

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490812 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.02

(51) Int. Cl. A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.25

(54) КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР АПИКАЛЬНОГО НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТЕРА

(31) 63/271,857

(32) 2021.10.26

(33) US

(86) PCT/US2022/047719

(87) WO 2023/076260 2023.05.04

(71) Заявитель:
МИРУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

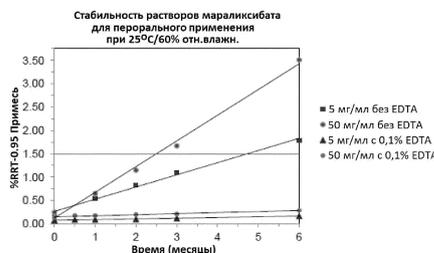
(72) Изобретатель:

Коммуру Тирумала, Бриттейн
Джейсон Е., Хван Хелен, Виг Памела
(US)

(74) Представитель:

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)

(57) В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибиторы апикального натрий-зависимого транспортера (ASBTI), и способы их применения для лечения холестатических заболеваний печени.



A1

202490812

202490812

A1

КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР АПИКАЛЬНОГО НАТРИЙ-ЗАВИСИМОГО ТРАНСПОРТЕРА

ОПИСАНИЕ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/271,857, поданной 26 октября 2021 года, раскрытие которой включено во всей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники настоящего изобретения

[0002] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибиторы апикального натрий-зависимого транспортера (ASBTI), и к способам их применения для лечения холестатических заболеваний печени.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Гиперхолемиа и холестатические заболевания печени представляют собой заболевания печени, связанные с нарушенной секрецией желчи (т. е. холестазом), ассоциированной с внутриклеточным накоплением желчных кислот/солей в гепатоците и часто являющейся вторичной по отношению к нему. Гиперхолемиа характеризуется повышенной сывороточной концентрацией желчной кислоты или соли желчной кислоты. Холестаз может быть клинико-патологически подразделен на две основные категории: обструктивный, часто внепеченочный, холестаз и необструктивный или внутрипеченочный холестаз. Необструктивный внутрипеченочный холестаз может быть дополнительно разделен на две основные подгруппы: первичный внутрипеченочный холестаз, который является результатом конститутивно нарушенной секреции желчи, и вторичный внутрипеченочный холестаз, который является результатом гепатоцеллюлярного повреждения. Первичный внутрипеченочный холестаз включает в себя такие заболевания, как доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, который является преимущественно взрослой формой со сходными клиническими симптомами, и прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз типов 1, 2 и 3, который представляет собой заболевания, поражающие детей. Неонатальный синдром острой дыхательной недостаточности и пневмония легких часто ассоциированы с внутрипеченочным холестазом при беременности. Активное лечение и предупреждение являются ограниченными. В прошлом эффективные способы лечения гиперхолемии и

холестатических заболеваний печени включали в себя оперативное вмешательство, трансплантацию печени и в редких случаях введение урсодиола.

[0004] Детским холестатическим заболеваниям печени подвержен небольшой процент детей, но терапия приводит к значительным ежегодным затратам в здравоохранении. В настоящее время многие из детских холестатических заболеваний печени у детей требуют инвазивных и дорогостоящих способов лечения, таких как трансплантация печени и хирургическое вмешательство.

[0005] Хорошо известно и общепринято, что терапевтические потребности детей в значительной степени отличаются от потребностей взрослых, что требует специальных исследований средств для лечения детей. Например, для большинства взрослых пациентов пероральное введение твердой лекарственной формы является безболезненным и простым, тогда как для пациентов-детей проглатывание пероральной твердой лекарственной формы, приготовленной для взрослых, может быть проблематичным. Кроме того, лекарства, применяемые в виде твердых лекарственных форм, часто имеют неприятный вкус. Что более важно, пероральное введение лекарственных средств для взрослых при лечении холестатических заболеваний печени может приводить к побочным эффектам, таким как диарея и дискомфорт в кишечнике. Такие проблемы создают угрозу безопасности и влияют на комплаентность. Необходимы эффективные и приемлемые формы детских лекарственных средств для лечения детских холестатических заболеваний печени.

[0006] Апикальный натрий-зависимый белок-транспортер (ASBT), расположенный в терминальном отделе подвздошной кишки, играет важную физиологическую роль в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, а потому существенен для гомеостаза желчных кислот. С этой целью, быстро развивается фармакологическое ингибирование ASBT в качестве интересной мишени.

[0007] Некоторые ингибиторы ASBT (ASBTI) разработаны с целью ограничения системного всасывания у индивидуума. В этой связи, в некоторых случаях включение указанных соединений в состав стабильных и эффективных композиций может представлять собой сложную задачу.

[0008] Таким образом, существует нереализованная потребность в безопасных и эффективных составах и композициях, содержащих ASBTI.

Краткое изложение сущности изобретения

[0009] Ниже описаны различные неограничивающие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения.

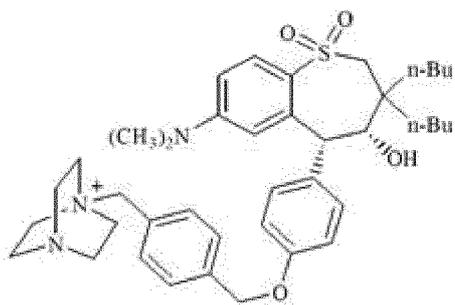
[00010] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей ASBTI, консервант и антиоксидант.

[00011] Согласно одному варианту осуществления консервант представляет собой антимикробный консервант. Согласно одному варианту осуществления консервант представляет собой пропиленгликоль.

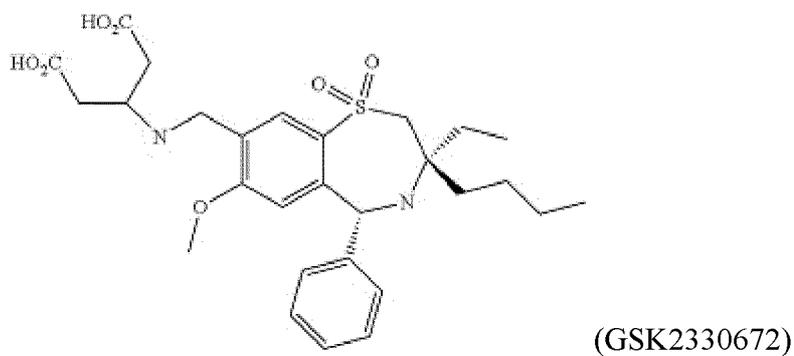
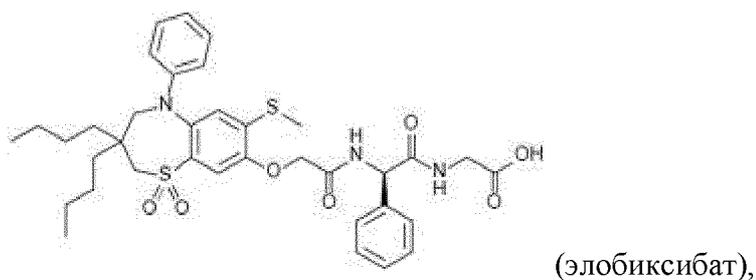
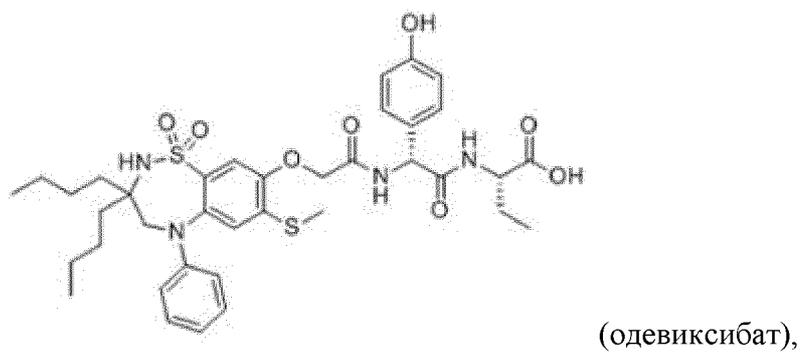
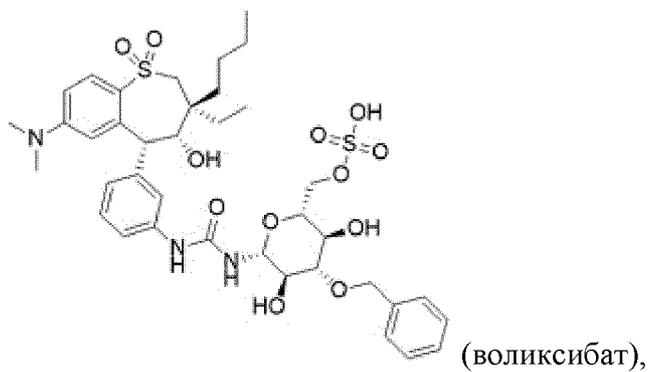
[00012] Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 30% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 30% приблизительно до 40% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 32% приблизительно до 37% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 33% приблизительно до 36% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 33% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 34% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 35% композиции.

