)-3-

бутил-3-этил-7-(метилокси)-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-

8-ил)метил)амино)пентандиовая кислота) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00113] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, применяемый в способах или композициях согласно настоящему изобретению, представляет собой мараликсibat (например, в виде мараликсibat хлорида), воликсibat (например, в виде воликсibat калия) или одевиксibat (A4250) или их фармацевтически приемлемую соль.

[00114] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, применяемый в способах или композициях согласно настоящему изобретению, представляет собой мараликсibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[00115] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, применяемый в способах или композициях согласно настоящему изобретению, представляет собой воликсibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[00116] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, применяемый в способах или композициях согласно настоящему изобретению, представляет собой одевиксibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[00117] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, применяемый в

способах или композициях согласно настоящему изобретению, представляет собой элобиксibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[00118] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, применяемый в способах или композициях согласно настоящему изобретению, представляет собой GSK2330672 или его фармацевтически приемлемую соль.

[00119] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI может содержать смесь различных ASBTI, например, ASBTI может представлять собой композицию, содержащую мараликсibat, воликсibat, одевиксibat, GSK2330672, элобиксibat или их различные комбинации.

Способы лечения холестаза и минимизации желудочно-кишечных нежелательных явлений

[00120] Настоящее изобретение относится к способу лечения холестаза у субъекта, страдающего заболеванием печени. Способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI). ASBTI представляет собой мараликсibat или воликсibat или их фармацевтически приемлемую соль. ASBTI вводят в количестве от приблизительно 100 мкг/кг/день до приблизительно 1400 мкг/кг/день.

[00121] Настоящее изобретение относится к способу лечения холестатического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи, при этом у субъекта наблюдается снижение частоты и/или тяжести одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением ASBTI. Способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, ASBTI перед приемом пищи. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI представляет собой мараликсibat, или воликсibat, или их фармацевтически приемлемую соль. ASBTI вводят в количестве от приблизительно 100 мкг/кг/день до приблизительно 1400 мкг/кг/день.

[00122] Настоящее изобретение относится к способу уменьшения, минимизации, предотвращения, облегчения или устранения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением ASBTI, у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи. Согласно определенным вариантам осуществления один или несколько побочных эффектов, связанных с введением ASBTI, уменьшаются, минимизируются, предотвращаются, облегчаются или устраняются по сравнению с побочными эффектами, когда ASBTI вводят после приема пищи, одновременно с приемом

пищи или в смеси с пищей.

[00123] Согласно определенным вариантам осуществления одним или несколькими побочными эффектами являются диарея, жидкий стул, тошнота, боль в желудочно-кишечном тракте, боль в области живота, спазмы, аноректальный дискомфорт или их комбинация.

[00124] Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят субъекту натошак. Согласно определенным вариантам осуществления ASBTI вводят менее чем за приблизительно 1 минуту, менее чем за приблизительно 5 минут, менее чем за приблизительно 10 минут, менее чем за приблизительно 15 минут, менее чем за приблизительно 20 минут, менее чем за приблизительно 30 минут или менее чем за приблизительно 60 минут перед приемом пищи. Согласно определенным вариантам осуществления ABSTI вводят непосредственно перед приемом пищи.

[00125] Согласно различным вариантам осуществления заболевание печени представляет собой холестатическое заболевание печени. Согласно некоторым вариантам осуществления заболеванием печени является PFIC, ALGS, PSC, атрезия желчных протоков, внутripеченочный холестаз беременных, PBC, любое из холестатических заболеваний печени, описанных выше, или их различные комбинации.

[00126] Согласно определенным вариантам осуществления холестатическим заболеванием печени является прогрессирующий семейный внутripеченочный холестаз (PFIC), PFIC типа 1, PFIC типа 2, PFIC типа 3, синдром Алажиля, синдром Дубина-Джонсона, атрезия желчных протоков, атрезия желчных протоков после операции Касаи, атрезия желчных протоков после трансплантации печени, холестаз после трансплантации печени, заболевание печени, связанное с трансплантацией печени, заболевание печени, связанное с кишечной недостаточностью, поражение печени, вызванное желчной кислотой, педиатрический первичный склерозирующий холангит, синдром дефицита MRP2, склерозирующий холангит новорожденных, педиатрический обструктивный холестаз, педиатрический необструктивный холестаз, педиатрический внепеченочный холестаз, педиатрический внутripеченочный холестаз, педиатрический первичный внутripеченочный холестаз, педиатрический вторичный внутripеченочный холестаз, доброкачественный возвратный внутripеченочный холестаз (BRIC), BRIP типа 1, BRIC типа 2, BRIC типа 3, холестаз, связанный с полным парентеральным питанием, паранеопластический холестаз, синдром Штауффера, холестаз, связанный с лекарственными средствами, холестаз, связанный с инфекцией или желчекаменная болезнь. Согласно некоторым вариантам осуществления холестатическое заболевание печени представляет собой педиатрическую форму заболевания печени. Согласно некоторым

вариантам осуществления субъект страдает внутрипеченочным холестазом беременных (ICP).

[00127] Согласно определенным вариантам осуществления холестатическое заболевание печени характеризуется одним или более симптомами, выбранными из желтухи, зуда, цирроза печени, гиперхолемии, неонатального респираторного дистресс-синдрома, легочной пневмонии, повышенной концентрации желчных кислот в сыворотке, повышенной концентрации желчных кислот в печени, повышенной концентрации билирубина в сыворотке, гепатоцеллюлярного повреждения, рубцевания печени, печеночной недостаточности, гепатомегалии, ксантом, мальабсорбции, спленомегалии, диареи, панкреатита, гепатоцеллюлярного некроза, образования гигантских клеток, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного кровотечения, портальной гипертензии, потери слуха, утомляемости, потери аппетита, анорексии, специфического запаха, темной мочи, светлого стула, стеатореи, задержки физического развития и/или почечной недостаточности.

[00128] Согласно различным вариантам осуществления заболевание печени представляет собой PFIC 2, и у субъекта имеется мутация без усечения в гене *ABCB11*. Согласно различным вариантам осуществления мутация без усечения в гене *ABCB11* представляет собой миссенс-мутацию. Согласно различным вариантам осуществления миссенс-мутация может быть выбрана из одной из мутаций, перечисленных в Вугне, et al., “Missense Mutations and Single Nucleotide Polymorphisms in *ABCB11* Impair Bile Salt Export Pump Processing and Function or Disrupt Pre-Messenger RNA Splicing,” *Hepatology*, 49:553-567 (2009), который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[00129] Согласно различным вариантам осуществления у субъекта имеется состояние, связанное с, вызванное или частично вызванное дефицитом BSEP. Согласно определенным вариантам осуществления состояние, связанное с, вызванное или частично вызванное дефицитом BSEP, представляет собой неонатальный гепатит, билиарный первичный цирроз печени (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), PFIC 2, доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз (BRIC), внутрипеченочный холестаз беременных (ICP), холестаз, вызванный лекарственными средствами, холестаз, вызванный пероральными контрацептивами, атрезию желчных протоков или их комбинацию.

[00130] Согласно различным вариантам осуществления пациентом является педиатрический пациент в возрасте 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, или 18 лет. Согласно определенным вариантам осуществления педиатрический субъект

представляет собой новорожденного, недоношенного новорожденного, младенца, ребенка ясельного возраста, ребенка дошкольного возраста, ребенка школьного возраста, ребенка препубертатного возраста, ребенка после полового созревания, подростка или подростка восемнадцатилетнего возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления педиатрическим субъектом является новорожденный, недоношенный новорожденный, младенец, ребенок ясельного возраста, ребенок дошкольного возраста или ребенок школьного возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления педиатрическим субъектом является новорожденный, недоношенный новорожденный, младенец, ребенок ясельного возраста или ребенок дошкольного возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления педиатрическим субъектом является новорожденный, недоношенный новорожденный, младенец или ребенок дошкольного возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления педиатрическим субъектом является новорожденный, недоношенный новорожденный или младенец. Согласно некоторым вариантам осуществления педиатрическим субъектом является новорожденный. Согласно некоторым вариантам осуществления педиатрическим субъектом является младенец. Согласно некоторым вариантам осуществления педиатрическим субъектом является ребенок ясельного возраста. Согласно различным вариантам осуществления педиатрический пациент страдает PFIC 2, PFIC 1 или ALGS. Согласно некоторым вариантам осуществления пациентом является взрослый человек старше 18, 20, 30, 40, 50, 60 или 70 лет. Среди некоторых пациентов у взрослого пациента имеется PSC. Согласно некоторым вариантам осуществления у педиатрического пациента имеется любое педиатрическое холестатическое состояние, приводящее к развитию, росту или весу ниже нормального.

[00131] Согласно определенным вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению предусматривают несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления способы предусматривают контакт желудочно-кишечного тракта, включая дистальный отдел подвздошной кишки, и/или толстой кишки, и/или прямой кишки индивидуума, нуждающегося в этом, с ASBTI. Согласно различным вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению вызывают снижение внутриэнтероцитарных желчных кислот или уменьшение повреждения гепатоцеллюлярной или кишечной архитектуры, вызванного холестазом или холестатическим заболеванием печени.

[00132] Согласно различным вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению предусматривают доставку в подвздошную или толстую кишку индивидуума терапевтически эффективного количества любого ASBTI, описанного в настоящем документе.

[00133] Согласно различным вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению предусматривают уменьшение повреждения гепатоцеллюлярной или кишечной архитектуры или клеток в результате холестаза или холестатического заболевания печени, включающее введение терапевтически эффективного количества ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению предусматривают снижение внутриэнтероцитарных желчных кислот/солей посредством введения терапевтически эффективного количества ASBTI индивидууму, нуждающемуся в этом.

[00134] Согласно некоторым вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению приводят к ингибированию рециркуляции солей желчных кислот при введении индивидууму любого из соединений, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, описанный в настоящем документе, системно всасывается при введении. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, описанный в настоящем документе, всасывается несистемно. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI согласно настоящему изобретению вводят индивидууму перорально. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI, описанный в настоящем документе, доставляется и/или высвобождается в дистальный отдел подвздошной кишки индивидуума.

[00135] Согласно различным вариантам осуществления контакт дистального отдела подвздошной кишки индивидуума с ASBTI (например, любым ASBTI, описанным в настоящем документе) ингибирует обратный захват желчных кислот и увеличивает концентрацию желчных кислот/солей в пределах L-клеток в дистальном отделе подвздошной кишки, и/или толстой кишки, и/или прямой кишки, тем самым снижая внутриэнтероцитарные желчные кислоты, снижая уровни желчных кислот в сыворотке и/или печени, снижая общую нагрузку желчных кислот в сыворотке и/или уменьшая повреждение архитектуры подвздошной кишки, вызванное холестазом или холестатическим заболеванием печени. Без ограничения теорией, снижение уровней желчных кислот в сыворотке и/или печени улучшает облегчает гиперхолемию и/или холестатическое заболевание.

[00136] Введение соединения, описанного в настоящем документе, может быть достигнуто любым подходящим способом, включая, в качестве неограничивающего примера, пероральный, энтеральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или чрескожный пути введения. Любое соединение или композиция, описанные в настоящем документе, можно вводить способом или в составе, подходящем для лечения

новорожденного или младенца. Любое соединение или композицию, описанные в настоящем документе, можно вводить в виде перорального состава (например, твердого или жидкого) для лечения новорожденного или младенца. Любое соединение или композицию, описанные в настоящем документе, можно вводить до приема пищи, во время приема пищи или после приема пищи.

[00137] Согласно определенным вариантам осуществления соединения или композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. При терапевтическом применении композиции вводят индивидууму, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичной остановки симптомов заболевания или состояния. В различных случаях количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья человека, веса и ответа на лекарственное средство, а также решения лечащего врача.

[00138] При профилактических применениях соединения или композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить индивидууму, восприимчивому или иным образом подверженному риску конкретного заболевания, нарушения или состояния. Согласно определенным вариантам осуществления такого применения точные количества вводимого соединения зависят от состояния здоровья, веса и т.п. индивидуума. Кроме того, в некоторых случаях, когда соединение или композицию, описанную в настоящем документе, вводят индивидууму, эффективные количества для такого применения зависят от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья индивидуума и ответа на лекарственное средство, а также решения лечащего врача.

[00139] Согласно определенным вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению, при которых после введения выбранной дозы соединения или композиции, описанных в настоящем документе, состояние индивидуума не улучшается, по усмотрению врача введение соединения или композиции, описанных в настоящем документе, необязательно вводят хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни индивидуума, с целью улучшения или иного контроля или ограничения симптомов нарушения, заболевания или состояния индивидуума.

[00140] Согласно определенным вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению эффективное количество данного агента варьируется в зависимости от одного или нескольких из ряда факторов, таких как конкретное соединение,

заболевание или состояние и его тяжесть, признаки (например, вес) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, и определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами случая, включая, например, конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, подлежащего лечению. Согласно некоторым вариантам осуществления вводимые дозы включают дозы, вплоть до максимально переносимой дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления вводимые дозы включают дозы, вплоть до максимально переносимой дозы для новорожденного или младенца.

[00141] Согласно различным вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению желаемая доза удобно представлена в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день. Согласно различным вариантам осуществления однократную дозу ASBTI вводят каждые 6 часов, каждые 12 часов, каждые 24 часа, каждые 48 часов, каждые 72 часа, каждые 96 часов, каждые 5 дней, каждые 6 дней или один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления общая однократная доза ASBTI находится в диапазоне, описанном ниже.

[00142] Согласно различным вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению, в случае улучшения состояния пациента, по усмотрению врача ASBTI необязательно вводят непрерывно, альтернативно, дозу вводимого лекарственного средства временно снижают или временно приостанавливают на определенный период времени (т.е. «лекарственные каникулы»). Продолжительность лекарственных каникул необязательно варьируется от 2 дней до 1 года, включая, только в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы в ходе лекарственных каникул включает от 10% до 100% от исходной дозы, включая, в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% от исходной дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления общая однократная доза ASBTI находится в диапазоне, описанном ниже.

[00143] После наступления улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем дозу или частоту введения, или и то, и другое, снижают в зависимости от симптомов до уровня, на котором сохраняется улучшение заболевания, нарушения или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления пациентам требуется периодическое лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве

СИМПТОМОВ.

[00144] В некоторых случаях существует большое количество переменных в отношении индивидуального режима лечения, и значительные отклонения от этих рекомендуемых значений рассматриваются в рамках объема, описанного в настоящем документе. Дозы, описанные в настоящем документе, необязательно изменяют в зависимости от ряда переменных, таких как, в качестве неограничивающего примера, активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и мнение практикующего врача.

[00145] Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем необязательно определяют с помощью фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая без ограничения определение LD_{50} (летальная доза для 50% популяции) и ED_{50} (терапевтически эффективная доза для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение между LD_{50} и ED_{50} . Предпочтительны соединения, обладающие высокими терапевтическими индексами. Согласно некоторым вариантам осуществления данные, полученные в результате анализов на клеточных культурах и исследований на животных, используют при определении диапазона доз для применения человеком. Согласно конкретным вариантам осуществления доза соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} с минимальной токсичностью. Доза необязательно варьируется в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения.

[00146] Согласно определенным вариантам осуществления используемая или вводимая композиция содержит ингибитор абсорбции, носитель и один или несколько из ингибитора абсорбции холестерина, энтероэндокринного пептида, ингибитора пептидазы, агента, способствующего растеканию, и смачивающего агента.