[00013] Согласно одному варианту осуществления антиоксидант представляет собой аминокарбоновую кислоту или аминополикарбоновую кислоту. Согласно одному варианту осуществления антиоксидант представляет собой аминополикарбоновую кислоту, выбранную из EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты), ДТРА (диэтилентриаминпентауксусной кислоты), EGTA (этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), н/ТА (нитрилотриуксусной кислоты), ВАРТА (1,2-бис(о-аминофенокси)этан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), NOTA (2,2',2''-(1,4,7-триазонан-1,4,7-триил)триуксусной кислоты), DOTA (тетракарбоновой кислоты) и EDDHA (этилендиамин-N,N'-бис(2-гидроксифенилуksусной кислоты). Согласно одному варианту осуществления антиоксидант представляет собой EDTA.

[00014] Согласно одному варианту осуществления ASBTI представляет собой

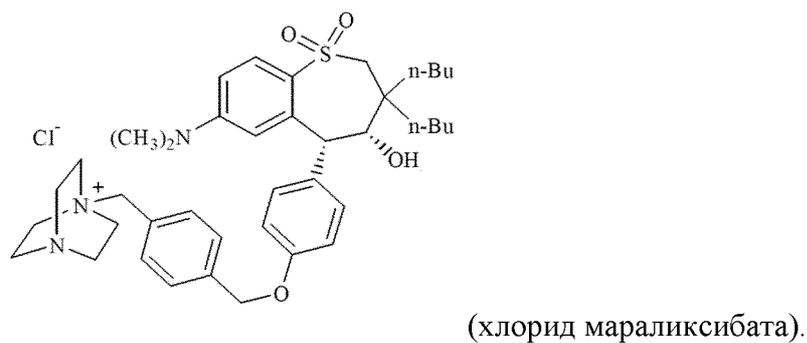


(мараликсибат),



или его фармацевтически приемлемую соль.

[00015] Согласно одному варианту осуществления ASBTI представляет собой



[00016] Согласно одному варианту осуществления ASBTI представляет собой воликсibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[00017] Согласно одному варианту осуществления ASBTI представляет собой одевиксibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[00018] Согласно одному варианту осуществления ASBTI представляет собой элобиксibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[00019] Согласно одному варианту осуществления ASBTI представляет собой GSK2330672 или его фармацевтически приемлемую соль.

[00020] Согласно одному варианту осуществления ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,1 мг/мл приблизительно до 500 мг/мл композиции. Согласно одному варианту осуществления ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 1 мг/мл приблизительно до 250 мг/мл композиции. Согласно одному варианту осуществления ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 2 мг/мл приблизительно до 100 мг/мл композиции. Согласно одному варианту осуществления ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 5 мг/мл приблизительно до 50 мг/мл композиции. Согласно одному варианту осуществления ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 8 мг/мл приблизительно до 20 мг/мл композиции. Согласно одному варианту осуществления ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 9 мг/мл приблизительно до 10 мг/мл композиции. Согласно одному варианту осуществления ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно 10 мг/мл композиции. Согласно одному варианту осуществления ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно 9,5 мг/мл композиции.

[00021] Согласно одному варианту осуществления консервант представляет собой антимикробный консервант.

[00022] Согласно одному варианту осуществления антимикробный консервант выбран из группы, состоящей из пропиленгликоля, этилового спирта, глицерина, бензалкония хлорида, бензетония хлорида, бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилпарабена, цетримида (цетилтриметиламмония бромида), цетримония бромида, цетилпиридиния хлорида, хлоргексидина, хлорбутанола, хлорокрезола, крезоло, этилпарабена, метилпарабена, фенола, феноксиэтанола, фенолэтилового спирта, фенолмеркурацетата, фенолмеркурбората, фенолмеркурнитрата, пропилпарабена, натрия бензоата, натрия дегидроацетата, натрия пропионата, сорбиновой кислоты, калия сорбата, тимеросала, тимола и их комбинаций.

[00023] Согласно одному варианту осуществления консервант представляет собой пропиленгликоль.

[00024] Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 30% композиции по массе. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 30% приблизительно до 40% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 32% приблизительно до 37% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 33% приблизительно до 36% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 33% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 34% композиции. Согласно одному варианту осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 35% композиции.

[00025] Согласно одному варианту осуществления the antioxidant выбран из группы, состоящей из аминокислоты, аминополикарбоновой кислоты, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, монотиоглицерина, натрия аскорбата, натрия формальдегидсульфоксилата, натрия метабисульфита, ВНТ, ВНА, натрия бисульфита, витамина Е или его производного, пропилгаллата и их комбинаций.

[00026] Согласно одному варианту осуществления антиоксидант представляет собой аминополикарбоновую кислоту, выбранную из EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты), ДТРА (диэтилентриаминпентауксусной кислоты), EGTA (этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), н/ТА (нитрилтриуксусной кислоты), ВАРТА (1,2-бис(о-аминофенокси)этан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), NOTA (2,2',2''-(1,4,7-триазонан-1,4,7-триил)триуксусной кислоты), DOTA (тетракарбоновой кислоты) и EDDHA (этилендиамин-N,N'-бис(2-гидроксифенилуксусной кислоты).

[00027] Согласно одному варианту осуществления антиоксидант представляет собой EDTA.

[00028] Согласно одному варианту осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,001% приблизительно до 1% композиции по массе. Согласно одному варианту осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,005% приблизительно до

0,75% композиции по массе. Согласно одному варианту осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,01% приблизительно до 0,5% композиции по массе. Согласно одному варианту осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,05% приблизительно до 0,25% композиции по массе. Согласно одному варианту осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,075% приблизительно до 0,2% композиции по массе. Согласно одному варианту осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 0,1% композиции по массе.

[00029] Согласно одному варианту осуществления композиция стабильна по меньшей мере в течение 1 месяца при комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления композиция стабильна по меньшей мере в течение 2 месяцев при комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления композиция стабильна по меньшей мере в течение 3 месяцев при комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления композиция стабильна по меньшей мере в течение 6 месяцев при комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления композиция стабильна по меньшей мере в течение 1 года при комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления композиция стабильна по меньшей мере в течение 2 лет при комнатной температуре.

[00030] Согласно одному варианту осуществления композиция представляет собой жидкую композицию для перорального введения. Согласно одному варианту осуществления композиция представляет собой водный раствор.

[00031] Согласно одному варианту осуществления композиция дополнительно содержит подсластитель, корригент вкуса или их комбинацию.

[00032] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей:

- а. приблизительно от 5 мг/мл приблизительно до 50 мг/мл мараликсибата;
- б. приблизительно от 300 мг/мл приблизительно до 400 мг/мл пропиленгликоля;
- в. приблизительно 1 мг/мл динатриевой соли EDTA;
- г. подсластитель, корригент вкуса или их комбинацию, и
- д. воду.

[00033] Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция содержит:

- а. приблизительно от 8 мг/мл приблизительно до 20 мг/мл мараликсибата;
- б. приблизительно от 330 мг/мл приблизительно до 380 мг/мл пропиленгликоля;
- в. приблизительно 1 мг/мл динатриевой соли EDTA;

г. подсластитель, корригент вкуса или их комбинацию, и

д. воду.

[00034] Согласно одному варианту осуществления мараликсибат присутствует в виде хлорида мараликсибата.

[00035] Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержащая второе терапевтическое средство.

[00036] Согласно одному варианту осуществления второе терапевтическое средство представляет собой урсодезоксихолевую кислоту (UDCA), рифампицин, антигистаминное средство или FXR-таргетирующее лекарственное средство.

[00037] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической лекарственной форме для перорального введения, содержащей фармацевтическую композицию согласно любому из предшествующих вариантов осуществления.

[00038] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения интенсивности детского холестатического заболевания печени, включающему в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или фармацевтической лекарственной формы согласно любому из предшествующих вариантов осуществления.

[00039] Согласно одному варианту осуществления детское холестатическое заболевание печени представляет собой прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), PFIC типа 1, PFIC типа 2, PFIC типа 3, синдром Алажиля (ALGS), билиарную атрезию (BA), билиарную атрезию после процедуры по Касаи, билиарную атрезию после трансплантации печени, синдром Дубина-Джонсона, холестаз после трансплантации печени, заболевание печени, ассоциированное с состоянием после трансплантации печени, заболевание печени, ассоциированное с синдромом кишечной недостаточности, повреждение печени, опосредованное желчными кислотами, детский первичный склерозирующий холангит (PSC), синдром дефицита MRP2, неонатальный склерозирующий холангит, детский обструктивный холестаз, детский необструктивный холестаз, детский внепеченочный холестаз, детский внутрипеченочный холестаз, детский первичный внутрипеченочный холестаз, детский вторичный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), BRIC типа 1, BRIC типа 2, BRIC типа 3, холестаз, ассоциированный с полным парентеральным питанием, паранеопластический холестаз, синдром Штауффера, холестаз, ассоциированный с лекарствами, холестаз, ассоциированный с инфекцией, или желчекаменную болезнь.

[00040] Согласно одному варианту осуществления детское холестатическое заболевание печени представляет собой PFIC, ALGS, BA или детский PSC.

[00041] Согласно одному варианту осуществления детское холестатическое заболевание печени характеризуется одним или несколькими симптомами, выбранными из желтухи, зуда, цирроза, гиперхолемии, неонатального синдрома дыхательной недостаточности, пневмонии легких, повышенной сывороточной концентрации желчных кислот, повышенной концентрации желчных кислот в печени, повышенной сывороточной концентрации билирубина, гепатоцеллюлярного повреждения, рубцевания печени, печеночной недостаточности, гепатомегалии, ксантом, мальабсорбции, спленомегалии, диареи, панкреатита, гепатоцеллюлярного некроза, формирования гигантских клеток, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного кровотечения, портальной гипертензии, потери слуха, утомляемости, потери аппетита, анорексии, специфического запаха, темной мочи, светлого стула, стеатореи, отсутствия прибавки в весе и почечной недостаточности.

[00042] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения интенсивности зуда, включающему в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или фармацевтической лекарственной формы согласно любому из предшествующих вариантов осуществления.

[00043] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения интенсивности гиперхолемии, включающему в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или фармацевтической лекарственной формы согласно любому из предшествующих вариантов осуществления.

[00044] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения интенсивности ксантомы, включающему в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или фармацевтической лекарственной формы согласно любому из предшествующих вариантов осуществления.

[00045] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу снижения у субъекта уровней желчи в сыворотке крови и печени, включающему в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или фармацевтической лекарственной формы согласно любому из предшествующих вариантов осуществления.

[00046] Согласно одному варианту осуществления любого из предшествующих способов, субъект детского возраста находится в возрасте от 6 месяцев до 18 лет.

[00047] Согласно одному варианту осуществления любого из предшествующих способов, способ дополнительно включает в себя введение второго терапевтического средства.

[00048] Согласно одному варианту осуществления второе терапевтическое средство представляет собой UDCA, рифампицин, антигистаминное средство, FXR-таргетирующее лекарственное средство или их комбинацию.

[00049] Согласно одному варианту осуществления второе терапевтическое средство вводят в субклиническом терапевтически эффективном количестве.

[00050] Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения интенсивности детского холестатического заболевания печени, включающему в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции или фармацевтической лекарственной формы согласно любому из предшествующих вариантов осуществления в комбинации с субклиническим терапевтически эффективным количеством второго терапевтического средства, выбранного из группы, состоящей из UDCA, рифампицина, антигистаминного средства и FXR-таргетирующего лекарственного средства.

[00051] Согласно одному варианту осуществления субклиническое терапевтически эффективное количество второго терапевтического средства по меньшей мере на 10% ниже количества второго терапевтического средства, вводимого в качестве монотерапии. Согласно одному варианту осуществления субклиническое терапевтически эффективное количество второго терапевтического средства по меньшей мере на 20% ниже количества второго терапевтического средства, вводимого в качестве монотерапии.

[00052] Согласно одному варианту осуществления второе терапевтическое средство представляет собой агонист PPAR. Согласно одному варианту осуществления агонист PPAR выбран из безафибрата, селаделпара (MBX-8025), GW501516 (кардарина), фенофибрата, элафибранора, REN001, KD3010, ASP0367 и CER-002.

[00053] Согласно одному варианту осуществления агонист PPAR представляет собой агонист PPAR δ . Согласно одному варианту осуществления агонист PPAR δ выбран из селаделпара (MBX-8025), REN001, KD3010, ASP0367 и CER-002.

[00054] Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения интенсивности детского холестатического заболевания печени, включающему в себя введение субъекту детского возраста терапевтически

эффективного количества мараликсибата в комбинации с терапевтически эффективным количеством агониста PPAR.

[00055] Согласно одному варианту осуществления агонист PPAR выбран из безафибрата, селаделпара (MBX-8025), GW501516 (кардарина), фенофибрата, элафибранора, REN001, KD3010, ASP0367 и CER-002.

[00056] Согласно одному варианту осуществления агонист PPAR представляет собой агонист PPAR δ . Согласно одному варианту осуществления агонист PPAR δ выбран из селаделпара (MBX-8025), REN001, KD3010, ASP0367 и CER-002.

[00057] Способ по п. 69, где детское холестатическое заболевание печени представляет собой склерозирующий холангит.

[00058] Способ по п. 69, где детское холестатическое заболевание печени выбрано из PSC и PBC.

[00059] Указанные и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидны специалистам в данной области техники после прочтения последующего подробного раскрытия настоящего изобретения, включая прилагаемую формулу изобретения.

Краткое описание чертежей

[00060] Файл патента или заявки содержит по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии указанного патента или опубликованной патентной заявки с цветными рисунками будут предоставлены офисом по запросу и с уплатой необходимой пошлины.

[00061] Фигура 1 представляет собой график стабильности раствора мараликсибата для перорального применения при 25°C и относительной влажности (отн. влажн.) 60%.

[00062] Фигура 2 представляет собой график эффекта концентрации дигидрата динатриевой соли EDTA на уровни примесного продукта окисления, хлорида дезметилмараликсибата, в раствора мараликсибата для перорального применения при 25°C и при 40°C.

[00063] Фигуры 3А-3Е представляют собой графики ItchRO, доз мараликсибата и выбранных противозудных лекарственных средств для 5 типичных пациентов с PFIC, включенных в исследование LUM001-501. На Фигуре 3А представлен пациент, прекративший прием рифампицина и UDCA, но сохранивший при этом отличный контроль над зудом. На Фигуре 3В представлен пациент, прекративший прием рифампицина, но сохранивший при этом отличный контроль над зудом. На Фигуре 3С

представлен пациент, прекративший прием рифампицина, но сохранивший при этом отличный контроль над зудом. На Фигуре 3D представлен пациент, прекративший прием UDCA, но сохранивший при этом контроль над зудом. На Фигуре 3E представлен пациент, прекративший прием UDCA, но сохранивший при этом контроль над зудом.

[00064] Фигура 4 отражает средние концентрации желчных кислот в печени и сыворотке, ALT, общего билирубина и ALP, выраженные относительно средних значений у мышей MDR2^{-/-}, обработанных несущей средой. Однофакторный дисперсионный анализ применяли для определения различий между группами, получавшими лечение, относительно «контроля с введением несущей среды» с **** $p < 0,0001$, *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[00065] В настоящем документе раскрыты подробные варианты осуществления настоящего изобретения; однако следует понимать, что раскрытые варианты осуществления являются лишь иллюстративными применительно к изобретению, 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. Поэтому, конкретные структурные и функциональные детали, раскрытые в настоящем документе, не следует интерпретировать как ограничивающие, а лишь как основу, дающую представление для обучения специалиста в данной области техники различным вариантам применения настоящего изобретения.

[00066] Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается средним специалистом в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

[00067] Если из контекста явно не следует иное, то используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа «а», «an» и «the» включают ссылки на множественное число. Таким образом, например, ссылка на «способ» включает в себя 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 раскрытия.

[00068] Термины «лечить» или «лечение» состояния, нарушения или состояния включают в себя: (1) предупреждение, задержку или снижение заболеваемости и/или вероятности появления по меньшей мере одного клинического или субклинического симптома заболевания, нарушения или состояния, развивающегося у субъекта, который

может быть поражен указанным состоянием, нарушением или состоянием или предрасположен к нему, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов состояния, нарушения или состояния; или (2) ингибирование состояния, нарушения или состояния, т. е. остановку, уменьшение или задержку развития заболевания или его рецидива или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; или (3) облегчение заболевания, т. е. индукцию регресса состояния, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов. Польза для субъекта, подлежащего лечению, является либо статистически значимой, либо по меньшей мере ощутимой для пациента или врача.

[00069] В контексте настоящего документа термины «субъект» или «пациент», или «индивидуум», или «животное» относятся к человеку, ветеринарным животным (например, кошкам, собакам, коровам, лошадям, овцам, свиньям, и т. д.) и экспериментальным животным для моделей заболеваний (например, мышам, крысам). Согласно предпочтительному варианту осуществления субъектом является человек.

[00070] Используемый в контексте настоящего документа применительно к дозе или количеству термин «эффективный» относится к такому количеству соединения или фармацевтической композиции, которое достаточно для достижения желаемой активности при введении нуждающемуся в этом субъекту. Обратите внимание, что при введении комбинации действующих веществ эффективное количество комбинации может включать или не включать количества каждого вещества, которые были бы эффективны при индивидуальном введении. Точное требуемое количество будет варьировать от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести подвергаемого лечению состояния, конкретного применяемого лекарства или лекарств, способа введения и т. п.

[00071] Используемая в связи с композициями согласно настоящему изобретению выражение «фармацевтически приемлемый» относится к химическим соединениям и другим ингредиентам таких композиций, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают нежелательных реакций при введении млекопитающим (например, человеку). В контексте настоящего документа 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.

[00072] В настоящем документе диапазоны могут быть представлены в виде интервала «приблизительно» или «примерно» от одного конкретного значения и/или

«приблизительно» или «примерно» до другого конкретного значения. Если указан такой диапазон, то другой вариант осуществления включает в себя интервал от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Используемые в контексте настоящего документа для любых числовых значений или диапазонов термины «приблизительно» или «примерно» указывают на подходящий допуск на размер, который позволяет части или совокупности компонентов функционировать по назначению, описанному в настоящем документе. Более конкретно, термины «приблизительно» или «примерно» могут относиться к диапазону значений $\pm 20\%$ от приведенного значения, например «приблизительно 90%» может относиться к диапазону значений от 71% до 99%.