[00147] Согласно некоторым вариантам осуществления способов согласно настоящему изобретению композиция, используемая для получения пероральной лекарственной формы или вводимая перорально, содержит ингибитор абсорбции, подходящий для перорального применения носитель, необязательный ингибитор абсорбции холестерина, необязательный энтероэндокринный пептид, необязательный ингибитор пептидазы, необязательный агент, способствующий растеканию, и необязательный смачивающий агент. Согласно определенным вариантам осуществления перорально вводимые композиции вызывают аноректальный ответ. Согласно конкретным

вариантам осуществления аноректальный ответ представляет собой увеличение секреции одной или нескольких энтероэндокринных пептидов клетками толстой и/или прямой кишки (например, в L-клетках эпителиального слоя толстой, подвздошной, прямой кишки или их комбинации). Согласно некоторым вариантам осуществления аноректальный ответ сохраняется по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часа. Согласно другим вариантам осуществления аноректальный ответ сохраняется в течение периода от 24 часов до 48 часов, тогда как согласно другим вариантам осуществления аноректальный ответ сохраняется в течение периода более 48 часов.

Дозы

[00148] Согласно различным вариантам осуществления ASBTI представляет собой мараликсибат, или воликсибат, или их фармацевтически приемлемую соль.

[00149] Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят субъекту перед приемом пищи.

[00150] Согласно различным вариантам осуществления эффективность и безопасность введения ASBTI пациенту контролируют путем измерения уровней в сыворотке 7α -гидрокси-4-холестен-3-она ($7\alpha C4$), концентрации sBA, отношения $7\alpha C4$ и sBA ($7\alpha C4:sBA$), концентрации конъюгированного билирубина в сыворотке, концентрации аутоксина в сыворотке, концентрации билирубина в сыворотке, концентрации общего холестерина в сыворотке, концентрации LDL-C в сыворотке, концентрации ALT в сыворотке, концентрации AST в сыворотке или их комбинации. Согласно различным вариантам осуществления эффективность введения ASBTI измеряют путем контроля сообщаемого наблюдаемого результата по зуду, (оценка ITCHRO(OBS)), показателя HRQoL (например, PedsQL), оценки CSS, показателя ксантом, Z-оценки роста, Z-оценки веса или различных их комбинаций. Согласно различным вариантам способ предусматривает контроль уровней 7α -гидрокси-4-холестен-3-она ($7\alpha C4$) в сыворотке, концентрации sBA, отношения $7\alpha C4$ и sBA ($7\alpha C4:sBA$), концентрации конъюгированного билирубина в сыворотке, концентрации общего холестерина в сыворотке, концентрации LDL-C в сыворотке, концентрации аутоксина в сыворотке, концентрации билирубина в сыворотке, концентрации ALT в сыворотке, концентрации AST в сыворотке или их комбинаций. Согласно различным вариантам осуществления способ предусматривает контроль сообщаемого наблюдаемого результата по зуду (ITCHRO(OBS)), Z-оценки веса, показателя HRQoL (например, PedsQL), показателя ксантом, оценки CSS, Z-оценки роста или различных их комбинаций.

[00151] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI вводят при дозе приблизительно или по меньшей мере приблизительно 0,5 мкг/кг, 1 мкг/кг, 2 мкг/кг, 3 мкг/кг, 4 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 35 мкг/кг, 40 мкг/кг, 45 мкг/кг, 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 80 мкг/кг, 85 мкг/кг, 90 мкг/кг, 100 мкг/кг, 140 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 240 мкг/кг, 250 мкг/кг, 280 мкг/кг, 300 мкг/кг, 360 мкг/кг, 380 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 560 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 880 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1000 мкг/кг, 1100 мкг/кг, 1200 мкг/кг, 1300 мкг/кг, 1400 мкг/кг, 1500 мкг/кг, 1600 мкг/кг, 1700 мкг/кг, 1800 мкг/кг, 1900 мкг/кг или 2000 мкг/кг. Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят при дозе, не превышающей приблизительно 1 мкг/кг, 2 мкг/кг, 3 мкг/кг, 4 мкг/кг, 5 мкг/кг, 6 мкг/кг, 7 мкг/кг, 8 мкг/кг, 9 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 35 мкг/кг, 40 мкг/кг, 45 мкг/кг, 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 80 мкг/кг, 85 мкг/кг, 90 мкг/кг, 100 мкг/кг, 140 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 240 мкг/кг, 250 мкг/кг, 280 мкг/кг, 300 мкг/кг, 360 мкг/кг, 380 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 560 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 мкг/кг, 880 мкг/кг, 900 мкг/кг, 1000 мкг/кг, 1100 мкг/кг, 1200 мкг/кг, 1300 мкг/кг, 1400 мкг/кг, 1500 мкг/кг, 1600 мкг/кг, 1700 мкг/кг, 1800 мкг/кг, 1900 мкг/кг, 2000 или 2100 мкг/кг. Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят при дозе приблизительно или по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/день, 1 мг/день, 2 мг/день, 3 мг/день, 4 мг/день, 5 мг/день, 6 мг/день, 7 мг/день, 8 мг/день, 9 мг/день, 10 мг/день, 11 мг/день, 12 мг/день, 13 мг/день, 14 мг/день, 15 мг/день, 16 мг/день, 17 мг/день, 18 мг/день, 19 мг/день, 20 мг/день, 30 мг/день, 40 мг/день, 50 мг/день, 60 мг/день, 70 мг/день, 80 мг/день, 90 мг/день, 100 мг/день, 150 мг/день, 200 мг/день, 300 мг/день, 500 мг/день, 600 мг/день, 700 мг/день, 800 мг/день, 900 мг/день, 1000 мг/день. Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят при дозе не более чем приблизительно 1 мг/день, 2 мг/день, 3 мг/день, 4 мг/день, 5 мг/день, 6 мг/день, 7 мг/день, 8 мг/день, 9 мг/день, 10 мг/день, 11 мг/день, 12 мг/день, 13 мг/день, 14 мг/день, 15 мг/день, 16 мг/день, 17 мг/день, 18 мг/день, 19 мг/день, 20 мг/день, 30 мг/день, 40 мг/день, 50 мг/день, 60 мг/день, 70 мг/день, 80 мг/день, 90 мг/день, 100 мг/день, 150 мг/день, 200 мг/день, 300 мг/день, 500 мг/день, 600 мг/день, 700 мг/день, 800 мг/день, 900 мг/день, 1000 мг/день, 1100 мг/день.

[00152] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI вводят при дозе от приблизительно 140 мкг/кг/день до приблизительно 1400 мкг/кг/день. Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят при дозе приблизительно или по меньшей мере приблизительно 0,5 мкг/кг/день, 1 мкг/кг/день, 2 мкг/кг/день, 3 мкг/кг/день, 4 мкг/кг/день, 5 мкг/кг/день, 6 мкг/кг/день, 7 мкг/кг/день, 8 мкг/кг/день, 9 мкг/кг/день 10 мкг/кг/день, 15

в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз или кратно выше, чем первый уровень дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления второй уровень дозы не превышает первый уровень дозы приблизительно в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, В 90, 100 или 150 раз или кратно.

[00157] Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят один раз в день (QD) в одной из вышеуказанных доз или в пределах одного из вышеуказанных диапазонов доз. Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят два раза в день (BID в день) в одной из вышеуказанных доз или в пределах одного из вышеуказанных диапазонов доз. Согласно различным вариантам осуществления дозу ASBTI вводят ежедневно, через день, два раза в неделю или один раз в неделю.

[00158] Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят регулярно в течение периода приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 48, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700 или 800 недель. Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят в течение не более приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 48, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800 или 1000 недель. Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят регулярно в течение периода приблизительно или по меньшей мере приблизительно 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 лет. Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят регулярно, в течение периода, не превышающего приблизительно 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 15 лет.

Уменьшение симптомов или изменение релевантных для заболевания лабораторных показателей холестатического заболевания печени

[00159] Согласно различным вариантам осуществления вышеуказанных способов согласно настоящему изобретению введение ASBTI приводит к уменьшению симптомов или изменению релевантных для заболевания лабораторных показателей холестатического заболевания печени (т.е. улучшению состояния пациента), которое поддерживается в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 6 месяцев, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недель, 52 недель, 1 года, 13 месяцев,

14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяцев, 22 месяцев, 23 месяцев, 23 месяцев, 2 лет, 2,5 лет, 3 лет, 3,5 лет, 4 лет, 4,5 лет, 5 лет, 5,5 лет, 6 лет, 6,5 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет или 10 лет. Согласно различным вариантам осуществления уменьшение симптома или изменение релевантного для заболевания лабораторного показателя предусматривает снижение концентрации sBA, увеличение концентрации 7αC4 в сыворотке, увеличение отношения 7αC4:sBA, увеличение экскреции fBA, уменьшение зуда, снижение концентрации общего холестерина в сыворотке, снижение концентрации холестерина LDL-C сыворотке, снижение уровня ALT, увеличение показателя качества жизни, увеличение показателя качества жизни, связанного с усталостью, снижение показателя ксантом, снижение концентрации аутоаксина в сыворотке, увеличение роста или их комбинацию. Согласно различным вариантам осуществления уменьшение симптома или изменение релевантного для заболевания лабораторного показателя определяют относительно исходного уровня. То есть уменьшение симптома или изменение лабораторного релевантного для заболевания показателя определяют относительно измерения симптома или изменения релевантного для заболевания лабораторного показателя до 1) изменения уровня дозы ASBTI, вводимой пациенту, 2) изменения режима дозирования, соблюдаемого пациентом, 3) начала введения ASBTI или 4) любого другого из различных изменений, произведенных с целью уменьшения симптома или изменения релевантного для заболевания лабораторного показателя у пациента. Согласно различным вариантам осуществления уменьшение симптомов или изменение релевантного для заболевания лабораторного показателя представляют собой статистически значимое снижение.

[00160] Согласно различным вариантам осуществления уменьшение симптома или изменение релевантного для заболевания лабораторного показателя холестатического заболевания печени измеряют как прогрессивное уменьшение симптома или изменение релевантного для заболевания лабораторного показателя в течение приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 6 месяцев, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недель, 52 недель, 1 года, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяцев, 22 месяцев, 23 месяцев, 23

месяцев, 2 лет, 2,5 лет, 3 лет, 3,5 лет, 4 лет, 4,5 лет, 5 лет, 5,5 лет, 6 лет, 6,5 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет или 10 лет.

[00161] Согласно некоторым вариантам осуществления пациентом является педиатрический пациент, и уменьшение симптома или изменение релевантного для заболевания лабораторного показателя предусматривает увеличение или улучшение роста. Согласно некоторым вариантам осуществления увеличение роста измеряют относительно исходного уровня. Согласно различным вариантам осуществления увеличение роста измеряют как увеличение Z-оценки роста или Z-оценки веса. Согласно различным вариантам осуществления увеличение Z-оценки роста или Z-оценки веса является статистически значимым. Согласно различным вариантам осуществления Z-оценка роста, Z-оценка веса или оба показателя увеличиваются по меньшей мере на 0,1, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,2, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24, 0,25, 0,26, 0,27, 0,28, 0,29, 0,3, 0,31, 0,32, 0,33, 0,34, 0,35, 0,36, 0,37, 0,38, 0,39, 0,4, 0,41, 0,42, 0,43, 0,44, 0,45, 0,46, 0,47, 0,48, 0,49, 0,5, 0,51, 0,52, 0,53, 0,54, 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,6, 0,7, 0,8 или 0,9 относительно исходного уровня. Согласно некоторым вариантам осуществления Z-оценка роста, Z-оценка веса или обе оценки постепенно увеличиваются в ходе введения ASBTI в течение периода приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 48, 50, 60, 70 или 72 недель.

[00162] Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к увеличению концентрации $7\alpha\text{C4}$ в сыворотке. Согласно различным вариантам осуществления концентрация $7\alpha\text{C4}$ в сыворотке увеличивается в приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 500 раз или кратно относительно исходного уровня. Согласно различным вариантам осуществления концентрация $7\alpha\text{C4}$ в сыворотке увеличивается на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% или 10000% относительно исходного уровня.

[00163] Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к увеличению отношения $7\alpha\text{C4:sBA}$ приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 или 10000-кратно относительно исходного уровня.

[00164] Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к увеличению экскреции fBA. Согласно некоторым вариантам осуществления введение ASBTI приводит к увеличению экскреции fBA на приблизительно или по меньшей

мере приблизительно 100%, 110%, 115%, 120%, 130%, 150%, 200%, 250%, 275%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 1000%, 5000%, 10000% или 15000% относительно исходного уровня. Согласно различным вариантам осуществления экскреция fBA увеличивается в приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз или кратно относительно исходного уровня. Согласно некоторым вариантам осуществления экскреция fBA увеличивается на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 100 мкмоль, 150 мкмоль, 200 мкмоль, 250 мкмоль, 300 мкмоль, 400 мкмоль, 500 мкмоль, 600 мкмоль, 700 мкмоль, 800 мкмоль, 900 мкмоль, 1000 мкмоль или 1500 мкмоль относительно исходного уровня. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к зависимому от дозы увеличению экскреции fBA, так что введение более высокой дозы ASBTI приводит к соответствующему более высокому уровню экскреции fBA. Согласно различным вариантам осуществления ASBTI вводят при дозе, достаточной для того, чтобы привести к увеличению секреции желчных кислот относительно исходного уровня в по меньшей мере приблизительно или приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз или кратно относительно исходного уровня.

[00165] Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению концентрации sBA приблизительно или по меньшей мере приблизительно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 31%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 57%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% относительно исходного уровня.

[00166] Согласно некоторым вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению тяжести зуда. Согласно различным вариантам осуществления тяжесть зуда измеряют с использованием шкалы ITCHRO(OBS), шкалы ITCHRO, шкалы CSS или их комбинации. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению оценки ITCHRO(OBS) по шкале от 1 до 4 на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,25, 2,5 или 3 относительно исходного уровня. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к уменьшению оценки ITCHRO по шкале от 1 до 10 на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к уменьшению оценки ITCHRO(OBS), оценки ITCHRO или обеих до нуля. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к уменьшению оценки ITCHRO(OBS) или оценки ITCHRO до 1,0 или ниже. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к уменьшению оценки CSS на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,2,

0,3, 0,4, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,25, 2,5 или 3 относительно исходного уровня. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к уменьшению оценки CSS до нуля. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к уменьшению оценки CSS, оценки ITCHRO(OBS), оценки ITCHRO или их комбинации на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% относительно исходного уровня. Согласно различным вариантам осуществления сниженное значение относительно исходного уровня оценки CSS, оценки ITCHRO(OBS), оценки ITCHRO или их комбинации наблюдается на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% дней.

[00167] Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения пациенты с более высокой исходной оценкой ITCHRO(OBS) демонстрируют большее уменьшение симптомов или изменение релевантных для заболевания лабораторных показателей, чем пациенты с более низкой исходной оценкой ITCHRO(OBS). Согласно некоторым вариантам осуществления пациенты с исходной оценкой ITCHRO(OBS) по меньшей мере 2, 3 или 4 или оценкой ITCHRO по меньшей мере 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 демонстрируют большее уменьшение симптомов или изменение релевантного для заболевания лабораторного показателя относительно исходного уровня по сравнению с более низким уменьшением у пациентов с более низкой исходной оценкой тяжести зуда. Согласно различным вариантам осуществления пациенты, страдающие PSC и имеющие исходные оценки ITCHRO по меньшей мере 4, демонстрируют большее уменьшение симптома или изменение релевантного для заболевания лабораторного показателя, чем пациенты, имеющие исходную оценку ITCHRO менее 4. Согласно различным вариантам осуществления способ предусматривает прогнозирование того, что у пациента будет наблюдаться большее уменьшение симптомов или изменение релевантного для заболевания лабораторного показателя, если исходная оценка ITCHRO пациента составляет по меньшей мере 4 по сравнению с пациентом, имеющим исходную оценку ITCHRO менее 4. Согласно различным вариантам осуществления более низкое уменьшение составляет приблизительно или менее приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% или 60% от большего уменьшения. Согласно различным вариантам осуществления разницу в уменьшении симптома или изменении релевантного для заболевания лабораторного показателя (т.е. между большим уменьшением и меньшим уменьшением) между пациентами, имеющими оценку ITCHRO по меньшей мере 4 на исходном уровне, и пациентами, имеющими оценку ITCHRO менее 4 на исходном уровне,

измеряют через 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 6 месяцев, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недель, 52 недель, 1 год, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяц, 22 месяца, 23 месяца, 23 месяца, 2 года, 2,5 года, 3 года, 3,5 года, 4 года, 4,5 года, 5 лет, 5,5 лет, 6 лет, 6,5 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет или 10 лет после первого введения ASBTI в первой дозе или во второй дозе.