[00073] Под «содержащим» или «включающим в себя» или «включающим» подразумевается, что в композиции, изделии или способе присутствует по меньшей мере поименованное соединение, элемент, частица или стадия способа, но при этом не исключается присутствие других соединений, веществ, частиц или стадий способа, даже если другие такие соединения, вещества, частицы или стадии способа выполняют ту же функцию, что и поименованные элементы.

[00074] Соединения согласно настоящему изобретению включают в себя соединения, которые описаны в общих чертах в настоящем документе и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем документе. Если не указано иное, то в контексте настоящего документа применяются следующие определения. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в документах “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и “March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00075] Также следует понимать, что упоминание одной или нескольких стадий способа не исключает присутствия дополнительных стадий способа или промежуточных стадий способа между теми стадиями, которые указаны в явном виде. По аналогии также следует понимать, что упоминание одного или нескольких компонентов в устройстве или системе не исключает присутствия дополнительных компонентов или промежуточных компонентов между компонентами, которые указаны в явном виде.

[00076] Если не указано иное, то все кристаллические формы соединений согласно настоящему изобретению и их солей также подпадают под объем настоящего изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть выделены в

различных аморфных и кристаллических формах, включая без ограничения формы, которые являются безводными, гидратированными, несольватированными или сольватированными. Примеры гидратов включают полугидраты, моногидраты, дигидраты, и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению являются безводными и несольватированными. Под «безводным» подразумевается, что кристаллическая форма соединения по существу не содержит связанной воды в структуре кристаллической решетки, т. е. соединение не формирует кристаллогидрат.

[00077] Используемый в контексте настоящего документа термин «кристаллическая форма» означает определенную конфигурацию решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества обычно характеризуются разными кристаллическими решетками (например, элементарные ячейки), которым приписываются разные физические свойства, характерные для каждой из кристаллических форм. В некоторых случаях разные конфигурации решетки характеризуются разным содержанием воды или растворителя. Различные кристаллические решетки могут быть идентифицированы методами определения характеристик твердого состояния, такими как порошковая рентгеновская дифракция (PXRD). Другие методы определения характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), динамическая сорбция паров (DVS), ЯМР твердого тела, и т. п., дополнительно помогают идентифицировать кристаллическую форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

[00078] Кристаллические формы вещества включают как сольватированные (например, гидратированные), так и несольватированные (например, безводные) формы. Гидратная форма представляет собой кристаллическую форму, в кристаллическую решетку которой включена вода. Гидратные формы могут представлять собой стехиометрические гидраты, в которых вода присутствует в решетке в определенном соотношении вода/молекула, например, в виде полугидратов, моногидратов, дигидратов, и т. д. Гидратные формы также могут быть нестехиометрическими, в которых содержание воды является переменным и зависит от внешних условий, таких как влажность.

[00079] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения согласно настоящему изобретению по существу очищенным. Под «по существу очищенным» подразумевается, что конкретное соединение по меньшей мере частично очищено от примесей. Например, согласно некоторым вариантам осуществления соединения согласно настоящему изобретению содержит приблизительно менее чем 50%, приблизительно менее чем 40%, приблизительно менее чем 30%, приблизительно менее чем 20%, приблизительно

менее чем 15%, приблизительно менее чем 10%, приблизительно менее чем 5%, приблизительно менее чем 2,5%, приблизительно менее чем 1% или приблизительно менее чем 0,5% примесей. Примеси как правило составляет все, что не является по существу очищенным соединением, включая, например, другие кристаллические формы и другие вещества.

[00080] В контексте настоящего документа термин «исходный уровень» или «исходный уровень перед введением» относится к информации, собранной в начале исследования, или к начальному известному значению, которое используется для сравнения с более поздними данными. Исходный уровень представляет собой начальное измерение измеримого состояния, которое проводится на раннем этапе и используется для сравнения с течением времени для поиска изменений в измеримом состоянии. Например, сывороточная концентрация желчных кислот 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 измеряемого качественного показателя, используемое для сравнения со значениями, представляющими собой реакцию на вмешательство или внешний стимул. Исходным уровнем является «нулевое» время, после чего участники исследования получают экспериментальное средство, вмешательство или отрицательный контроль. Например, «исходный уровень» может относиться в некоторых случаях: 1) к состоянию измеряемой количественной величины непосредственно перед началом клинического исследования, или 2) к состоянию измеряемой количественной величины непосредственно перед изменением уровня дозировки или вводимой пациенту композиции от первого уровня дозировки или композиции ко второму уровню дозировки или композиции.

[00081] Используемые в контексте настоящего документа термины «уровень» и «концентрация» используются взаимозаменяемо. Например, «высокие уровни сывороточного билирубина» можно альтернативно перефразировать как «высокие концентрации сывороточного билирубина».

[00082] Используемые в контексте настоящего документа термины «нормализованный» или «нормальный диапазон» обозначают зависящие от возраста значения, которые находятся в пределах диапазона, соответствующего здоровому индивидууму (т. е. нормальные или нормализованные значения). Например, выражение «концентрации сывороточного билирубина нормализовались в течение трех недель» означает, что концентрации сывороточного билирубина находились в пределах диапазона, известного из уровня техники как диапазона, соответствующего здоровому индивидууму

(т. е. в пределах нормального, а не, например, повышенного диапазона) в течение трех недель. Согласно различным вариантам осуществления нормализованная сывороточная концентрация билирубина составляет приблизительно от 0,1 мг/дл до 1,2 мг/дл. Согласно различным вариантам осуществления нормализованная сывороточная концентрация желчных кислот составляет приблизительно от 0 мкмоль/л до 25 мкмоль/л.

[00083] В контексте настоящего документа термины «ITCHRO(OBS)» и «ITCHRO» (в качестве альтернативы, «ItchRO(Pt)») используются взаимозаменяемо с уточнением, что шкала ITCHRO(OBS) применяется для измерения тяжести зуда у детей в возрасте менее 18 лет, и шкала ITCHRO применяется для измерения тяжести зуда у взрослых в возрасте более 18 лет. Поэтому, если шкала ITCHRO(OBS) упомянута применительно к пациенту-взрослому, шкала ITCHRO представляет собой указанную шкалу. По аналогии, всякий раз, когда шкала ITCHRO упомянута применительно к пациенту-ребенку, шкала ITCHRO(OBS) обычно представляет собой указанную шкалу (некоторым старшим детям разрешено представлять свои результаты в виде баллов по шкале ITCHRO. Диапазон шкалы ITCHRO(OBS) соответствует значениям от 0 до 4, и диапазон шкалы ITCHRO соответствует значениям от 0 до 10.

[00084] Использованный в контексте настоящего документа термин «желчная кислота» или «желчные кислоты» включает стероидные кислоты (и/или их карбоксилатный анион) и их соли, обнаруживаемые в желчи животного (например, человека), включая в качестве неограничивающих примеров холевую кислоту, холат, дезоксихолевую кислоту, дезоксихолат, гиодезоксихолевую кислоту, гиодезоксихолат, гликохолевую кислоту, гликохолат, таурохолевую кислоту, таурохолат, хенодезоксихолевую кислоту, урсодезоксихолевую кислоту (UDCA), урсодиол, тауроурсодезоксихолевую кислоту, гликоурсодезоксихолевую кислоту, 7-В-метилхолевую кислоту, метиллитохолевую кислоту, хенодезоксихолат, литохолевую кислоту, литохолат, и т. п. Таурохолевую кислоту и/или таурохолат в настоящем документе называют ТСА. Любая ссылка в настоящем документе на желчную кислоту включает ссылку на желчную кислоту, на одну единственную желчную кислоту, на одну или несколько желчных кислот или по меньшей мере на одну желчную кислоту. Поэтому если не указано иное, то термины «желчная кислота», «соль желчной кислоты», «желчная кислота/соль», «желчные кислоты», «соли желчных кислот» и «желчные кислоты/соли», используются в настоящем документе взаимозаменяемо. Любая ссылка в настоящем документе на желчную кислоту включает в себя ссылку на желчную кислоту или ее соль. Кроме того, фармацевтически приемлемые сложные эфиры желчных кислот необязательно применяют в качестве описанных в настоящем документе «желчных кислот», например, желчные кислоты/соли,

конъюгированные с аминокислотой (например, с 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 ариловые сложные эфиры, замещенные или незамещенные гетероарилловые сложные эфиры, и т. п. Например, термин «желчная кислота» включает в себя холевую кислоту, конъюгированную с глицином или таурином: гликохолат и таурохолат, соответственно (и их соли). Любая ссылка в настоящем документе на желчную кислоту включает в себя ссылку на идентичное соединение, полученное из природного источника или синтетически. Кроме того, следует понимать, что любая отдельная ссылка в настоящем документе на компонент (желчную кислоту или иное) включает в себя ссылку на один единственный, один или более или по меньшей мере один из таких компонентов. По аналогии, если не указано иное, то любая многократно использованная в настоящем документе ссылка включает в себя ссылку на один единственный, один или более или по меньшей мере один из таких компонентов.