[00168] Согласно различным вариантам осуществления уменьшение тяжести зуда, вызванное введением пациенту ASBTI, положительно коррелирует со снижением концентрации sBA у пациента. Согласно различным вариантам осуществления большее снижение концентрации sBA у пациента коррелирует с соответствующим большим уменьшением тяжести зуда.

[00169] Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению концентрации LDL-C в сыворотке относительно исходного уровня. Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация LDL-C в сыворотке снижается на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или 80% относительно исходного уровня.

[00170] Согласно некоторым вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению концентрации общего холестерина в сыворотке относительно исходного уровня. Согласно некоторым вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению уровней LDL-C в сыворотке относительно исходного уровня. Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация общего холестерина в сыворотке, уровни LDL-C в сыворотке или и то, и другое снижаются на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или 80% относительно исходного уровня. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению концентрации общего холестерина в сыворотке, уровня LDL-C в сыворотке или того, и другого на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1 мг/дл, 2 мг/дл, 3 мг/дл, 4 мг/дл, 5 мг/дл, 10 мг/дл, 12,5 мг/дл, 15 мг/дл, 20 мг/дл, 30 мг/дл, 40 мг/дл или 50 мг/дл относительно исходного уровня.

[00171] Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению концентрации аутоксина в сыворотке. Согласно некоторым вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению концентрации аутоксина на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или 80% относительно исходного уровня.

[00172] Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к увеличению показателя качества жизни или показателя качества жизни, связанного с утомляемостью. Показатель качества жизни может представлять собой показатель качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL). Согласно некоторым вариантам осуществления показатель HRQoL представляет собой показатель PedsQL. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к увеличению показателя PedsQL или показателя PedsQL, связанного с утомляемостью, на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 45% или 50% относительно исходного уровня.

[00173] Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению показателя ксантом относительно исходного уровня. Согласно некоторым вариантам осуществления показатель ксантом снижается на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 2,5%, 5%, 10%, 15%, 20%, 35%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% относительно исходного уровня.

[00174] Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI приводит к уменьшению симптома или изменению релевантного для заболевания лабораторного показателя приблизительно в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12, дней, 13 дней, 14 дней, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недель, 52 недель или 1 года.

[00175] Согласно различным вариантам осуществления концентрация билирубина в сыворотке находится на исходном уровне до введения или на нормальном уровне приблизительно на или приблизительно в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5

дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 1 месяца, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 2 месяцев, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 4 месяцев, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недель, 52 недель или 1 года.

[00176] Согласно различным вариантам осуществления концентрация ALT в сыворотке находится на исходном уровне до введения или на нормальном уровне приблизительно на или приблизительно в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 4 месяцев, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недель, 52 недель или 1 года. Согласно некоторым вариантам осуществления введение ASBTI приводит к снижению уровня ALT относительно исходного уровня на приблизительно или по меньшей мере приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15%.

[00177] Согласно различным вариантам осуществления концентрация ALT в сыворотке, концентрация AST в сыворотке, концентрация билирубина в сыворотке, концентрация конъюгированного билирубина в сыворотке или их различные комбинации находятся в пределах нормы или на исходных уровнях до введения приблизительно на или приблизительно в течение 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 4 месяцев, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недель, 52 недель или 1 года. Согласно различным вариантам осуществления введение ASBTI не приводит к статистически значимому изменению по сравнению с исходным уровнем концентрации билирубина в сыворотке, концентрации AST в сыворотке, концентрации ALT в сыворотке, концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке или

некоторой их комбинации в течение периода по меньшей мере приблизительно или приблизительно 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 4 месяцев, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недель, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недель, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 недель, 42 недель, 43 недель, 44 недель, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недель, 52 недель или 1 года. Согласно различным вариантам осуществления для взрослых пациентов с оценкой ITCHRO по меньшей мере 4 на исходном уровне введение ASBTI не приводит к значительному изменению концентрации конъюгированного билирубина в сыворотке по сравнению с исходным уровнем в течение периода по меньшей мере приблизительно или приблизительно 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 4 месяца, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделя, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 недели, 52 недели или 1 год.

[00178] Согласно различным вариантам осуществления вышеуказанных способов согласно настоящему изобретению введение ASBTI приводит к уменьшению, предотвращению, облегчению или устранению одного или более побочных эффектов, связанных с введением ASBTI, субъекту, нуждающемуся в этом. Согласно различным вариантам осуществления частота и/или тяжесть побочных эффектов снижается по сравнению с побочными эффектами, когда ASBTI вводят после приема пищи, одновременно с приемом пищи или в смеси с пищей. Согласно различным вариантам осуществления одним или несколькими побочными эффектами являются диарея, жидкий стул, тошнота, боль в желудочно-кишечном тракте, боль в области живота, спазмы, аноректальный дискомфорт или их комбинация.

[00179] Согласно различным вариантам осуществления вышеуказанных способов согласно настоящему изобретению введение ASBTI приводит к улучшению желудочно-кишечной (GI) переносимости ASBTI. Согласно некоторым вариантам осуществления улучшение приведено по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

[00180] Согласно некоторым вариантам осуществления GI переносимость улучшается на по меньшей мере 10%, или по меньшей мере 15%, или по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 25%, или по меньшей мере 30%, или по меньшей мере 35%, или по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 45%, или по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70% по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

Модуляция дозы

[00181] Согласно различным вариантам осуществления способ предусматривает модуляцию дозы ASBTI, вводимой пациенту. Модуляция предусматривает определение отношения $7\alpha C4:sBA$ для пациента на исходном уровне (например, до введения ASBTI или до модуляции (например, увеличения) дозы ASBTI) и дальнейшее определение отношения $7\alpha C4:sBA$ после введения ASBTI в первой дозе или модуляцию (например, увеличение) дозы ASBTI до второй дозы. Если отношение $7\alpha C4:sBA$ не увеличивается по меньшей мере 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 или 10000-кратно относительно исходного уровня, дозу ASBTI увеличивают до тех пор, пока отношение не увеличится по меньшей мере приблизительно 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 или 10000-кратно относительно исходного уровня. Согласно различным вариантам осуществления дозу ASBTI увеличивают или уменьшают для достижения и поддержания определенного отношения $7\alpha C4:sBA$.

[00182] Согласно различным вариантам осуществления модуляция предусматривает увеличение дозы ASBTI от первого уровня дозы до второго уровня дозы, превышающего первый уровень дозы, если отношение $7\alpha C4:sBA$ первоначально увеличивается по меньшей мере 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 или 10000-кратно относительно исходного уровня, а затем начинает уменьшаться или снижается до менее 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 или 10000-кратно или более выше исходного уровня. Уровень дозы увеличивают до тех пор, пока отношение $7\alpha C4:sBA$ не увеличится до по меньшей мере 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 или 10000-кратно относительно исходного уровня.

[00183] Согласно некоторым вариантам осуществления модуляция предусматривает введение пациенту первой дозы ASBTI. Если отношение $7\alpha C4:sBA$ не увеличивается или не увеличивается по меньшей мере 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 или 10000-кратно относительно исходного уровня, пациенту затем вводят вторую дозу ASBTI, превышающую первую дозу. Вводимую пациенту дозу продолжают увеличивать до тех пор, пока отношение $7\alpha C4:sBA$ не увеличится по меньшей мере 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 или 10000-кратно относительно исходного уровня.

[00184] Согласно различным вариантам осуществления отношение $7\alpha C4:sBA$ измеряют приблизительно ежедневно, раз в две недели, еженедельно, раз в два месяца, ежемесячно, каждые два месяца, каждые три месяца, каждые четыре месяца, каждые пять месяцев, каждые шесть месяцев или ежегодно, и дозу ASBTI модулируют по мере необходимости каждый раз, когда измеряют соотношение.

Фармацевтические композиции

[00185] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей ASBTI (композиция или фармацевтическая композиция). Любая композиция, описанная в настоящем документе, может быть составлена для доставки в подвздошную, прямую и/или толстую кишку. Согласно более конкретным вариантам осуществления композиция составлена для несистемной или местной доставки в прямую и/или толстую кишку. Следует понимать, что в настоящем документе доставка в толстую кишку включает доставку в сигмовидную кишку, поперечную ободочную кишку и/или восходящую ободочную кишку. Согласно еще более конкретным вариантам осуществления композиция составлена для несистемной или местной доставки в прямую кишку и/или толстую кишку и вводится ректально. Согласно другим конкретным вариантам осуществления композиция составлена для несистемной или местной доставки в прямую и/или толстую кишку и вводится перорально.

[00186] Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество любого соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых случаях фармацевтическая композиция содержит ингибитор ASBT (например, любой ASBTI, описанный в настоящем документе).

[00187] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции составляют обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая, например, вспомогательные вещества и добавки, которые облегчают обработку активных соединений с получением препаратов, подходящих для фармацевтического применения. Согласно определенным вариантам

осуществления надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно найти, например, в Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995), Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975, Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Mareel Decker, New York, N.Y., 1980, и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), все ссылки включены в настоящий документ во всей своей полноте для всех целей.

[00188] В контексте настоящего изобретения фармацевтическая композиция относится к смеси соединения, описанного в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергаторы, суспендирующие агенты, загустители и/или вспомогательные вещества. В некоторых случаях фармацевтическая композиция облегчает введение соединения индивидууму или в клетку. Согласно определенным вариантам осуществления способов лечения или применения, представленных в настоящем документе, терапевтически эффективные количества соединений, описанных в настоящем документе, вводят в фармацевтической композиции индивидууму, страдающему заболеванием, нарушением или состоянием, подлежащими лечению. Согласно конкретным вариантам осуществления индивидуумом является человек. Как раскрыто в настоящем документе, соединения, описанные в настоящем документе, используют либо по отдельности, либо в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

[00189] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, вводят индивидууму любым способом, включая один или несколько из множества путей введения, таких как, в качестве неограничивающего примера, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный пути введения.

[00190] Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, в качестве активного ингредиента в форме свободной кислоты или свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в виде N-оксида или в кристаллической или аморфной форме (т.е. полиморфной модификации). В некоторых случаях соединение, описанное в настоящем документе, существует в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений,

представленных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, существует в несольватированной или сольватированной форме, причем сольватированные формы включают любой фармацевтически приемлемый растворитель, например, воду, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются описанными в настоящем документе.

[00191] «Носитель» включает согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и выбирается на основе совместимости с соединениями, описанными в настоящем документе, такими как соединения любой из формул I-VI, и свойств профиля высвобождения желаемой лекарственной формы. Иллюстративные вещества-носители включают, например, связующие, суспендирующие агенты, разрыхлители, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазывающие вещества, смачивающие агенты, разбавители и т.п. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995), Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975, Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Mareel Decker, New York, N.Y., 1980, и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), все ссылки включены в настоящий документ во всей своей полноте для всех целей.

[00192] Более того, согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, составлены в виде лекарственной формы. По существу, согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к лекарственной форме, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, подходящей для введения индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления подходящие лекарственные формы включают, в качестве неограничивающего примера, водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, твердые пероральные лекарственные формы, аэрозоли, составы с контролируемым высвобождением, быстроплавкие составы, шипучие составы, лиофилизированные составы, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с импульсным высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением.

[00193] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей агент, усиливающий секрецию энтероэндокринного

пептида, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель для облегчения симптомов холестаза или холестатического заболевания печени у индивидуума.

[00194] Согласно определенным вариантам осуществления композиция содержит агент, усиливающий секрецию энтероэндокринного пептида, и ингибитор абсорбции. Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор абсорбции представляет собой ингибитор, который ингибирует абсорбцию (или по меньшей мере одного из) специфического агента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида, с которым его комбинируют. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит агент, усиливающий секрецию энтероэндокринного пептида, ингибитор абсорбции и носитель (например, подходящий для перорального введения носитель или подходящий для ректального введения носитель, в зависимости от предполагаемого способа введения). Согласно определенным вариантам осуществления композиция содержит агент, усиливающий секрецию энтероэндокринного пептида, ингибитор абсорбции, носитель и один или более из ингибитора абсорбции холестерина, энтероэндокринного пептида, ингибитора пептидазы, агента, способствующего растеканию, и смачивающего агента.

[00195] Согласно другим вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально для несистемной доставки ASBTI в прямую кишку и/или толстую кишку, включая сигмовидную кишку, поперечную ободочную кишку и/или восходящую ободочную кишку. Согласно конкретным вариантам осуществления композиции, составленные для перорального введения, представляют собой, в качестве неограничивающего примера, лекарственные формы с энтеросолюбильным покрытием или составленные пероральные лекарственные формы, такие как таблетки и/или капсулы.

Ингибиторы абсорбции

[00196] Согласно определенным вариантам осуществления композиция, описанная в настоящем документе как составленная для несистемной доставки ASBTI, дополнительно включает ингибитор абсорбции. В контексте настоящего изобретения ингибитор абсорбции включает агент или группу агентов, которые ингибируют абсорбцию желчной кислоты/соли.

[00197] Подходящие ингибиторы абсорбции желчных кислот (также описанные в настоящем документе как агенты, ингибирующие абсорбцию) могут включать, в качестве неограничивающего примера, анионообменные матрицы, полиамины, полимеры, содержащие четвертичные амины, соли четвертичного аммония, полимеры и сополимеры полиаллиламина, колесевелам, гидрохлорид колесевелама, CholestaGel (полимер N,N,N-триметил-6-(2-пропениламино)-1-гексанамина хлорида с (хлорметил)оксираном, 2-

пропен-1-амином и гидрохлоридом N-2-пропенил-1-деканамина), циклодекстрины, хитозан, производные хитозана, углеводы, связывающие желчные кислоты, липиды, связывающие желчные кислоты, белки и белковые вещества, связывающие желчные кислоты, а также антитела и альбумины, связывающие желчные кислоты. Подходящие циклодекстрины включают те, которые связывают желчные кислоты/соли, такие как, в качестве неограничивающего примера, β -циклодекстрин и гидроксипропил- β -циклодекстрин. Подходящие белки включают те, которые связывают желчные кислоты/соли, такие как, в качестве неограничивающего примера, бычий сывороточный альбумин, яичный альбумин, казеин, α -кислотный гликопротеин, желатин, соевые белки, белки арахиса, белки миндаля и растительная белки пшеницы.

[00198] Согласно определенным вариантам осуществления ингибитором абсорбции является холестирамин. Согласно конкретным вариантам осуществления холестирамин объединяется с желчной кислотой. Холестирамин, ионообменная смола, представляет собой полимер стирола, содержащий четвертичные аммониевые группы, сшитые дивинилбензолом. Согласно другим вариантам осуществления ингибитором абсорбции является колестипол. Согласно конкретным вариантам осуществления колестипол объединяется с желчной кислотой. Колестипол, ионообменная смола, представляет собой сополимер диэтилентриамина и 1-хлор-2,3-эпоксипропана.

[00199] Согласно определенным вариантам осуществления композиций и способов, описанных в настоящем документе, ASBTI связан с ингибитором абсорбции, тогда как согласно другим вариантам осуществления ASBTI и ингибитор абсорбции представляют собой отдельные молекулярные соединения.