[00085] Использованный в контексте настоящего документа термин «композиция» включает в себя раскрытие 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», пероральную лекарственную форму или ректальную лекарственную форму, описанные в настоящем документе.

[00086] Используемые в контексте настоящего документа термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к количеству по меньшей мере одного вводимого средства (например, терапевтически действующего вещества), достаточному для достижения желаемого эффекта у субъекта или индивидуума, например для смягчения до некоторой степени одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, подвергаемого лечению. В определенных случаях результатом является снижение и/или ослабление интенсивности признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. В определенных случаях «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей описанное в настоящем документе средство, требуемое для обеспечения клинически значимого ослабления болезни. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае определяется с использованием любой подходящей методики, такой как исследование с повышением дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» ASBTI относится к количеству

ASBTI, достаточному для лечения холестаза или холестатического заболевания печени у субъекта или индивидуума.

[00087] Использованные в контексте настоящего документа термины «вводить», «осуществлять введение», «введение», и т. п. относятся к способам, которые могут применяться для осуществления доставки средств или композиций в требуемое место приложения биологического воздействия. Указанные способы включают без ограничения пероральные пути, введение в двенадцатиперстную кишку, парентеральную введение (включая внутривенное, подкожное, внутривнутрибрюшинное, внутримышечное, внутрисосудистое или инфузионное), местное введение и введение в прямую кишку. Методики введения, которые необязательно применяются для средств и способов, описанных в настоящем документе, могут быть найдены в таких источниках, как, например, текущие издания документов Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Pergamon; и Remington's, *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., каждый из которых включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе средства и композиции вводят перорально.

[00088] Термин «ингибитор ASBT» относится к соединению, которое ингибирует апикальный натрий-зависимый транспорт желчи или любой рекуперативный транспорт солей желчных кислот. Термин «апикальный натрий-зависимый транспортер (ASBT)» применяют взаимозаменяемо с термином «транспортер желчных кислот в подвздошной кишке (IBAT)».

Желчные кислоты

[00089] Желчь содержит воду, электролиты и множество органических молекул, включая желчные кислоты, холестерин, фосфолипиды и билирубин. Желчь секретируется печенью и хранится в желчном пузыре, и в результате сокращения желчного пузыря при питании жирной пищей желчь проходит через желчный проток в кишечник. Желчные кислоты/соли критичны для пищеварения и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов в тонком кишечнике. Взрослые люди продуцируют 400-800 мл желчи в сутки. Секреция желчи можно рассматриваться как процесс, происходящий в две стадии. Вначале гепатоциты секретируют желчь в каналцы, из которых она поступает в желчные протоки, и эта печеночная желчь содержит большие количества желчных кислот, холестерина и других органических молекул. Затем, по мере продвижения желчи по желчным протокам, она модифицируется посредством добавления водянистого, богатого бикарбонатами секрета из эпителиальных клеток протоков. В процессе хранения в желчном пузыре желчь концентрируется, обычно в пять раз.

[00090] Наиболее низкий ток желчи наблюдается в процессе воздержания от приема пищи, и основная часть ее возвращается в желчный пузырь для концентрирования. Когда кашица из переваренной пищи поступает в тонкий кишечник, кислота и частично переваренные жиры и протеины стимулируют секрецию холецистокинина и секретина, которые оба важны для секреции и тока желчи. Холецистокинин (холецисто = желчный пузырь и кинин = движение) представляет собой гормон, который стимулирует сокращения желчного пузыря и общего желчного протока, что приводит к поступлению желчи в кишечник. Наиболее сильным стимулом для высвобождения холецистокинина является присутствие жира в двенадцатиперстной кишке. Секретин представляет собой гормон, секретлируемый в ответ на кислоту в двенадцатиперстной кишке, и стимулирует билиарные клетки желчного протока секретировать бикарбонат и воду, которые увеличивают объем желчи и усиливают ее ток в кишечник.

[00091] Желчные кислоты/соли являются производными холестерина. Поступающий как часть пищи или синтезируемый в печени холестерин преобразуется в гепатоците в желчные кислоты/соли. Примеры таких желчных кислот/солей включают холевую и хенодезоксихолевую кислоты, которые затем конъюгируют с аминокислотой (такой как глицин или таурин) с образованием конъюгированной формы, которая активно секретруется в каналцы. Наиболее распространенными солями желчных кислот у человека являются холаты и дезоксихолаты, и они конъюгируют обычно либо с глицином, либо с таурином, с получением гликохолатов или таурохолатов, соответственно.

[00092] Свободный холестерин практически нерастворим в водных растворах, однако в желчи он становится растворимым по причине присутствия желчных кислот/солей и липидов. На синтез желчных кислот/солей в печени приходится большая часть распада холестерина в организме. У людей по грубым оценкам 500 мг холестерина преобразуется в желчные кислоты/соли и выводится с желчью каждые сутки. Поэтому, секреция в желчь является основным путем выведения холестерина. Большие количества желчных кислот/солей секретруются в кишечник каждые сутки, но только сравнительно малые их количества выводятся из организма. Это происходит по причине того, что приблизительно 95% желчных кислот/солей, поступающих в двенадцатиперстную кишку, всасывается обратно в кровь в подвздошной кишке в результате процесса, известного как «энтерогепатическая рециркуляция».

[00093] Венозная кровь из подвздошной кишки поступает непосредственно в портальную вену и, следовательно, через синусоидные капилляры печени. Гепатоциты очень эффективно экстрагируют желчные кислоты/соли из синусоидальной крови, и лишь малая часть ускользает из здоровой печени в системный кровоток. Затем желчные

кислоты/соли транспортируются через гепатоциты и заново секретируются в каналцы. Суммарный эффект такой энтерогепатической рециркуляции состоит в том, что каждая молекула соли желчной кислоты используется повторно приблизительно 20 раз, часто два или раза во процессе одной фазы пищеварения. Биосинтез желчи представляет основной путь метаболизма холестерина, что составляет более половины приблизительно от 800 мг/сутки холестерина, которые средний человек использует в процессах метаболизма. Для сравнения, в биосинтезе стероидных гормонов расходуется лишь приблизительно 50 мг холестерина в сутки. В течение суток требуется и секретируется в кишечник значительно более 400 мг солей желчных кислот, и это достигается путем рециклинга солей желчных кислот. Большая часть солей желчных кислот секретируется в верхний отдел тонкого кишечника и всасывается вместе с алиментарными липидами, которые они эмульгируют в нижнем отделе тонкого кишечника. Они отделяются от алиментарных липидов и возвращаются в печень для повторного использования. Таким образом, рециклинг способствует секреции 20-30 г солей желчных кислот в тонкий кишечник каждые сутки.

[00094] Желчные кислоты/соли являются амфипатическими, причем часть, полученная из холестерина, содержит как гидрофобные (жирорастворимые), так и полярные (гидрофильные) фрагменты, тогда как конъюгат с аминокислотой как правило является полярным и гидрофильным. Такая амфипатическая природа делает возможным выполнение желчными кислотами/солями двух важных функций: эмульгирование липидных агрегатов и солюбилизацию и транспорт липидов в водном микроокружении. Желчные кислоты/соли действуют в качестве детергентов для частиц алиментарного жира, что вызывает распад или эмульгирование глобул жира. Эмульгирование важно, поскольку оно значительно увеличивает поверхность жира, доступную для расщепления липазами, которые не могут проникнуть внутрь липидных капель. Кроме того, желчные кислоты/соли являются носителями липидов и способны солюбилизовать многие липиды с формированием мицелл, что критически важно для транспорта и всасывания жирорастворимых витаминов.

[00095] Используемый в контексте настоящего документа термин «несистемный» или «минимально всасываемый» относится к низкой системной биодоступности и/или всасыванию вводимого соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления несистемное соединение представляет собой соединение, которое системно по существу не всасывается. Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе содержащие ASBTI композиции доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку и всасываются несистемно (например, значительная часть ASBTI всасывается несистемно). Согласно некоторым