Ингибиторы абсорбции холестерина

[00200] Согласно определенным вариантам осуществления композиция, описанная в настоящем документе, необязательно включает по меньшей мере один ингибитор абсорбции холестерина. Подходящие ингибиторы абсорбции холестерина включают, в качестве неограничивающего примера, эзетимиб (SCH 58235), аналоги эзетимиба, ингибиторы АСТ, стигмастанилфосфорилхолин, аналоги стигмастанилфосфорилхолина, β -лактамы ингибиторы абсорбции холестерина, сульфатные полисахариды, неомицин, растительные спонины, растительные стеролы, фитостаноловый препарат FM-VP4, ситостанол, β -ситостерин, ингибиторы ацил-КоА:холестерин-О-ацилтрансферазы (АСАТ), авасимиб, имплитапид, стероидные гликозиды и тому подобное. Подходящие аналоги эзетимиба включают, в качестве неограничивающего примера, SCH 48461, SCH 58053 и т.п. Подходящие ингибиторы АСТ

включают, в качестве неограничивающего примера, анилиды триметоксигирных кислот, такие как С1-976, 3-[децилдиметилсилил]-N-[2-(4-метилфенил)-1-фенилэтил]пропанамид, мелинамид и тому подобное. β -лактамы ингибиторы абсорбции холестерина включают, в качестве неограничивающего примера, β R-4S)-1,4-бис-(4-метоксифенил)-3- β -фенилпропил)-2-азетидинон и тому подобное.

Ингибиторы пептидазы

[00201] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, необязательно включают по меньшей мере один ингибитор пептидазы. Такие ингибиторы пептидазы включают без ограничения ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), ингибиторы нейтральной эндопептидазы и ингибиторы конвертирующего фермента. Подходящие ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) включают, в качестве неограничивающего примера, вилдаглиптин, 2.S)-1-{2-[β -гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил, ситаглиптин, β R)-3-амино-1-[9-(трифторметил)-1,4,7,8-тетразабицикло[4.3.0]нона-6,8-диен-4-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он, саксаглиптин и (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-амино-2- β -гидрокси-1-адамантил)ацетил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил. Такие ингибиторы нейтральной эндопептидазы включают без ограничения кандоксатрилат и экадотрил.

Агенты, способствующие растеканию/смачивающие агенты

[00202] Согласно определенным вариантам осуществления композиция, описанная в настоящем документе, необязательно содержит агент, способствующий растеканию. Согласно некоторым вариантам осуществления агент, способствующий растеканию, применяют для улучшения распространения композиции в толстой и/или прямой кишке. Подходящие агенты, способствующие растеканию, включают, в качестве неограничивающего примера, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, коллоидный диоксид кремния, пропиленгликоль, циклодекстрины, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, полиоксиэтилированные глицериды, поликарбофил, ди-н-октиловые простые эфиры, Cetiol™ОЕ, простые эфиры полиалкиленгликоля и жирных спиртов, Aethoxal™В), 2-этилгексилпальмитат, Segesoft™С 24) и изопропиловые сложные эфиры жирных кислот.

[00203] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, необязательно содержат смачивающий агент. Согласно некоторым вариантам осуществления смачивающий агент применяют для улучшения смачиваемости композиции в толстой и прямой кишке. Подходящие смачивающие агенты включают, в

качестве неограничивающего примера, поверхностно-активные вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активные вещества выбраны, в качестве неограничивающего примера, из полисорбата (например, 20 или 80), стеарилгетаноата, сложных эфиров каприловых/каприновых жирных кислот и насыщенных жирных спиртов с длиной цепи C₁₂-C₁₈, изостеарилдиглицеринизостеариновой кислоты, додецилсульфата натрия, изопропилмиристата, изопропилпальмитата и смеси изопропилмиристата/изопропилстеарата/изопропилпальмитата.

Витамины

[00204] Согласно некоторым вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению дополнительно предусматривают введение одного или нескольких витаминов.

[00205] Согласно некоторым вариантам осуществления витамин представляет собой витамин А, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, В₇, В₉, В₁₂, С, D, Е, К, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, ниацин, рибофлавин, тиамин, ретинол, бета-каротин, пиридоксин, аскорбиновую кислоту, холекальциферол, цианокобаламин, токоферолы, филлохинон, менахинон.

[00206] Согласно некоторым вариантам осуществления витамин представляет собой жирорастворимый витамин, такой как витамин А, D, Е, К, ретинол, бета-каротин, холекальциферол, токоферолы, филлохинон. Согласно предпочтительному варианту осуществления жирорастворимый витамин представляет собой токоферол-полиэтиленгликольсукцинат (TPGS).

Секвестранты желчных кислот/связующие

[00207] Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой фермент-зависимый секвестрант желчных кислот. Согласно определенным вариантам осуществления фермент представляет собой бактериальный фермент. Согласно некоторым вариантам осуществления фермент представляет собой бактериальный фермент, обнаруживаемый в высокой концентрации в толстой или прямой кишке человека по сравнению с концентрацией, обнаруживаемой в тонком кишечнике. Примеры систем, активируемых микрофлорой, включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан, и/или азогидрогели, и/или гликозидные конъюгаты (например, конъюгаты D-галактозида, β-D-ксилопиранозида или т.п.) активного агента. Примеры ферментов желудочно-кишечной микрофлоры включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β-D-глюкозидаза, α-L-

арабинофуранозидаза, β -D-ксилопиранозидаза или тому подобные.

[00208] Согласно определенным вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой зависящий от времени секвестрант желчных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или разрушается после 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 секунд секвестрации. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или разрушается через приблизительно 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или 55 секунд секвестрации. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или разрушается через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 минут секвестрации. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или разрушается приблизительно через 15, 20, 25, 30, 35, 45, 50 или 55 минут секвестрации. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или разрушается приблизительно через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часа секвестрации. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту или разрушается через 1, 2 или 3 дня секвестрации.

[00209] Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот имеет низкую аффинность в отношении желчной кислоты. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении первичной желчной кислоте и низкую аффинность в отношении вторичной желчной кислоте.

[00210] Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой рН-зависимый секвестрант желчных кислот. Согласно определенным вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при значении рН 6 или ниже и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при значении рН выше 6. Согласно определенным вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при значении рН 6,5 или ниже и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при значении рН выше 6,5. Согласно определенным вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при значении рН 7 или ниже и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при значении рН выше 7. Согласно определенным вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот

зависимый секвестрант желчных кислот разрушается при рН выше 7,6. Согласно некоторым вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот разрушается при рН выше 7,7. Согласно некоторым вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот разрушается при рН выше 7,8. Согласно некоторым вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот разрушается при рН выше 7,9.

[00211] Согласно определенным вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой лигнин или модифицированный лигнин. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой поликатионный полимер или сополимер. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой полимер или сополимер, содержащий один или несколько остатков N-алкенил-N-алкиламина, один или несколько остатков N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкилазания, один или несколько остатков N,N,N-триалкил-N-алкенилазания, один или несколько остатков алкениламина или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления связующим желчных кислот является холестирамин и различные композиции, включающие холестирамин, которые описаны, например, в патентах США № 3383281, 3308020, 3769399, 3846541, 3974272, 4172120, 4252790, 4340585, 4814354, 4874744, 4895723, 5695749 и 6066336, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Согласно некоторым вариантам осуществления связующее желчных кислот представляет собой холестипол или холезевелам.

Пути введения, лекарственные формы и схемы дозирования

[00212] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, и композиции, вводимые способами, описанными в настоящем документе, составлены для ингибирования обратного захвата желчных кислот или снижения уровней желчных кислот в сыворотке или печени. Согласно определенным вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, составлены для ректального или перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления такие составы вводят ректально или перорально, соответственно. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, комбинируют с устройством для местной доставки композиций в прямую кишку и/или толстую кишку (сигмовидную кишку, поперечную ободочную кишку или восходящую ободочную кишку). Согласно определенным вариантам осуществления для ректального введения композиция,

описанная в настоящем документе, составлена в виде клизм, ректальных гелей, ректальных пен, ректальных аэрозолей, суппозиториев, желеобразных суппозиториев или удерживающих клизм. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, предназначены для перорального введения и энтеральной доставки в толстую кишку.

[00213] Согласно определенным вариантам осуществления композиции или способы, описанные в настоящем документе, не являются системными. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной, толстой и/или прямой кишки, а не системно (например, значительная часть агента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида, не всасывается системно). Согласно некоторым вариантам осуществления пероральные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной, толстой и/или прямой кишки, а не системно (например, значительная часть агента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида, не всасывается системно). Согласно некоторым вариантам осуществления ректальные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной, толстой и/или прямой кишки, а не системно (например, значительная часть агента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида, не всасывается системно). Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 90% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 80% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 70% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 60% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 50% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 40% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 30% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 25% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в

настоящем документе, доставляют менее 20% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 15% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 10% мас./мас. ASBTI системно. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, доставляют менее 5% мас./мас. ASBTI системно. Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание определяют любым подходящим способом, включая общее количество циркулирующего вещества, количество, выведенное после введения, и т.п.

[00214] Согласно определенным вариантам осуществления композиции и/или составы, описанные в настоящем документе, вводят по меньшей мере один раз в день. Согласно определенным вариантам осуществления составы, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере два раза в день, тогда как согласно другим вариантам осуществления составы, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере три раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления составы, содержащие ASBTI, вводят до пяти раз в день. Следует понимать, что согласно некоторым вариантам осуществления схему дозирования композиции, содержащей описанный в настоящем документе ASBTI, определяют с учетом различных факторов, таких как возраст, пол и диета пациента.

[00215] Концентрация ASBTI, вводимая в составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 1 мМ до приблизительно 1 М. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимая в составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 1 мМ до приблизительно 750 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимая в составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 1 мМ до приблизительно 500 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимая в составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 5 мМ до приблизительно 500 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимая в составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 10 мМ до приблизительно 500 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация, вводимая в составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 25 мМ до приблизительно 500 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимая в составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 50 мМ до

приблизительно 500 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимая в составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 100 мМ до приблизительно 500 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимая в составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 200 мМ до приблизительно 500 мМ.

[00216] Согласно определенным вариантам осуществления путем нацеливания на дистальный отдел желудочно-кишечного тракта (например, дистальный отдел подвздошной, толстой и/или прямой кишки), композиции и способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают эффективность (например, в снижении роста микробов и/или облегчении симптомов холестаза или холестатического заболевания печени) с пониженной дозой агента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида (например, по сравнению с пероральной дозой, которая не нацелена на дистальный отдел желудочно-кишечного тракта).

Пероральное введение для доставки в толстую кишку

[00217] Согласно определенным аспектам композицию или состав, содержащие одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, вводят перорально для местной доставки ASBTI или соединения, описанного в настоящем документе, в толстую и/или прямую кишку. Стандартные дозированные формы таких композиций включают пилюлю, таблетку или капсулы, составленные для энтеральной доставки в толстую кишку. Согласно определенным вариантам осуществления такие пилюли, таблетки или капсулы содержат описанные в настоящем документе композиции, захваченные или заключенные в микросферы. Согласно некоторым вариантам осуществления микросферы включают, в качестве неограничивающего примера, хитозановые микроядра, капсулы НРМС и микросферы ацетобутират целлюлозы (СAB). Согласно определенным вариантам осуществления пероральные лекарственные формы получают с использованием обычных способов, известных специалистам в области фармацевтических составов. Например, согласно определенным вариантам осуществления таблетки получают с использованием стандартных процедур и оборудования для обработки таблеток. Иллюстративным способом изготовления таблеток является прямое прессование порошкообразной, кристаллической или гранулированной композиции, содержащей активный агент (агенты) отдельно или в сочетании с одним или несколькими носителями, добавками и т.п. Согласно альтернативным вариантам осуществления таблетки получают с использованием способов влажной грануляции или сухой грануляции. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки формуют, а не прессуют, с использованием влажного или

податливого иным образом материала.

[00218] Согласно определенным вариантам осуществления таблетки, приготовленные для перорального введения, содержат различные вспомогательные вещества, включая, в качестве неограничивающего примера, связующие вещества, разбавители, смазывающие вещества, разрыхлители, наполнители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, консерванты, красители, ароматизаторы и тому подобное. Согласно некоторым вариантам осуществления связующие применяют для придания таблетке когезионных качеств, гарантируя, что таблетка останется неповрежденной после сжатия. Подходящие связующие материалы включают, в качестве неограничивающего примера, крахмал (включая кукурузный крахмал и прежелатинизированный крахмал), желатин, сахара (включая сахарозу, глюкозу, декстрозу и лактозу), полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, воски, а также природные и синтетические камеди, например, акации альгинат натрия, поливинилпирролидон, целлюлозные полимеры (включая гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и т.п.), Veegum и их комбинации. Согласно определенным вариантам осуществления разбавители применяют для увеличения объема таблетки так, чтобы получить таблетку практического размера. Подходящие разбавители включают, в качестве неограничивающего примера, дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал, порошкообразный сахар и их комбинации. Согласно определенным вариантам осуществления смазывающие вещества применяют для облегчения производства таблеток, примеры подходящих смазывающих веществ включают, в качестве неограничивающего примера, растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло теобромы, глицерин, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту и их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления разрыхлители применяют для облегчения распада таблетки и включают, в качестве неограничивающего примера, крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, камеди, сшитые полимеры и их комбинации. Наполнители включают, в качестве неограничивающего примера, такие вещества, как диоксид кремния, диоксид титана, оксид алюминия, тальк, каолин, порошкообразная целлюлоза и микрокристаллическая целлюлоза, а также растворимые вещества, такие как маннит, мочевины, сахароза, лактоза, декстроза, натрия хлорид и сорбит. Согласно некоторым вариантам осуществления стабилизаторы применяют для ингибирования или замедления реакций разрушения лекарственного средства, которые включают, например, окислительные реакции. Согласно определенным вариантам осуществления поверхностно-

активные вещества представляют собой анионные, катионные, амфотерные или неионные поверхностно-активные вещества.

[00219] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, вводят перорально в сочетании с носителем, подходящим для доставки в дистальный отдел желудочно-кишечного тракта (например, дистальный отдел подвздошной, толстой и/или прямой кишки).

[00220] Согласно определенным вариантам осуществления композиция, описанная в настоящем документе, содержит ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, в сочетании с матрицей (например, матрицей, содержащей гипермеллозу), которая обеспечивает контролируемое высвобождение активного агента в дистальном отделе подвздошной кишки и/или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит полимер, чувствительный к значению pH, (например, матрица MMX™ от Cosmo Pharmaceuticals) и обеспечивающий контролируемое высвобождение активного агента в дистальном отделе подвздошной кишки. Примеры таких чувствительных к значению pH полимеров, подходящих для контролируемого высвобождения, включают без ограничения полиакриловые полимеры (например, анионные полимеры метакриловой кислоты и/или сложные эфиры метакриловой кислоты, например, полимеры Carborol®), которые содержат кислотные группы (например, -COOH, -SO₃H) и набухают при основном значении pH кишечника (например, значении pH от приблизительно 7 до приблизительно 8). Согласно некоторым вариантам осуществления композиция, подходящая для контролируемого высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки, содержит активный агент в виде микрочастиц (например, микронизированный активный агент). Согласно некоторым вариантам осуществления неферментативно разлагаемое ядро из поли(dl-лактид-со-гликолида) (PLGA) подходит для доставки агента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида, в дистальный отдел подвздошной кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма, содержащая агент, усиливающий секрецию энтероэндокринного пептида, покрыта энтеросолюбильным полимером (например, Eudragit® S-100, ацетатфталат целлюлозы, фталат поливинилацетата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложные эфиры метакриловой кислоты или тому подобное) для сайт-специфической доставки в дистальный отдел подвздошной и/или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления бактериально активируемые системы являются подходящими для нацеленной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. Примеры систем, активируемых микрофлорой, включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан, и/или азогидрогели, и/или гликозидные конъюгаты

(например, конъюгаты D-галактозида, β -D-ксилопиранозида или т.п.) активного агента. Примеры ферментов желудочно-кишечной микрофлоры включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β -D-глюкозидаза, α -L-арабинофуранозидаза, β -D-ксилопиранозидаза или тому подобные.