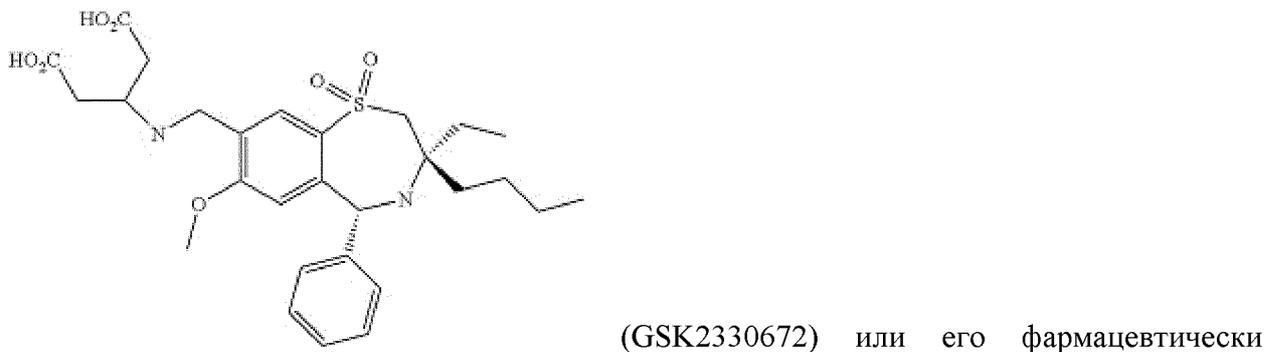
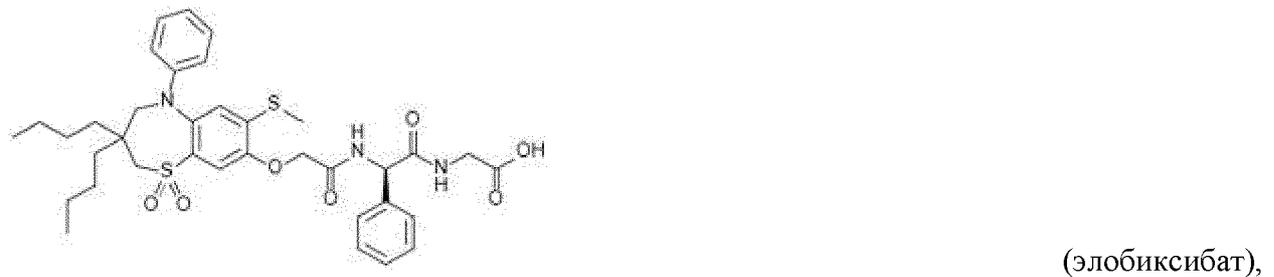
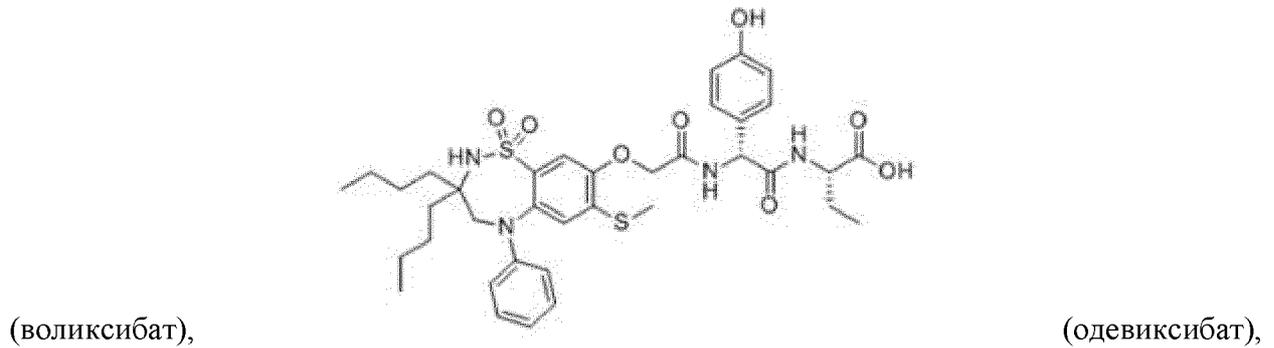
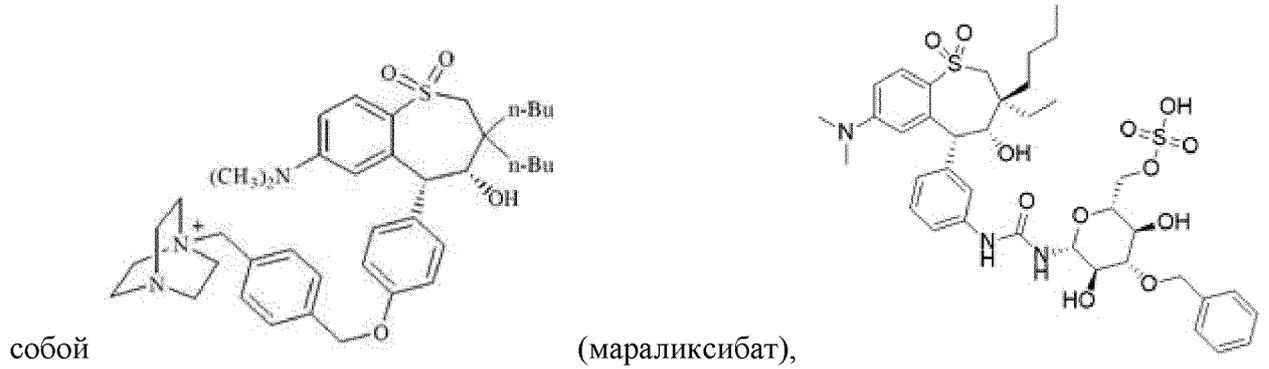
вариантам осуществления системное всасывание несистемного соединения составляет <0,1%, <0,3%, <0,5%, <0,6%, <0,7%, <0,8%, <0,9%, <1%, <1,5%, <2%, <3% или <5% введенной дозы (масс.% или мол.%). Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание несистемного соединения составляет <10% введенной дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание несистемного соединения составляет <15% введенной дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание несистемного соединения составляет <25% введенной дозы. Согласно альтернативному подходу, несистемный ASBTI представляет собой соединение с более низкой системной биодоступностью по сравнению с системной биодоступностью системного ASBTI (например, соединения 100A, 100C). Согласно некоторым вариантам осуществления биодоступность описанного в настоящем документе несистемного ASBTI составляет <30%, <40%, <50%, <60% или <70% от биодоступности системного ASBTI (например, соединения 100A, 100C).

[00096] Согласно альтернативному подходу описанные в настоящем документе композиции составлены так, чтобы системно доставлять <10% введенной дозы ASBTI. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции составлены так, чтобы системно доставлять <20% введенной дозы ASBTI. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции составлены так, чтобы системно доставлять <30% введенной дозы ASBTI. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции составлены так, чтобы системно доставлять <40% введенной дозы ASBTI. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции составлены так, чтобы системно доставлять <50% введенной дозы ASBTI. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции составлены так, чтобы системно доставлять <60% введенной дозы ASBTI. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции составлены так, чтобы системно доставлять <70% введенной дозы ASBTI. Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание определяют любым подходящим способом, включая оценку общего циркулирующего количества вещества, количества вещества, выведенного после введения, и т. п.

ASBTI

[00097] Согласно одному аспекту, композиции согласно настоящему изобретению содержат ASBTI в качестве действующего вещества. Различные ASBTI подходят для применения с композициями согласно настоящему раскрытию.

[00098] Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI представляет

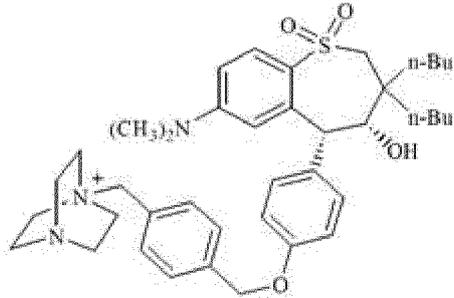


приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI представляет собой мараликсибат или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI представляет собой хлорид мараликсибата или его фармацевтически приемлемую альтернативную соль. Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI представляет собой воликсибат или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI представляет собой одевиксибат или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI представляет собой элобиксибат или его

фармацевтически приемлемую соль. Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI представляет собой GSK2330672 или его фармацевтически приемлемую соль.

[00099] Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI может представлять собой свободное основание или фармацевтически приемлемую соль соединений, раскрытых в настоящем документе.

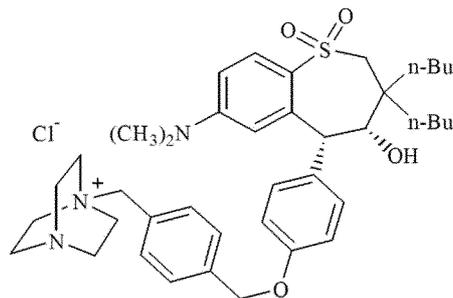
[000100] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI представляет



собой

(мараликсибат) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000101] Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI представляет собой

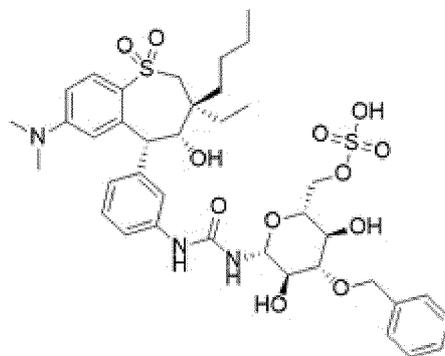


[000102]

(хлорид мараликсибата, LUM-001,

SHP625, хлорид лопиксибата) или его фармацевтически приемлемую альтернативную соль.

[000103] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI представляет собой



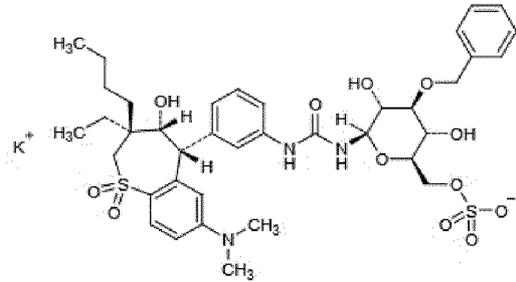
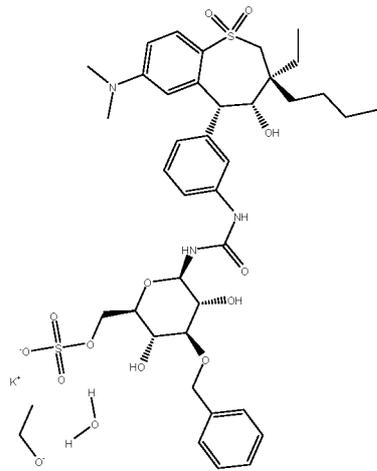
[000104]

(воликсибат, (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-

дигидрокситетрагидропиран-2-илметил)гидросульфат) или его фармацевтически приемлемую соль.

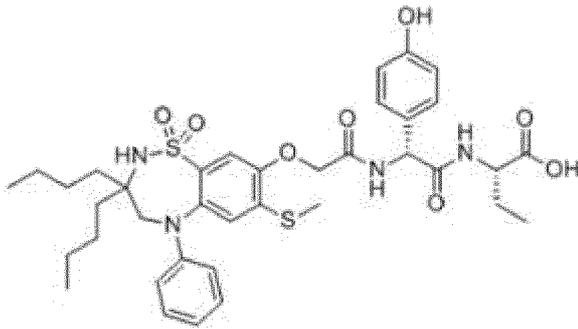
[000105] Согласно некоторым вариантам осуществления ASBTI представляет собой



[000106] или

(LUM-002; SHP626; SAR548304; воликсibat калия) или его фармацевтически приемлемую альтернативную соль.

[000107] Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI представляет собой

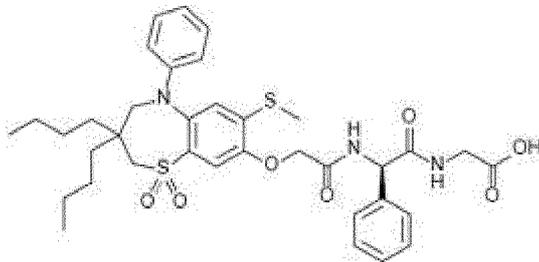


собой

(одевиксibat; AZD8294; WHO10706; AR-

H064974; SCHEMBL946468; A4250; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-а-[N-((S)-1-карбокситпропил)карбамоил]-4-гидроксибензил)карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000108] Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI представляет собой

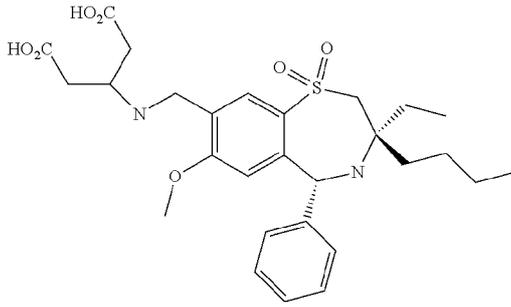


собой

(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]уксусную кислоту) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000109] 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)пентандиовую кислоту) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000110] Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе ASBTI синтезируют, как описано, например, в документе WO 96/05188, патентах США №№ 5,994,391; 7,238,684; 6,906,058; 6,020,330; и 6,114,322.

[000111] Согласно некоторым вариантам осуществления использованный в способах или композициях согласно настоящему изобретению ASBTI представляет собой мараликсibat (SHP625), воликсibat (SHP626) или одевиксibat (A4250), или их фармацевтически приемлемую соль.

[000112] Согласно некоторым вариантам осуществления использованный в способах или композициях согласно настоящему изобретению ASBTI представляет собой мараликсibat или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления использованный в способах или композициях согласно настоящему изобретению ASBTI представляет собой хлорид мараликсивата.

[000113] Согласно некоторым вариантам осуществления использованный в способах или композициях согласно настоящему изобретению ASBTI представляет собой воликсibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[000114] Согласно некоторым вариантам осуществления использованный в способах или композициях согласно настоящему изобретению ASBTI представляет собой одевиксibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[000115] Согласно некоторым вариантам осуществления использованный в способах или композициях согласно настоящему изобретению ASBTI представляет собой элобиксibat или его фармацевтически приемлемую соль.

[000116] Согласно некоторым вариантам осуществления использованный в способах или композициях согласно настоящему изобретению ASBTI представляет собой GSK2330672 или его фармацевтически приемлемую соль.

[000117] Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI может содержать смесь различных ASBTI; например, ASBTI может представлять собой

композицию, содержащую мараликсибат (например, хлорид мараликсибата), воликсibat, одевиксibat, GSK2330672, элобиксibat или их различные комбинации.

Детские дозированные лекарственные формы и композиции

[000118] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предложена детская дозированная лекарственная форма или композиция, содержащая терапевтически эффективное количество любого соединения, описанного в настоящем документе. В определенных случаях фармацевтическая композиция содержит ингибитор ASBT (например, любой ASBTI, описанный в настоящем документе), консервант и антиоксидант.

Консервант

[000119] Согласно определенным вариантам осуществления композиции согласно настоящему изобретению содержат консервант. Согласно определенным вариантам осуществления консервант представляет собой антимикробный консервант.

[000120] Согласно определенным вариантам осуществления антимикробный консервант выбран из группы, состоящей из пропиленгликоля, этилового спирта, глицерина, бензалкония хлорида, бензетония хлорида, бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилпарабена, цетримида (цетилтриметиламмония бромида), цетримония бромида, цетилпиридиния хлорида, хлоргексидина, хлорбутанола, хлорокрезола, крезола, этилпарабена, метилпарабена, фенола, феноксиэтанола, фенилэтилового спирта, фенилмеркурацетата, фенилмеркурбората, фенилмеркурнитрата, пропилпарабена, натрия бензоата, натрия дегидроацетата, натрия пропионата, сорбиновой кислоты, калия сорбата, тимеросала, тимола и их комбинаций.

[000121] Согласно определенным вариантам осуществления консервант представляет собой пропиленгликоль.

[000122] Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 10% композиции по массе. Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 20% композиции по массе. Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 25% композиции по массе. Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 30% композиции по массе.

[000123] Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 30% приблизительно до 40% композиции.

[000124] Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 32% приблизительно до 37% композиции. Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 33% приблизительно до 36% композиции.

[000125] Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 33% композиции. Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 34% композиции. Согласно определенным вариантам осуществления консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 35% композиции.

Антиоксидант

[000126] Согласно определенным вариантам осуществления композиции согласно настоящему изобретению содержат антиоксидант. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант выбран из группы, состоящей из аминокарбоновой кислоты, аминополикарбоновой кислоты, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, монотиоглицерина, натрия аскорбата, натрия формальдегидсульфоксилата, натрия метабисульфита, ВНТ, ВНА, натрия бисульфита, витамина Е или его производного, пропилгаллата и их комбинаций.

[000127] Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой аминополикарбоновую кислоту, выбранную из EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты), DTPA (диэтилентриаминпентауксусной кислоты), EGTA (этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), н/ТА (нитрилотриуксусной кислоты), ВАРТА (1,2-бис(о-аминофеноксид)этан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), NOTA (2,2',2''-(1,4,7-триазонан-1,4,7-триил)триуксусной кислоты), DOTA (тетракарбоновой кислоты) и EDDHA (этилендиамин-N,N'-бис(2-гидроксифенилуксусной кислоты).

[000128] Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант представляет собой EDTA.

[000129] Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,001% приблизительно до 1% композиции по массе. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант

присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,005% приблизительно до 0,75% композиции по массе. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,01% приблизительно до 0,5% композиции по массе. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,05% приблизительно до 0,25% композиции по массе. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,075% приблизительно до 0,2% композиции по массе. Согласно определенным вариантам осуществления антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 0,1% композиции по массе.

[000130] Согласно определенным вариантам осуществления подходящие лекарственные формы для детской лекарственной формы или композиции включают в себя жидкие лекарственные формы. В качестве неограничивающего примера жидкие лекарственные формы могут включать в себя водные или неводные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии и растворы, составы с регулируемым высвобождением, составы с замедленным высвобождением и быстродействующие составы. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, в которой детская лекарственная форма выбрана из раствора, сиропа, суспензии и эликсира.

[000131] Согласно другому аспекту в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере одно вспомогательное вещество представляет собой ароматизатор или подсластитель. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предложено покрытие. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предложена технология маскировки вкуса, выбранная из нанесения на частицы лекарства покрытия из полимера с нейтральным вкусом методом распылительной сушки, влажного гранулирования, нанесения покрытия в псевдооживленном слое и микроинкапсулирование; покрытие расплавленными восками из смеси расплавленных восков и других фармацевтических адьювантов; захват частиц лекарства путем комплексообразования, флокуляции или коагуляции водной полимерной дисперсии; адсорбция частиц лекарства на смоле и неорганических подложках; и диспергирование твердого вещества, при котором лекарство и одно или несколько соединений с нейтральным вкусом расплавляют и охлаждают либо соосаждают путем выпаривания растворителя. В некоторых вариантах предложены препараты с отложенным или поддерживаемым высвобождением, включающие частицы лекарства или гранулы, со скоростью, зависящей от полимера или матрицы. Согласно

некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предложен состав с отложенным или замедленным высвобождением, включающий в себя частицы или гранулы лекарства в полимере или матрице с регулированием скорости высвобождения.