[00221] Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, необязательно включает дополнительное терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее, наполнитель, суспендирующий агент, ароматизатор, подсластитель, разрыхлитель, диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, смазывающий агент, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажняющий агент, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий агент, пеногаситель, антиоксидант, консервант или одна или несколько их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000), пленочное покрытие образуется вокруг состава соединения формулы I. Согласно одному варианту осуществления соединение, описанное в настоящем документе, находится в форме частицы, и некоторые или все частицы соединения имеют покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления некоторые или все частицы соединения, описанного в настоящем документе, микроинкапсулированы. Согласно некоторым вариантам осуществления частицы соединения, описанного в настоящем документе, не микроинкапсулированы и не имеют покрытия.

[00222] Согласно другим вариантам осуществления таблетка или капсула, содержащая ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, покрыта пленочной оболочкой для доставки в целевые участки желудочно-кишечного тракта. Примеры энтеросолюбильных пленочных покрытий включают без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, полиэтиленгликоль 3350, 4500, 8000, метилцеллюлозу, псевдоэтилцеллюлозу, амилопектин и тому подобное.

Педиатрические лекарственные формы и композиции

[00223] Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к педиатрической лекарственной форме или композиции, содержащим терапевтически эффективное количество любого соединения, описанного в настоящем документе. В определенных случаях фармацевтическая композиция содержит ингибитор ASBT (например, любой ASBTI, описанный в настоящем документе).

[00224] Согласно определенным вариантам осуществления подходящие лекарственные формы для педиатрического лекарственного состава или композиции включают, в качестве неограничивающего примера, водные или неводные дисперсии для перорального применения, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, растворы, препараты с контролируемым высвобождением, быстроплавкие составы, шипучие составы, лиофилизированные составы, жевательные таблетки, жевательные конфеты, перорально распадающиеся таблетки, порошки для разведения в виде суспензии или раствора, шипучие порошки или гранулы для перорального применения, драже, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с импульсным высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, для которой педиатрическая лекарственная форма выбрана из раствора, сиропа, суспензии, эликсира, порошка для разведения в виде суспензии или раствора, диспергируемых/шипучих таблеток, жевательных таблеток, жевательных конфет, леденцов, замороженных жидкостей, пастилок, тонких полосок для перорального применения, таблеток для перорального распада, полосок для перорального распада, саше и шипучих порошков или гранул для перорального применения.

[00225] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой по меньшей мере одно вспомогательное вещество представляет собой ароматизатор или подсластитель. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к покрытию. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к технологии маскировки вкуса, выбранной из покрытия частиц лекарственного средства нейтральным по вкусу полимером путем распылительной сушки, влажной грануляции, псевдооживленного слоя и микрокапсулирования, покрытия расплавленными восками смеси расплавленных восков и других фармацевтических добавок, захвата частиц лекарственного средства путем комплексообразования, флокуляции или коагуляции водной полимерной дисперсии, адсорбции частиц лекарственного средства на смолах и неорганических носителях и твердой дисперсии, в которой лекарственное средство и одно или несколько соединений с нейтральным вкусом плавятся и охлаждаются или совместно осаждаются путем испарения растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к составу с отложенным или замедленным высвобождением, содержащему частицы или гранулы лекарственного средства в полимере или матрице, контролирующей скорость.

[00226] Подходящие подсластители включают сахарозу, глюкозу, фруктозу или интенсивные подсластители, т.е. агенты с более высокой подслащивающей способностью по сравнению с сахарозой (например, по меньшей мере в 10 раз слаще сахарозы). Подходящие интенсивные подсластители включают аспартам, сахарин, сахарин натрия или калия или кальция, ацесульфам калия, сукралозу, алитам, ксилит, цикламат, неомат, неогесперидин дигидрохалкон или их смеси, тауматин, палатинит, стевиозид, ребаудиозид, Magnasweet®. Общая концентрация подсластителей может варьироваться эффективно от нуля до приблизительно 300 мг/мл в расчете на жидкую композицию после восстановления.

[00227] Для того, чтобы повысить вкусовые качества жидкой композиции после восстановления водной средой, к композиции можно добавить один или несколько вкусовых агентов, чтобы замаскировать вкус ингибитора ASBT. Агент, маскирующий вкус, может представлять собой подсластитель, ароматизатор или их комбинацию. Маскирующие вкус агенты обычно составляют до приблизительно 0,1 мас.% или 5 мас.% от всей фармацевтической композиции. Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения композиция содержит как подсластитель (подсластители), так и ароматизатор (ароматизаторы).

[00228] Ароматизатор согласно настоящему изобретению представляет собой вещество, способное усиливать вкус или аромат композиции. Подходящие природные или синтетические ароматизаторы можно выбрать из стандартных справочников, например из Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3rd edition (1995). Неограничивающие примеры ароматизаторов и/или подсластителей, полезных в составах, описанных в настоящем документе, включают, например, сироп акации, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварские сливки, ягоды, черную смородину, ириску, цитрат кальция, камфору, карамель, вишню, вишневый крем, шоколад, корицу, жевательную резинку, цитрусовые, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сладкую вату, какао, колу, холодную вишню, прохладный цитрусовый, цикламат, циламат, декстрозу, эвкалипт, эвгенол, фруктозу, фруктовый пунш, имбирь, глицирретинат, сироп солодки (солодки), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, глирризинат моноаммония (MagnaSweet®), мальтол, маннит, клен, зефир, ментол, мятный крем, ягодную смесь, неогесперидин DC, неотам, апельсин, грушу, персик, мяту, мятный крем, порошок Prosweet®, малину, корневое пиво, ром, сахарин, сафрол, сорбит, мяту колосистую, мятный крем, клубнику, клубничный крем, стевию, сукралозу, сахарозу, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калия, маннит, талин, силитол, сукралозу, сорбит, швейцарские сливки, тагатозу, мандарин, тауматин, тутти-фрукти, ваниль, грецкий орех, арбуз, дикую вишню, грушанку, ксилит или любую комбинацию этих ароматизаторов, например, анис-

ментол, вишня-анис, корица-апельсин, вишня-корица, шоколад-мята, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-сливки, ваниль-мята и их смеси. Ароматизаторы можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или более. Согласно некоторым вариантам осуществления водная жидкая дисперсия содержит подсластитель или ароматизатор в концентрации в интервале от приблизительно 0,001% до приблизительно 5,0% от объема водной дисперсии. Согласно одному варианту осуществления водная жидкая дисперсия содержит подсластитель или ароматизатор в концентрации в интервале от приблизительно 0,001% до приблизительно 1,0% от объема водной дисперсии. Согласно другому варианту осуществления водная жидкая дисперсия содержит подсластитель или ароматизатор в концентрации в интервале от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,5% от объема водной дисперсии. Согласно другому варианту осуществления водная жидкая дисперсия содержит подсластитель или ароматизатор в концентрации в интервале от приблизительно 0,01% до приблизительно 1,0% от объема водной дисперсии. Согласно другому варианту осуществления водная жидкая дисперсия содержит подсластитель или ароматизатор в концентрации в интервале от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,5% от объема водной дисперсии.

[00229] Согласно определенным вариантам осуществления педиатрическая фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, включает одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, в качестве активного ингредиента в форме свободной кислоты или свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, описанные в настоящем документе, применяют в виде N-оксида или в кристаллической или аморфной форме (т.е. полиморфной модификации). В некоторых случаях соединение, описанное в настоящем документе, существует в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, существует в несольватированной или сольватированной форме, причем сольватированные формы включают любой фармацевтически приемлемый растворитель, например, воду, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются описанными в настоящем документе.

[00230] «Носитель» для педиатрических фармацевтических композиций включает согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и выбирается на основе совместимости с соединениями, описанными в настоящем документе, такими как соединения любой из формул I-VI, и свойств профиля высвобождения желаемой лекарственной формы. Иллюстративные

вещества-носители включают, например, связующие, суспендирующие агенты, разрыхлители, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазывающие агенты, смачивающие агенты, разбавители и т.п. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995), Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975, Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980, и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), все ссылки включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[00231] Более того, согласно определенным вариантам осуществления педиатрические фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, составлены в виде лекарственной формы. По существу, согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к лекарственной форме, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, подходящей для введения индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления подходящие лекарственные формы включают, в качестве неограничивающего примера, водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, твердые пероральные лекарственные формы, аэрозоли, составы с контролируемым высвобождением, быстроплавкие составы, шипучие составы, лиофилизированные составы, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с импульсным высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением.

[00232] Согласно определенным аспектам педиатрическую композицию или состав, содержащий одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, вводят перорально для местной доставки ASBTI или соединения, описанного в настоящем документе, в толстую и/или прямую кишку. Стандартные дозированные формы таких композиций включают пилюлю, таблетку или капсулы, приготовленные для энтеральной доставки в толстую кишку.

[00233] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, вводят перорально в сочетании с носителем, подходящим для доставки в дистальный отдел желудочно-кишечного тракта (например, дистальный отдел подвздошной, толстой и/или прямой кишки).

[00234] Согласно определенным вариантам осуществления педиатрическая композиция, описанная в настоящем документе, содержит ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, в сочетании с матрицей (например, матрицей,

содержащей гипермеллозу), которая обеспечивает контролируемое высвобождение активного агента в дистальном отделе подвздошной кишки и/или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит полимер, чувствительный к значению pH, (например, матрица MMX™ от Cosmo Pharmaceuticals) и обеспечивающий контролируемое высвобождение активного агента в дистальном отделе подвздошной кишки. Примеры таких чувствительных к значению pH полимеров, подходящих для контролируемого высвобождения, включают без ограничения полиакриловые полимеры (например, анионные полимеры метакриловой кислоты и/или сложные эфиры метакриловой кислоты, например, полимеры Carbopol®), которые содержат кислотные группы (например, -COOH, -SO₃H) и набухают при основном значении pH кишечника (например, значении pH от приблизительно 7 до приблизительно 8). Согласно некоторым вариантам осуществления композиция, подходящая для контролируемого высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки, содержит активный агент в виде микрочастиц (например, микронизированный активный агент). Согласно некоторым вариантам осуществления неферментативно разлагаемое ядро из поли(dl-лактид-со-гликолида) (PLGA) подходит для доставки агента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида, в дистальный отдел подвздошной кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма, содержащая агент, усиливающий секрецию энтероэндокринного пептида, покрыта энтеросолюбильным полимером (например, Eudragit® S-100, ацетатфталат целлюлозы, фталат поливинилацетата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложные эфиры метакриловой кислоты или тому подобное) для сайт-специфической доставки в дистальный отдел подвздошной и/или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления бактериально активируемые системы являются подходящими для нацеленной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки. Примеры систем, активируемых микрофлорой, включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан, и/или азогидрогели, и/или гликозидные конъюгаты (например, конъюгаты D-галактозида, β-D-ксилопиранозида или т.п.) активного агента. Примеры ферментов желудочно-кишечной микрофлоры включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β-D-глюкозидаза, α-L-арабинофуранозидаза, β-D-ксилопиранозидаза или тому подобные.

[00235] Педиатрическая фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, необязательно включает дополнительное терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее, наполнитель, суспендирующий

агент, ароматизатор, подсластитель, разрыхлитель, диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, смазывающий агент, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажняющий агент, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий агент, пеногаситель, антиоксидант, консервант или одна или несколько их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000), пленочное покрытие образуется вокруг состава соединения формулы I. Согласно одному варианту осуществления соединение, описанное в настоящем документе, находится в форме частицы, и некоторые или все частицы соединения имеют покрытие. Согласно определенным вариантам осуществления некоторые или все частицы соединения, описанного в настоящем документе, микроинкапсулированы. Согласно некоторым вариантам осуществления частицы соединения, описанного в настоящем документе, не микроинкапсулированы и не имеют покрытия.

Жидкие лекарственные формы

[00236] Фармацевтические жидкие лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами, хорошо известными в области фармацевтики.

[00237] Раствор относится к жидкому фармацевтическому составу, в котором активный ингредиент растворен в жидкости. Фармацевтические растворы согласно настоящему изобретению включают сиропы и эликсиры. Суспензия относится к жидкому фармацевтическому составу, в котором активный ингредиент находится в осадке в жидкости.

[00238] В жидкой лекарственной форме желательно определенное значение pH и/или его поддержание в определенном диапазоне значений pH. Для контроля значения pH можно использовать подходящую буферную систему. Кроме того, буферная система должна иметь достаточную емкость для поддержания желаемого диапазона значений pH. Примеры буферной системы, полезной согласно настоящему изобретению, включают без ограничения цитратные буферы, фосфатные буферы или любой другой подходящий буфер, известный в данной области техники. Предпочтительно буферная система включает цитрат натрия, цитрат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, дигидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия и т.д. Концентрация буферной системы в конечной суспензии варьируется в зависимости от таких факторов, как сила буферной системы и диапазоны pH/pH, необходимые для жидкой лекарственной формы. Согласно одному варианту

осуществления концентрация находится в диапазоне от 0,005 до 0,5% мас./об. в конечной жидкой лекарственной форме.

[00239] Фармацевтическая композиция, содержащая жидкую лекарственную форму согласно настоящему изобретению, также может включать суспендирующий/стабилизирующий агент для предотвращения осаждения активного вещества. Со временем осаждение может привести к слеживанию активного вещества на внутренних стенках упаковки продукта, что приведет к трудностям с повторным диспергированием и точным дозированием. Подходящие стабилизирующие агенты включают без ограничения стабилизаторы на основе полисахаридов, такие как ксантановая, гуаровая и трагакантовая камеди, а также производные целлюлозы НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза), метилцеллюлоза и Avicel RC-591 (микрористаллическая целлюлоза/натрийкарбоксиметилцеллюлоза). Согласно другому варианту осуществления поливинилпирролидон (PVP) также можно применять в качестве стабилизирующего агента.

[00240] В дополнение к вышеупомянутым компонентам форма пероральной суспензии ASBTI может также необязательно содержать другие вспомогательные вещества, обычно встречающиеся в фармацевтических композициях, такие как альтернативные растворители, агенты, маскирующие вкус, антиоксиданты, наполнители, подкислители, ингибиторы ферментов и другие компоненты, как описано в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al., Eds., 4th Edition, Pharmaceutical Press (2003), который включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[00241] Добавление альтернативного растворителя может помочь повысить растворимость активного ингредиента в жидкой лекарственной форме и, следовательно, абсорбцию и биодоступность внутри организма субъекта. Предпочтительно альтернативные растворители включают метанол, этанол или пропиленгликоль и т.п.

[00242] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу получения жидкой лекарственной формы. Способ предусматривает стадии смешивания ASBTI или его фармацевтически приемлемых солей с компонентами, включая глицерин или сироп или их смесь, консервант, буферную систему и суспендирующий/стабилизирующий агент и т.д., в жидкой среде. В общем, жидкую лекарственную форму готовят путем равномерного и тщательного смешивания этих различных компонентов в жидкой среде. Например, такие компоненты, как глицерин или сироп или их смесь, консервант, буферная система, суспендирующий/стабилизирующий агент и т.д., можно растворить в воде с образованием водного раствора, затем можно диспергировать активный ингредиент в водном растворе с образованием суспензии.

Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI может быть в количестве в диапазоне от приблизительно 5% до приблизительно 40% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI может быть в количестве в диапазоне от приблизительно 5% до приблизительно 30% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI может быть в количестве в диапазоне от приблизительно 5% до приблизительно 20% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI может быть в количестве в диапазоне от приблизительно 5% до приблизительно 10% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI может быть в количестве в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 50% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI может быть в количестве в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 40% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI может быть в количестве в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 30% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI может быть в количестве в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 20% от общего объема. Согласно одному варианту осуществления полученная жидкая лекарственная форма сможет иметь объем жидкости от 0. мл до 30 мл, предпочтительно от 0,1 мл до 20 мл, и активный ингредиент может быть в количестве в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/мл до приблизительно 16 мг/мл, или от приблизительно 0,025 мг/мл до приблизительно 8 мг/мл, или от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 4 мг/мл, или приблизительно 0,25 мг/мл, или приблизительно 0,5 мг/мл, или приблизительно 1 мг/мл, или приблизительно 2 мг/мл, или приблизительно 4 мг/мл, или приблизительно 5 мг/мл, или приблизительно 8 мг/мл, или приблизительно 9 мг/мл, или приблизительно 10 мг/мл, или приблизительно 12 мг/мл, или приблизительно 14 мг/мл, или приблизительно 16 мг/мл.

Секвестрант желчных кислот

[00244] Согласно определенным вариантам осуществления пероральный состав для применения в любом способе, описанном в настоящем документе, представляет собой, например, ASBTI в сочетании с лабильным секвестрантом желчных кислот. Лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой секвестрант желчных кислот с лабильной аффинностью в отношении желчных кислот. Согласно определенным вариантам осуществления секвестрант желчных кислот, описанный в настоящем документе, представляет собой агент, который захватывает (например, абсорбирует или загружается) желчную кислоту и/или ее соли.

[00245] Согласно конкретным вариантам осуществления лабильный секвестрант

желчных кислот представляет собой агент, который захватывает (например, абсорбирует или загружается) желчную кислоту и/или ее соли и высвобождает по меньшей мере часть абсорбированной или загруженной желчной кислоты и/или ее соли в дистальном отделе желудочно-кишечного тракта (например, ободочной кишке, восходящей ободочной кишке, сигмовидной кишке, дистальном отделе толстой кишки, прямой кишке или любой их комбинации). Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой фермент-зависимый секвестрант желчных кислот. Согласно конкретным вариантам осуществления фермент представляет собой бактериальный фермент. Согласно некоторым вариантам осуществления фермент представляет собой бактериальный фермент, обнаруживаемый в высокой концентрации в толстой или прямой кишке человека по сравнению с концентрацией, обнаруживаемой в тонком кишечнике. Примеры систем, активируемых микрофлорой, включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан, и/или азогидрогели, и/или гликозидные конъюгаты (например, конъюгаты D-галактозида, β -D-ксилопиранозида или т.п.) активного агента. Примеры ферментов желудочно-кишечной микрофлоры включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β -D-глюкозидаза, α -L-арабинофуранозидаза, β -D-ксилопиранозидаза или тому подобные. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой секвестрант желчных кислот, зависящий от времени (т.е. захват желчной кислоты и/или ее соли и через некоторое время высвобождение по меньшей мере часть желчной кислоты и/или ее соли). Согласно некоторым вариантам осуществления зависимый от времени секвестрант желчных кислот представляет собой агент, который со временем разрушается в водной среде. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот, описанный в настоящем документе, представляет собой секвестрант желчных кислот, который имеет низкую аффинность в отношении желчной кислоты и/или ее солей, тем самым позволяя секвестранту желчных кислот продолжать захватывать желчную кислоту и/или ее соли в окружающей среде, где желчные кислоты и/или их соли присутствуют в высокой концентрации, и высвобождать их в окружающую среду, где желчные кислоты и/или их соли присутствуют в более низкой относительной концентрации. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчной кислоты имеет высокую аффинность в отношении первичной желчной кислоты и низкую аффинность в отношении вторичной желчной кислоты, что позволяет секвестранту желчной кислоты захватывать первичную желчную кислоту или ее соль и впоследствии высвобождать вторичную желчную кислоту или ее соль, поскольку первичная желчная кислота или ее соль преобразуются (например, метаболизируются) во вторичную желчную

кислоту или ее соль. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой рН-зависимый секвестрант желчных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот имеет высокую аффинность в отношении желчной кислоты при значении рН 6 или ниже и низкую аффинность в отношении желчной кислоты при значении рН выше 6. Согласно определенным вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот разрушается при рН выше 6.

[00246] Согласно некоторым вариантам осуществления лабильные секвестранты желчных кислот, описанные в настоящем документе, включают любое соединение, например, макроструктурное соединение, которое может захватывать желчные кислоты/соли и/или их соли посредством любого подходящего механизма. Например, согласно некоторым вариантам осуществления секвестранты желчных кислот захватывают желчные кислоты/соли и/или их соли посредством ионных взаимодействий, полярных взаимодействий, статических взаимодействий, гидрофобных взаимодействий, липофильных взаимодействий, гидрофильных взаимодействий, стерических взаимодействий и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления макроструктурированные соединения захватывают желчные кислоты/соли и/или секвестранты путем захвата желчных кислот/солей и/или их солей в карманах макроструктурированных соединений и необязательно других взаимодействий, таких как описанные выше. Согласно некоторым вариантам осуществления секвестранты желчных кислот (например, лабильные секвестранты желчных кислот) включают, в качестве неограничивающего примера, лигнин, модифицированный лигнин, полимеры, поликатионные полимеры и сополимеры, полимеры и/или сополимеры, содержащие любой один или несколько остатков N-алкенил-N-алкиламина, один или несколько остатков N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкилазаниа, один или несколько остатков N,N,N-триалкил-N-алкенилазаниа, один или несколько остатков алкениламина или их комбинацию, или любую их комбинацию.

Ковалентная связь лекарственного средства с носителем

[00247] Согласно некоторым вариантам осуществления стратегии, используемые для доставки, направленной в толстую кишку, включают, в качестве неограничивающего примера, ковалентное связывание ASBTI или других соединений, описанных в настоящем документе, с носителем, покрытие лекарственной формы рН-чувствительным полимером для доставки при достижении значения рН окружающей среды толстой кишки, используя окислительно-восстановительные чувствительные полимеры, используя состав с

замедленным высвобождением, используя покрытия, которые специфически разлагаются бактериями толстой кишки, используя биоадгезивную систему и используя осмотически контролируемые системы доставки лекарственного средства.

[00248] Согласно определенным вариантам осуществления такое пероральное введение композиции, содержащей ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, включает ковалентное связывание с носителем, при этом при пероральном введении связанный фрагмент остается интактным в желудке и тонком кишечнике. При попадании в толстую кишку ковалентная связь разрушается из-за изменения значения pH, активности ферментов и/или разложения кишечной микрофлорой. Согласно некоторым вариантам осуществления ковалентная связь между ASBTI и носителем включает, в качестве неограничивающего примера, азосвязь, гликозидные конъюгаты, глюкуронидные конъюгаты, циклодекстриновые конъюгаты, декстрановые конъюгаты и аминокислотные конъюгаты (высокая гидрофильность и длинная цепь аминокислоты-носителя).

Покрывание полимерами: pH-чувствительные полимеры

[00249] Согласно некоторым вариантам осуществления пероральные лекарственные формы, описанные в настоящем документе, покрыты энтеросолюбильным покрытием для облегчения доставки ASBTI или других соединений, описанных в настоящем документе, в толстую и/или прямую кишку. Согласно некоторым вариантам осуществления энтеросолюбильное покрытие представляет собой покрытие, которое остается неповрежденным в среде желудка с низким значением pH, но легко растворяется при достижении оптимального значения pH растворения конкретного покрытия, которое зависит от химического состава энтеросолюбильного покрытия. Толщина покрытия будет зависеть от характеристик растворимости материала покрытия. Согласно некоторым вариантам осуществления толщина покрытия, используемого в таких составах, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне от приблизительно 25 мкм до приблизительно 200 мкм.

[00250] Согласно определенным вариантам осуществления композиции или составы, описанные в настоящем документе, покрыты таким образом, что ASBTI или другие соединения, описанные в данном документе, в композиции или составе доставляются в толстую и/или прямую кишку без всасывания в верхней части кишечника. Согласно конкретному варианту осуществления специфическая доставка в толстую кишку и/или прямую кишку достигается путем покрытия лекарственной формы полимерами, которые разлагаются только в условиях значения pH толстой кишки. Согласно альтернативным вариантам осуществления композиция покрыта энтеросолюбильной

оболочкой, которая растворяется при значении pH кишечника, и матрицей внешнего слоя, которая медленно разрушается в кишечнике. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления матрица медленно разрушается до тех пор, пока не останется только сердцевинная композиция, содержащая агент, усиливающий секрецию энтероэндокринного пептида (и согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор абсорбции этого агента), и до тех пор, пока ядро не будет доставлено в толстую и/или прямую кишку.

[00251] Согласно определенным вариантам осуществления pH-зависимые системы используют постепенно увеличивающееся значение pH в желудочно-кишечном тракте человека (GIT) от желудка (значение pH 1-2, которое увеличивается до 4 во время пищеварения), тонкого кишечника (pH 6-7) в месте пищеварения и до 7-8 в дистальном отделе подвздошной кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственные формы для перорального введения композиций, описанных в настоящем документе, покрыты pH-чувствительным полимером (полимерами) для обеспечения замедленного высвобождения и защиты агентов, усиливающих секрецию энтероэндокринных пептидов, от желудочной жидкости. Согласно некоторым вариантам осуществления такие полимеры способны выдерживать более низкие значения pH желудка и проксимальной части тонкой кишки, но распадаются при нейтральном или слабощелочном значении pH терминального отдела подвздошной кишки и/или илеоцекального соединения. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей покрытие, причем покрытие содержит pH-чувствительный полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления полимеры, используемые для нацеливания на толстую и/или прямую кишку, включают, в качестве неограничивающего примера, сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit L-30D, Eudragit FS-30D, Eudragit L100-55, фталат поливинилацетата, фталат гидроксипропилэтилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы 50, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы 55, тримеллиат ацетата целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы и их комбинации.

[00252] Согласно определенным вариантам осуществления пероральные лекарственные формы, подходящие для доставки в толстую и/или прямую кишку, содержат покрытие, которое содержит биоразлагаемый и/или разлагаемый бактериями полимер или полимеры, которые разлагаются микрофлорой (бактериями) в толстой кишке. В таких биоразлагаемых системах подходящие полимеры включают, в качестве неограничивающего примера, азополимеры, сегментированные полиуретаны линейного

типа, содержащие азогруппы, полигалактоманнаны, пектин, сшитый глутаровым альдегидом декстран, полисахариды, амилозу, гуаровую камедь, пектин, хитозан, инулин, циклодекстрины, хондроитинсульфат, декстраны, камедь рожкового дерева, хондроитинсульфат, хитозан, поли(-капролактон), полимолочную кислоту и поли(молочную-со-гликолевую кислоту).

[00253] Согласно определенным вариантам осуществления такого перорального введения композиций, содержащих один или несколько ASBTI или других соединений, описанных в настоящем документе, композиции доставляются в толстую кишку без всасывания в верхней части кишечника посредством покрытия лекарственных форм окислительно-восстановительными чувствительными полимерами, которые разрушаются под действием микрофлоры (бактерий) толстой кишки. В таких биоразлагаемых системах такие полимеры включают, в качестве неограничивающего примера, окислительно-восстановительные чувствительные полимеры, содержащие азо- и/или дисульфидную связь в основной цепи.

[00254] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, составленные для доставки в толстую и/или прямую кишку, составлены для замедленного высвобождения. Согласно некоторым вариантам осуществления составы с замедленным высвобождением устойчивы к кислой среде желудка, тем самым задерживая высвобождение агентов, усиливающих секрецию энтероэндокринных пептидов, до тех пор, пока лекарственная форма не попадет в толстую и/или прямую кишку.

[00255] Согласно определенным вариантам осуществления составы с замедленным высвобождением, описанные в настоящем документе, содержат капсулу (содержащую агент, усиливающий секрецию энтероэндокринных пептидов, и необязательный ингибитор абсорбции) с гидрогелевой пробкой. Согласно некоторым вариантам осуществления капсула и гидрогелевая пробка покрыты водорастворимым колпачком, а весь блок покрыт энтеросолюбильным полимером. Когда капсула попадает в тонкую кишку, энтеросолюбильное покрытие растворяется, а пробка гидрогеля набухает и через некоторое время отделяется от капсулы, и композиция высвобождается из капсулы. Количество гидрогеля используется для регулирования периода времени до высвобождения содержимого.

[00256] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, содержащей многослойное покрытие, причем покрытие содержит различные слои полимеров, имеющих разную чувствительность к значению pH. По мере продвижения лекарственной формы с покрытием по GIT различные слои растворяются в зависимости от встречающегося значения pH.

Полимеры, используемые в таких составах, включают, в качестве неограничивающего примера, полиметакрилаты с соответствующими характеристиками растворения в зависимости от значения pH, Eudragit® RL и Eudragit®RS (внутренний слой) и Eudragit® FS (внешний слой). Согласно другим вариантам осуществления лекарственная форма представляет собой таблетки с энтеросолюбильным покрытием, имеющие внешнюю оболочку из гидроксипропилцеллюлозы или ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS).

[00257] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к пероральной лекарственной форме, которая содержит покрытие из фталата бутирата целлюлозы, гидрофталата целлюлозы, фталата пропионата целлюлозы, поливинилацетатфталата, ацетатфталата целлюлозы, тримеллитата ацетата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, полимеров и сополимеров, образованных из акриловой кислоты, метакриловой кислоты и их комбинаций.

Комбинированная терапия

[00258] Согласно некоторым вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению предусматривают введение соединения (например, ASBTI) или композиции, описанной в настоящем документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей соединение (например, ASBTI) с одним или несколькими дополнительными агентами.

Жирорастворимые витамины

[00259] Согласно некоторым вариантам осуществления способы, представленные в настоящем документе, дополнительно предусматривают введение одного или нескольких витаминов. Согласно некоторым вариантам осуществления витамин представляет собой витамин А, В1, В2, В3, В5, В6, В7, В9, В12, С, D, Е, К, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, ниацин, рибофлавин, тиамин, ретинол, бета-каротин, пиридоксин, аскорбиновую кислоту, холекальциферол, цианокобаламин, токоферолы, филлохинон, менахинон.

[00260] Согласно некоторым вариантам осуществления витамин представляет собой жирорастворимый витамин, такой как витамин А, D, Е, К, ретинол, бета-каротин, холекальциферол, токоферолы, филлохинон. Согласно предпочтительному варианту

осуществления жирорастворимый витамин представляет собой токоферол-полиэтиленгликольсукцинат (TPGS).

ASBTI и агонисты PPAR

[00261] Согласно различным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам применения комбинаций ASBTI с агонистами PPAR (рецептор, активирующий пролифератор пероксисом). Согласно различным вариантам осуществления агонист PPAR представляет собой фибратное лекарственное средство. Согласно некоторым вариантам осуществления фибратное лекарственное средство представляет собой клофибрат, гемфиброзил, ципрофибрат, бензафибрат, фенофибрат или различные их комбинации. Согласно различным вариантам осуществления агонистом PPAR является алеглитазар, мураглитазар, тесаглитазар, сароглитазар, GW501516, GW-9662, тиазолидиндион (TZD), NSAID (например, ибупрофен), индол или их различные комбинации.

ASBTI и лекарственные средства FXR

[00262] Согласно различным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам применения комбинаций ASBTI с лекарственными средствами, нацеленными на фарнезоидный X-рецептор (FXR). Согласно различным вариантам осуществления лекарственным средством, нацеленным на FXR, является авермектин В1а, бепридил, флутиказона пропионат, GW4064, гликидон, никардипин, триклозан, CDCA, ивермектин, хлортрианизен, трибенозид, фуроат мометазона, миконазол, амиодарон, бутконазол, мезилат бромкриптина, пизотифен малат или различные их комбинации.

Частичное наружное билиарное отведение (PEBD)

[00263] Согласно некоторым вариантам осуществления способы, предложенные в настоящем документе, дополнительно предусматривают применение частичного наружного билиарного отведения в качестве лечения пациентов, у которых еще не развился цирроз печени. Это лечение помогает уменьшить циркуляцию желчных кислот/солей в печени, чтобы уменьшить осложнения и предотвратить необходимость ранней трансплантации у многих пациентов.

[00264] Этот хирургический способ предусматривает выделение сегмента кишечника длиной 10 см для использования в качестве желчевыводящего канала (канала для прохождения желчи) от остальной части кишечника. Один конец канала прикрепляют к желчному пузырю, а другой конец выводят на кожу, образуя стому (отверстие, созданное

хирургическим путем для прохождения отходов). Частичное наружное билиарное отведение можно применять у пациентов, не отвечающих на любую медикаментозную терапию, особенно у пожилых и крупных пациентов. Эта процедура может не помочь молодым пациентам, например, младенцам. Частичное наружное билиарное отведение может уменьшить интенсивность зуда и аномально низкий уровень холестерина в крови.

ASBTI и урсодиол

[00265] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI вводят в комбинации с урсодиолом или урсодезоксихолевой кислотой, хенодезоксихолевой кислотой, холевой кислотой, таурохолевой кислотой, урсохолевой кислотой, гликохолевой кислотой, гликодезоксихолевой кислотой, тауродезоксихолевой кислотой, таурохолатом, гликохенодезоксихолевой кислотой, тауроурсодезоксихолевой кислотой. В некоторых случаях увеличение концентрации желчных кислот/солей в дистальном отделе кишечника вызывает регенерацию кишечника, ослабляя повреждение кишечника, уменьшая бактериальную транслокацию, ингибируя высвобождение свободных радикалов кислорода, ингибируя выработку провоспалительных цитокинов или любую их комбинацию, или любую их комбинацию.

[00266] Согласно определенным вариантам осуществления пациенту вводят урсодиол в суточной дозе приблизительно или по меньшей мере приблизительно 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 36 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1,250 мг, 1,500 мг, 1,750 мг, 2000 мг, 2,250 мг, 2,500 мг, 2,750 мг или 3000 мг. Согласно определенным вариантам осуществления пациенту вводят урсодиол в суточной дозе приблизительно или не более чем приблизительно 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 36 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1,250 мг, 1,500 мг, 1,750 мг, 2000 мг, 2,250 мг, 2,500 мг, 2,750 мг, 3000 мг или 3,500 мг. Согласно различным вариантам осуществления пациенту вводят урсодиол в суточной дозе приблизительно или по меньшей мере приблизительно 3 мг до приблизительно 300 мг, приблизительно 30 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 36 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 1000 мг до приблизительно 2000 мг или от приблизительно 1500 до приблизительно 1900 мг.

[00267] Согласно различным вариантам осуществления урсодиол вводят в виде

таблетки. Согласно различным вариантам осуществления урсодиол вводят в виде суспензии. Согласно различным вариантам осуществления концентрация урсодиола в суспензии составляет от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл, от приблизительно 10 мг/мл до приблизительно 500 мг/мл или от приблизительно 40 мг/мл до приблизительно 60 мг/мл. Согласно различным вариантам осуществления концентрация урсодиола в суспензии составляет приблизительно или составляет по меньшей мере приблизительно 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл или 80 мг/мл. Согласно различным вариантам осуществления концентрация урсодиола в суспензии составляет не более приблизительно 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл или 85 мг/мл.

[00268] ASBTI и второй активный ингредиент применяют таким образом, что комбинация присутствует в терапевтически эффективном количестве. Это терапевтически эффективное количество возникает в результате применения комбинации ASBTI и другого активного ингредиента (например, урсодиола), где каждый из них используется в терапевтически эффективном количестве, или в силу аддитивного или синергического эффекта, возникающего в результате комбинированного применения, каждый может также может быть использован в субклиническом терапевтически эффективном количестве, т.е. в количестве, которое при использовании отдельно обеспечивает снижение эффективности для терапевтических целей, описанных в настоящем документе, при условии, что комбинированное применение является терапевтически эффективным. Согласно некоторым вариантам осуществления использование комбинации ASBTI и любого другого активного ингредиента, как описано в настоящем документе, включает комбинации, в которых ASBTI или другой активный ингредиент присутствует в терапевтически эффективном количестве, а другой присутствует в субклиническом терапевтически эффективном количестве, при условии, что комбинированное применение является терапевтически эффективным благодаря их аддитивному или синергическому эффекту. В контексте настоящего изобретения термин «аддитивный эффект» описывает комбинированный эффект двух (или более) фармацевтически активных агентов, который равен сумме эффекта каждого агента, введенного по отдельности. Синергический эффект представляет собой эффект, при котором совокупный эффект двух (или более) фармацевтически активных агентов превышает сумму эффектов каждого агента, введенного отдельно. Любая подходящая комбинация ASBTI с одним или несколькими из вышеупомянутых других активных ингредиентов и необязательно с одним или

несколькими другими фармакологически активными веществами рассматривается как входящая в объем описанных в настоящем документе способов.

[00269] Согласно некоторым вариантам осуществления конкретный выбор соединений зависит от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния индивидуума и соответствующего протокола лечения. Соединения необязательно вводят одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного и того же протокола лечения) или последовательно, в зависимости от природы заболевания, нарушения или состояния, состояния индивидуума и фактического выбора используемых соединений. В некоторых случаях определение порядка введения и количества повторений введения каждого терапевтического средства в ходе протокола лечения основано на оценке заболевания, подлежащего лечению, и состояния индивидуума.

[00270] Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективные дозы варьируются, когда лекарственные средства используются в лечебных комбинациях. В литературе описаны способы экспериментального определения терапевтически эффективных доз лекарственных средств и других средств для применения в схемах комбинированного лечения.

[00271] Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа используемого совместного лекарственного средства, конкретного используемого лекарственного средства, заболевания или состояния, подлежащего лечению, и так далее. Кроме того, при совместном введении с одним или несколькими биологически активными агентами соединение, представленное в настоящем документе, необязательно вводят либо одновременно с биологически активным агентом (агентами), либо последовательно. В некоторых случаях, при последовательном введении, лечащий врач принимает решение о соответствующей последовательности описанного в настоящем документе терапевтического соединения в комбинации с дополнительным терапевтическим средством.

[00272] Множество терапевтических средств (по меньшей мере один из которых представляет собой терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе) необязательно вводят в любом порядке или даже одновременно. При одновременном применении множество терапевтических средств необязательно предоставляют в одной унифицированной форме или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной таблетки, либо в виде двух отдельных таблеток). В некоторых случаях одно из терапевтических средств необязательно вводят в нескольких дозах. В других случаях оба терапевтических средств необязательно вводят в виде нескольких доз. Если вводят не

одновременно, время между введением нескольких доз может быть любым подходящим, например, от более чем нуля недель до менее чем четырех недель. Кроме того, способы комбинирования, композиции и составы не должны ограничиваться использованием только двух средств, также предусматривается применение множества терапевтических комбинаций (включая два или более соединений, описанных в настоящем документе).

[00273] Согласно некоторым вариантам осуществления схему дозирования для лечения, предотвращения или улучшения состояния (состояний), для которых требуется облегчение, модифицируют в соответствии с множеством факторов. Эти факторы включают нарушение, которым страдает субъект, а также возраст, вес, пол, диету и состояние здоровья субъекта. Таким образом, согласно различным вариантам осуществления фактически используемая схема дозирования варьируется и отклоняется от схем дозирования, изложенных в настоящем документе.

[00274] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические агенты, составляющие описанную в настоящем документе комбинированную терапию, представлены в комбинированной лекарственной форме или в отдельных лекарственных формах, предназначенных по существу для одновременного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические агенты, входящие в состав комбинированной терапии, вводят последовательно, при этом любое терапевтическое соединение вводят по схеме, предусматривающей двухэтапное введение. Согласно некоторым вариантам осуществления двухэтапная схема введения требует последовательного введения активных агентов или введения отдельных активных агентов с промежутками друг от друга. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени между этапами многократного введения варьируется, в качестве неограничивающего примера, от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от свойств каждого фармацевтического агента, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полужизни в плазме и кинетический профиль фармацевтического агента.

[00275] Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к комбинированной терапии. Согласно определенным вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, содержат дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описанные в настоящем документе, предусматривают введение второй лекарственной формы, содержащей дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированную терапию с использованием описанных в настоящем документе композиций вводят как часть схемы лечения. Следовательно, дополнительные терапевтические средства и/или дополнительная фармацевтическая

лекарственная форма могут применяться пациентами либо прямо, либо опосредованно, одновременно или последовательно с композициями и составами, описанными в настоящем документе.

Наборы

[00276] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к наборам, содержащим устройство для перорального введения и фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления наборы включают предварительно заполненный пакетик или флакон для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления наборы включают предварительно заполненные шприцы для введения пероральных клизм.

Высвобождение в дистальном отделе подвздошной и/или толстой кишки

[00277] Согласно определенная вариантам осуществления лекарственная форма содержит матрицу (например, матрицу, содержащую гипермеллозу), которая обеспечивает контролируемое высвобождение активного агента в дистальном отделе тощей кишки, проксимальном отделе подвздошной кишки, дистальном отделе подвздошной кишки и/или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма содержит полимер, чувствительный к значению pH, (например, матрица ММХ™ от Cosmo Pharmaceuticals) и обеспечивающий контролируемое высвобождение активного агента в дистальном отделе подвздошной кишки и/или толстой кишки. Примеры таких чувствительных к значению pH полимеров, подходящих для контролируемого высвобождения, включают без ограничения полиакриловые полимеры (например, анионные полимеры метакриловой кислоты и/или сложные эфиры метакриловой кислоты, например, полимеры Carborol®), которые содержат кислотные группы (например, -COOH, -SO₃H) и набухают при основном значении pH кишечника (например, значении pH от приблизительно 7 до приблизительно 8). Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма, подходящая для контролируемого высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки, содержит активный агент в виде микрочастиц (например, микронизированный активный агент). Согласно некоторым вариантам осуществления неферментативно разлагаемое ядро из поли(dl-лактид-со-гликолида) (PLGA) подходит для ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма, содержащая ASBTI, покрыта энтеросолюбильным полимером (например, Eudragit® S-100, ацетатфталат целлюлозы, фталат поливинилацетата, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, анионные полимеры

метакриловой кислоты, сложные эфиры метакриловой кислоты или тому подобное) для сайт-специфической доставки в дистальный отдел подвздошной и/или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления бактериально активируемые системы являются подходящими для нацеленной доставки в подвздошную кишку. Примеры систем, активируемых микрофлорой, включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан, и/или азогидрогели, и/или гликозидные конъюгаты (например, конъюгаты D-галактозида, β -D-ксилопиранозида или т.п.) активного агента. Примеры ферментов желудочно-кишечной микрофлоры включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β -D-глюкозидаза, α -L-арабинофуранозидаза, β -D-ксилопиранозидаза или тому подобные.

[00278] Фармацевтическая твердая лекарственная форма, описанная в настоящем документе, необязательно включает дополнительное терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее, наполнитель, суспендирующий агент, ароматизатор, подсластитель, разрыхлитель, диспергирующий агент, поверхностно-активное вещество, смазывающий агент, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажняющий агент, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий агент, пеногаситель, антиоксидант, консервант или одна или несколько их комбинаций. Согласно некоторым вариантам осуществления с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000), пленочное покрытие образуется вокруг состава ASBTI. Согласно одному варианту осуществления соединение, описанное в настоящем документе, находится в форме частицы, и некоторые или все частицы соединения имеют покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления некоторые или все частицы соединения, описанного в настоящем документе, микроинкапсулированы. Согласно некоторым вариантам осуществления частицы соединения, описанного в настоящем документе, не микроинкапсулированы и не имеют покрытия.

[00279] Ингибитор ASBT можно использовать для получения лекарственных средств для профилактического и/или терапевтического лечения холестаза или холестатического заболевания печени. Способ лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у индивидуума, нуждающегося в таком лечении, может предусматривать введение указанному индивидууму фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере один ингибитор ASBT, описанный в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство

или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах.

Примеры

[00280] Следующие примеры представлены для дальнейшего описания некоторых вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе. Примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения раскрытых вариантов осуществления.

Пример 1. Дозирование ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI) натошак минимизирует желудочно-кишечные побочные эффекты при сохранении фармакодинамического эффекта

[00281] Ингибитор апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI), также известный как ингибиторы подвздошного транспортера желчных кислот (IBATi), уменьшает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот (BA) посредством уменьшения их реабсорбции и увеличения фекальных экскреции BA (fBA). ASBTI, включая мараликсибат (MRX, недавно одобрен для лечения холестатического зуда у пациентов, страдающих синдромом Алажиля [ALGS] в возрасте >1 года) и воликсибат (VLX), уменьшают токсическое накопление BA в печени и смягчают холестаза. GI нежелательные явления (AE, диарея, боль в животе) являются потенциальным побочным эффектом ASBTI, но MRX и VLX можно принимать натошак за 30 минут до еды, что может свести к минимуму GI AE. Цель этого анализа состояла в понимании влияния периода введения ASBTI относительно времени приема пищи на фармакодинамический (PD) эффект и GI AE.

[00282] Данные по AE из 3 отдельных клинических исследований фазы 1 по MRX и VLX у здоровых участников собирали для оценки влияния на GI AE зависимости введения дозы ASBTI от времени приема пищи (таблица 1, фиг. 1). В каждом клиническом исследовании ASBTI вводили как после приема пищи, так и натошак, и сравнивали частоту возникновения GI AE. Отдельно данные по AE из плацебо-контролируемых исследований у пациентов с ALGS, где MRX вводили за 30 минут до еды, позволяют сравнить частоту GI AE для MRX по сравнению с PBO.

[00283] В ходе 3 клинических исследований фазы 1 наблюдали более низкий уровень желудочно-кишечных (GI) нежелательных явлений (AE) при приеме ASBTI натошак (0%, 0% и 50% сообщили о GI AE в исследовании 1, 2 и 3, соответственно) по сравнению с состоянием после еды или во время еды (75%, 33% и 100% в исследовании 1, 2 и 3 соответственно), фиг. 2. В PBO-контролируемых исследованиях у пациентов с ALGS,

которым MRX вводили натошак за 30 минут до еды, диарея отмечалась с одинаковой частотой у пациентов, принимавших препарат и PBO (43,6% для MRX по сравнению с 44,4% для PBO).

[00284] Влияние на PD времени введения дозы ASBTI в зависимости от приема пищи исследовали на здоровых собаках (фиг. 3). У здоровых собак MRX значительно повышал экскрецию fBA ($p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем до лечения по парному t-критерию) независимо от времени введения дозы относительно ежедневного приема пищи. Максимальное увеличение экскреции fBA наблюдали при введении дозы за 30 минут до приема пищи (увеличение на 231%) и через 4 часа после приема пищи (увеличение на 229%), что указывает на гибкость в выборе времени введения дозы ASBTI в зависимости от времени приема пищи для поддержания максимального эффекта PD (фиг. 4). $P < 0,01$ по сравнению с до лечения, по одностороннему парному t-критерию. Данные представлены в виде \pm SEM ($n = 7-8$). % = изменение по сравнению со значением до лечения. Группам вводили дозы в указанные сроки. Образцы фекалий брали за 48 часов до начала лечения и в течение последних 72 часов 7-дневного периода лечения и анализировали на содержание желчных кислот.

[00285] Данные PD на животных, продемонстрированные в настоящем документе, показали, что существует гибкость в дозировании ASBTI относительно приема пищи для увеличения экскреции fBA. Оптимальная GI переносимость введения ASBTI у здоровых индивидуумов достигается путем введения дозы натошак. Частота возникновения GI AE у пациентов с ALGS, получавших MRX натошак, была аналогична таковой с PBO. Будущие исследования могут позволить более детально выяснить взаимосвязь между пищей, дозированием ASBTI, GI AE и эффективностью.

[00286] Эти данные демонстрируют, что GI переносимость улучшается при введении дозы ASBTI натошак по сравнению с введением дозы во время еды или сразу после приема пищи. Данные на животных показывают, что эффект PD сохраняется независимо от времени приема относительно времени приема пищи, что позволяет предположить, что эффективность может сохраняться при минимизации желудочно-кишечных (GI) эффектов.

Таблица 1. Сравнение частоты возникновения желудочно-кишечных TEAE после введения ASBTI в состоянии после приема пищи по сравнению с состоянием натошак

	Воликсibat 75 мг		Мараликсibat 10 мг		Мараликсibat 30 мг	
	Натошак	После	Натошак	После	Натошак	После

	(n=8)	приема пищи (n=8)	(n=6)	приема пищи (n=6)	(n=12)	приема пищи (n=12)
Любое GI TEAE	0 (0%)	6 (75%)	0 (0%)	2 (33%)	6 (50%)	12 (100%)
Диарея	-	4 (50%)	-	1 (17%)	6 (50%)	11 (92%)
Жидкий стул	-	2 (25%)	-	-	-	-
Тошнота	-	-	-	1 (17%)	-	3 (25%)
Боль в области живота	-	-	-	-	1 (8%)	5 (42%)
Аноректальный дискомфорт	-	-	-	-	-	1 (8%)

* * *

[00287] Все ссылки, процитированные в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[00288] Хотя в настоящем документе показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера.

[00289] Перечисление диапазонов значений в настоящем документе предназначено только для использования в качестве сокращенного способа индивидуального обозначения каждого отдельного значения, попадающего в диапазон, и каждой конечной точки, если в настоящем документе не указано иное, и каждое отдельное значение и конечная точка включены в описание, как если бы они были индивидуально изложены в настоящем документе.

[00290] На основании настоящего описания специалистам в данной области техники будут доступны многочисленные вариации, изменения и замены, не отступая от объема настоящего изобретения. Следует понимать, что при реализации настоящего изобретения могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в настоящем документе. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и охватывает способы и конструкции, входящие в объем формулы изобретения, и их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения, минимизации, предотвращения, облегчения или устранения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI), у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи.

2. Способ по п. 1, где один или несколько побочных эффектов, связанных с введением ASBTI, уменьшаются, минимизируются, предотвращаются, облегчаются или устраняются по сравнению с побочными эффектами, когда ASBTI вводят после приема пищи, одновременно с приемом пищи или в смеси с пищей.

3. Способ улучшения желудочно-кишечной (GI) переносимости ASBTI у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи.

4. Способ по п. 3, где улучшение GI переносимости предусматривает уменьшение, минимизацию, предотвращение, облегчение или устранение одного или нескольких GI нежелательных явлений.

5. Способ по п. 3 или 4, где улучшение GI переносимости предусматривает уменьшение, минимизацию, предотвращение, облегчение или устранение одного или нескольких из диареи, жидкого стула, тошноты, боли в области живота и аноректального дискомфорта.

6. Способ по любому из пп. 3-5, где GI переносимость улучшается по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

7. Способ по любому из пп. 3-6, где GI переносимость улучшается на по меньшей мере 10% по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

8. Способ по любому из пп. 3-7, где GI переносимость улучшается на по меньшей мере 20% по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

9. Способ по любому из пп. 3-8, где GI переносимость улучшается на по меньшей мере 50% по сравнению с GI переносимостью, когда ASBTI вводят во время приема пищи или сразу после приема пищи.

10. Способ лечения холестатического заболевания печени у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ предусматривает введение терапевтически

эффективного количества ASBTI субъекту перед приемом пищи, при котором у субъекта наблюдается снижение частоты и/или тяжести одного или нескольких побочных эффектов, связанных с введением ASBTI.

11. Способ по п. 10, где частота и/или тяжесть побочных эффектов снижается по сравнению с побочными эффектами, когда ASBTI вводят после приема пищи, одновременно с приемом пищи или в смеси с пищей.

12. Способ по п. 10 или 11, где холестатическим заболеванием печени является педиатрическое холестатическое заболевание печени.

13. Способ по п. 10 или 11, где холестатическим заболеванием печени является холестатическое заболевание печени у взрослого.

14. Способ по любому из пп. 10-13, где холестатическим заболеванием печени является необструктивный холестаза, внепеченочный холестаза, внутripеченочный холестаза, первичный внутripеченочный холестаза, вторичный внутripеченочный холестаза, прогрессирующий семейный внутripеченочный холестаза (PFIC), PFIC типа 1, PFIC типа 2, PFIC типа 3, доброкачественный возвратный внутripеченочный холестаза (BRIC), BRIC типа 1, BRIC типа 2, BRIC типа 3, холестаза, связанный с полным парентеральным питанием, паранеопластический холестаза, синдром Штауффера, внутripеченочный холестаза беременных, холестаза, связанный с противозачаточными средствами, холестаза, связанный с лекарственными средствами, холестаза, связанный с инфекцией, синдром Дубина-Джонсона, билиарный первичный цирроз печени (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), желчекаменная болезнь, синдром Алажиля, атрезия желчных протоков, атрезия желчных протоков после операции Касаи, атрезия желчных протоков после трансплантации печени, холестаза после трансплантации печени, заболевание печени, связанное с трансплантацией печени, заболевание печени, связанное с кишечной недостаточностью, поражение печени, вызванное желчной кислотой, синдром дефицита MRP2 или склерозирующий холангит новорожденных.

15. Способ по любому из пп. 10-14, где холестатическим заболеванием печени является синдром Алажиля, PFIC, BRIC, PSC, PBC или атрезия желчных протоков.

16. Способ по любому из пп. 1, 2 и 10-15, где одним или несколькими побочными эффектами являются диарея, жидкий стул, тошнота, боль в желудочно-кишечном тракте, боль в области живота, спазмы, аноректальный дискомфорт или их комбинация.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где ASBTI вводят субъекту натощак.

18. Способ по любому из пп. 1-16, где ASBTI вводят менее чем за приблизительно 60 минут перед приемом пищи.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где ASBTI вводят менее чем за приблизительно

30 минут перед приемом пищи.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где ASBTI вводят непосредственно перед приемом пищи.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где ASBTI вводят через по меньшей мере 4 часа после последнего приема пищи.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где ASBTI вводят один раз в день.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где ASBTI вводят два раза в день.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где ASBTI вводят в количестве от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг на дозу.

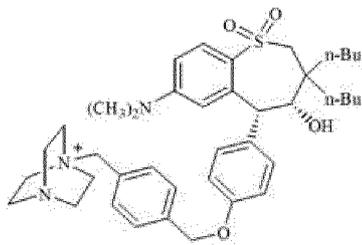
25. Способ по п. 24, где ASBTI вводят в количестве от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг на дозу.

26. Способ по п. 24 или 25, где ASBTI вводят в количестве от приблизительно 20 мг до приблизительно 80 мг на дозу.

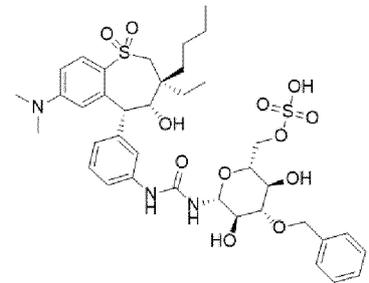
27. Способ по любому из пп. 1-26, где ASBTI вводят в количестве от приблизительно 100 мкг/кг/день до 1400 мкг/кг/день.

28. Способ по п. 27, где ASBTI вводят в количестве от приблизительно 400 мкг/кг/день до приблизительно 800 мкг/кг/день.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где ASBTI выбран из

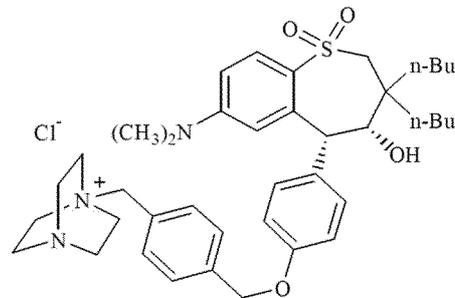


(мараликсибат) и



(воликсibat) или их фармацевтически приемлемой соли.

30. Способ по п. 29, где ASBTI представляет собой

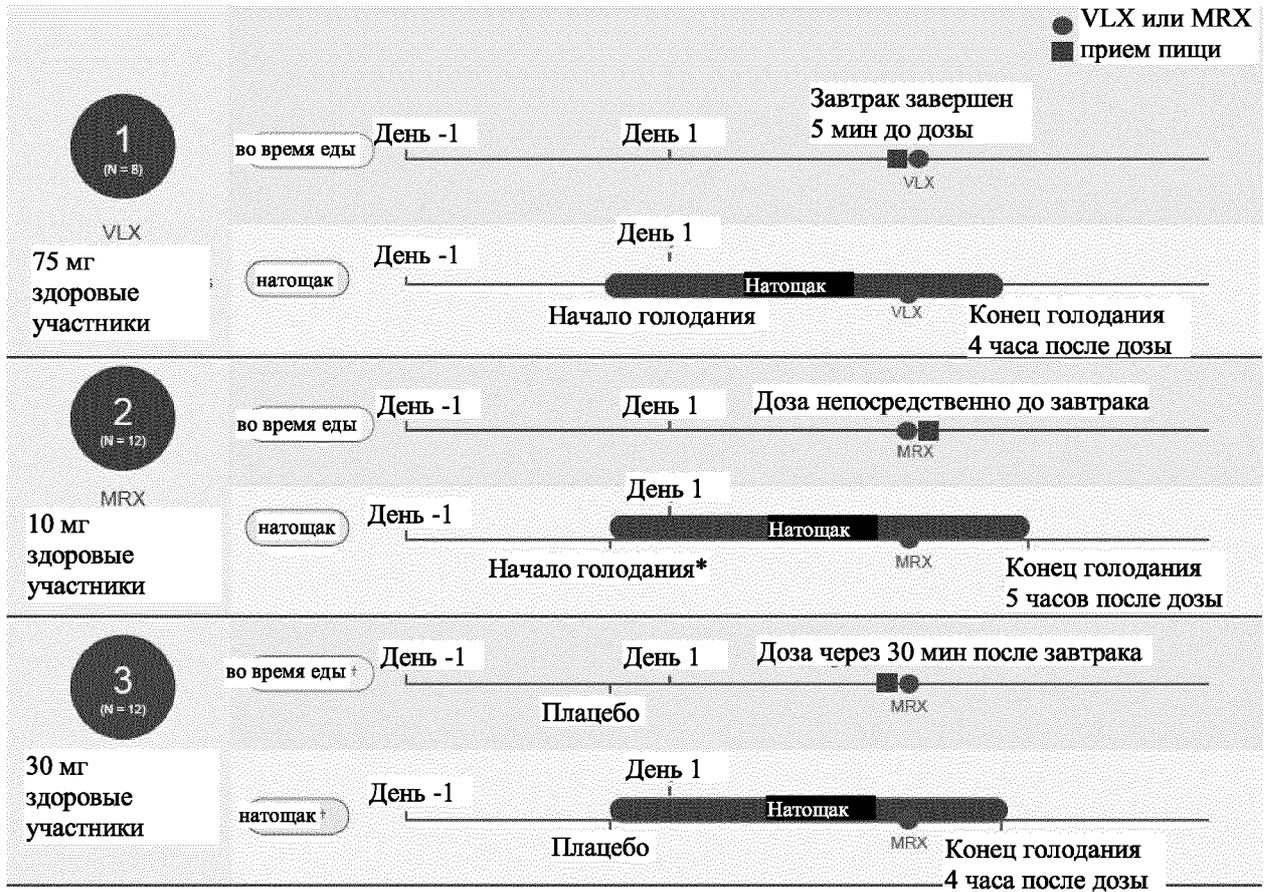


(мараликсибат хлорид).

31. Способ по п. 29, где ASBTI представляет собой воликсibat или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где субъект не принимал пищу за от приблизительно 0,5 до приблизительно 16 часов до введения ASBTI.
33. Способ по любому из пп. 1-32, где субъектом является педиатрический субъект.
34. Способ по п. 33, где педиатрический субъект имеет возраст от 0 до 18 лет.
35. Способ по любому из пп. 1-26, где ASBTI вводят перорально.
36. Способ по любому из пп. 1-35, где менее 10% ASBTI системно всасывается.
37. Способ по любому из пп. 1-35, где менее 30% ASBTI системно всасывается.

Фиг. 1



Фиг. 2

Исследование 1

Во время еды



Натошак

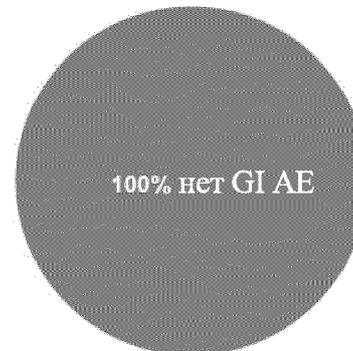


Исследование 2

Во время еды

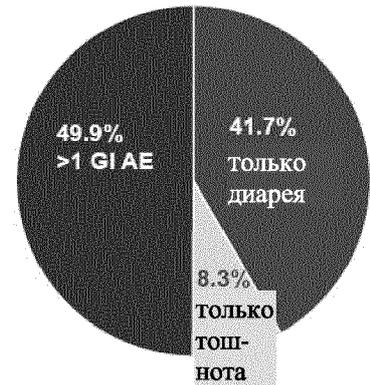


Натошак



Исследование 3

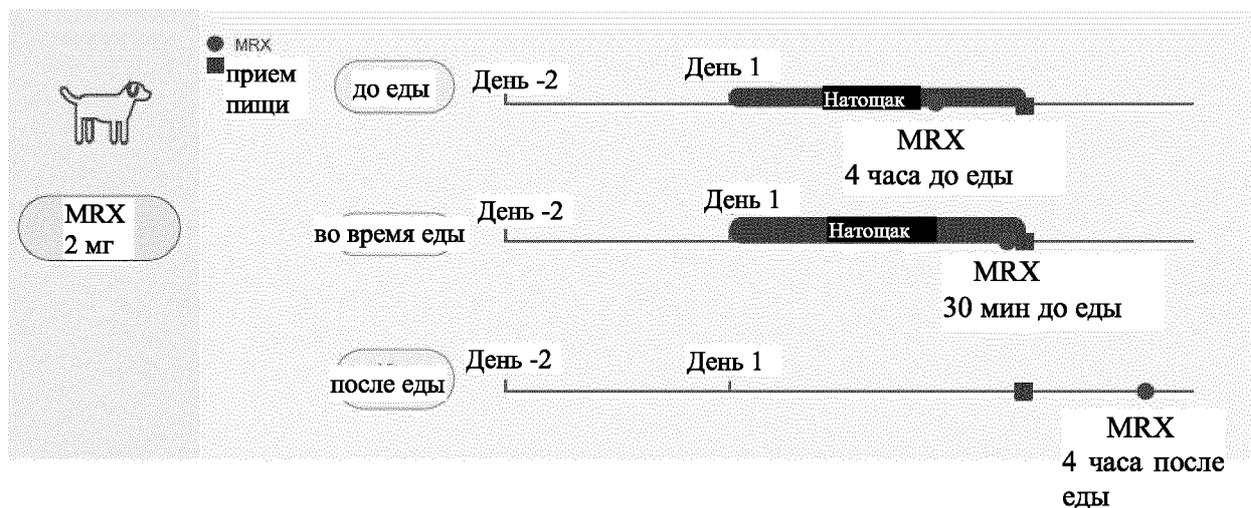
Во время еды



Натошак



Фиг. 3



Фиг. 4