[000132] Подходящие подсластители включают сахарозу, глюкозу, фруктозу или интенсивные подсластители, т.е. вещества с повышенной сладостью по сравнению с сахарозой (например, по меньшей мере в 10 раз слаще сахарозы). Подходящие интенсивные подсластители включают аспартам, сахарин, сахарин натрия, калия или кальция, ацесульфам калия, сукралозу, алитам, ксилит, цикламат, неомат, неогесперидин дигидрохалькон или их смеси, тауматин, палатинит, стевиозид, ребаудиозид, Magnasweet®. Общая концентрация подсластителей может варьировать от фактически нулевой приблизительно до 300 мг/мл в расчете на жидкую композицию.

[000133] Для усиления вкусовой привлекательности жидкой композиции после разведения в водной среде в композицию могут быть добавлены один или несколько корригентов вкуса, чтобы скрыть вкус ингибитора ASBT. Корригент вкуса может представлять собой подсластитель, ароматизатор или их комбинацию. Корригенты вкуса обычно включают в состав в количестве приблизительно до 0,1% или 5% масс. от всей фармацевтической композиции. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения композиция содержит как подсластитель(и), так и ароматизатор(ы).

[000134] В контексте настоящего документа ароматизатор представляет собой вещество, способное улучшить вкус или запах композиции. Подходящие природные или синтетические ароматизаторы могут быть выбраны из стандартных справочников, например Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3rd edition (1995). Неограничивающие примеры ароматизаторов и/или подсластителей, применимых в описанных в настоящем документе составах, включают, например, сироп акации, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварский крем, ягоды, черную смородину, ирис, кальция цитрат, камфору, карамель, вишню, вишневый крем, шоколад, корицу, жевательную резинку, цитрус, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сладкую вату, какао, колу, свежую вишню, свежий цитрус, цикламат, cyclamate, декстрозу, эвкалипт, эвгенол, фруктозу, фруктовый пунш, имбирь, глицирретинат, сироп лакричного корня (лакрицу), виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, моноаммония глирризинат (MagnaSweet®), мальтол, маннит, клен, алтей аптечный, ментол, мятный крем, смесь ягод, неогесперидин DC, неотам, апельсин, груша, персик, мяту перечную, мятный крем, порошок Prosweet®, малину, сассафрас, ром, сахарин, сафрол, сорбит, мяту, мятный крем, клубнику, клубничный крем, стевию, сукралозу, сахарозу, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калий, маннит, талин, силит, сукралозу, сорбит, швейцарский крем, тагатозу,

мандарин, тауматин, тутти-фрутти, ванилин, орех, арбуз, дикую вишню, винтергрэн, ксилит, или любые комбинации указанных ароматизирующих средств, например анис-ментол, вишня-анис, корица-апельсин, вишня-корица, шоколад-мята, мед-лимон, лимон-лайм, лимон-мята, ментол-эвкалипт, апельсин-крем, ванилин-мята и их смеси. Ароматизаторы могут применяться по отдельности или в комбинации из двух или нескольких ароматизаторов. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит подсластитель или ароматизатор в диапазоне концентраций приблизительно от 0,001% приблизительно до 5,0% объемн. композиции. Согласно одному варианту осуществления композиция содержит подсластитель или ароматизатор в диапазоне концентраций приблизительно от 0,001% приблизительно до 1,0% объемн. водной дисперсии. Согласно другому варианту осуществления композиция содержит подсластитель или ароматизатор в диапазоне концентраций приблизительно от 0,002% приблизительно до 0,5% объемн. композиции. Согласно еще одному варианту осуществления композиция содержит подсластитель или ароматизатор в диапазоне концентраций приблизительно от 0,003% приблизительно до 0,25% объемн. композиции. Согласно еще одному варианту осуществления композиция содержит подсластитель или ароматизатор в диапазоне концентраций приблизительно от 0,005% приблизительно до 0,1% объемн. композиции.

[000135] Согласно определенным вариантам осуществления детская фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, содержит одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, в качестве действующего вещества в форме свободной кислоты или в форме 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). В некоторых случаях, описанное в настоящем документе соединение существует в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, существует в несольватированной или сольватированной форме, где сольватированные формы включают в себя любой фармацевтически приемлемый растворитель, например, воду, этанол, и т. п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются описанными в настоящем документе.

[000136] Согласно некоторым вариантам осуществления «носитель» для детских фармацевтических композиций включает в себя фармацевтически приемлемое

вспомогательное средство и выбирается исходя из совместимости с описанными в настоящем документе соединениями, такими как ASBTI, и профилем высвобождения нужной лекарственной формы. Иллюстративные вещества-носители включают такие вещества, как связующие вещества, суспендирующие агенты, разрыхлители, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, лубриканты, смачивающие вещества, разбавители, и т. п. См., например, документы 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; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), каждый из которых включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

[000137] Более того, согласно определенным вариантам осуществления детские фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, составлены в виде лекарственной формы. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе предложена лекарственная форма, содержащая описанное в настоящем документе соединение, подходящая для введения индивидууму. Согласно определенным вариантам осуществления подходящие лекарственные формы включают в качестве неограничивающего примера водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, жидкие пероральные лекарственные формы, составы с регулируемым высвобождением, быстродействующие составы, составы с отсроченным высвобождением, составы с замедленным высвобождением, составы с замедленным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением и составы со смешанным типом немедленного/регулируемого высвобождения.

[000138] Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, вводят перорально в ассоциации с носителем, подходящим для доставки в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта (например, в дистальные отделы подвздошной кишки, в толстую кишку и/или в прямую кишку).

[000139] Согласно определенным вариантам осуществления детская композиция, описанная в настоящем документе, содержит ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, в ассоциации с матрицей (например, матрицей, содержащей гипермеллозу), что обеспечивает регулируемое высвобождение действующего вещества в дистальном отделе подвздошной кишки и/или в толстой кишке. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит pH-чувствительный полимер

(например, матрицу MMX™ производства Cosmo Pharmaceuticals) и обеспечивает регулируемое высвобождение действующего вещества в дистальной части подвздошной кишки. Примеры таких pH-чувствительных полимеров, подходящих для регулируемого высвобождения, включают без ограничения: полиакриловые полимеры (например, анионные полимеры метакриловой кислоты и/или сложных эфиров метакриловой кислоты, например полимеры Carborol®), которые содержат кислотные группы (например, -COOH, -SO₃H) и набухают в кишечнике при основных значениях pH (например, при значениях pH приблизительно от 7 приблизительно до 8). Согласно некоторым вариантам осуществления композиция, подходящая для регулируемого высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки, содержит действующее вещество в виде микрочастиц (например, микронизированное действующее вещество). Согласно некоторым вариантам осуществления для доставки усилителя секреции энтероэндокринного пептида в дистальный отдел подвздошной кишки подходит ядро из неферментативно разлагаемого поли(dl-лактид-ко-гликолида) (PLGA). Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма, содержащая усилитель секреции энтероэндокринного пептида, снабжена покрытием из кишечнорастворимого полимера (например, Eudragit® S-100, ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетата фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложные эфиры метакриловой кислоты, и т. п.) для сайт-специфичной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки и/или в толстую кишку. Согласно некоторым вариантам осуществления для целевой доставки в дистальный отдел подвздошной кишки подходят активированные бактериями системы. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан, и/или Azo гидрогели, и/или конъюгаты действующего вещества с гликозидами (например, конъюгаты с D-галактозидом, β-D-ксилопиранозидом, и т. п.). Примеры ферментов желудочно-кишечной микрофлоры включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β-D-глюкозидаза, α-L-арабинофуранозидаза, β-D-ксилопиранозидаза, и т. п.

[000140] Описанная в настоящем документе детская фармацевтическая композиция необязательно содержит дополнительное терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее вещество, наполнитель, суспендирующий агент, ароматизатор, подсластитель, разрыхлитель, диспергатор, поверхностно-активное вещество, лубрикант, краситель, разбавитель, солубилизатор, увлажнитель, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающее

вещество, антивспениватель, антиоксидант, консервант, или одну или несколько их комбинаций.

Жидкие лекарственные формы

[000141] Фармацевтические жидкие лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в соответствии с методиками, хорошо известными специалистам в области фармацевтики.

[000142] Раствор относится к жидкому фармацевтическому составу, в котором действующее вещество растворено в жидкости. Фармацевтические растворы согласно настоящему изобретению включают сиропы и эликсиры. Суспензия относится к жидкому фармацевтическому составу, в котором действующее вещество представляет собой осадок в жидкости.

[000143] Желательно, чтобы жидкая лекарственная форма характеризовалась конкретным значением pH и/или поддерживалась внутри конкретного диапазона значений pH. Для регулирования значения pH можно использовать подходящую буферную систему. Кроме того, буферная система должна характеризоваться достаточной силой для поддержания целевого диапазона значений pH. Примеры буферной системы, применимой в настоящем изобретении, включают без ограничения цитратные буферы, фосфатные буферы или любой другой подходящий буфер, известный из уровня техники. Буферная система предпочтительно включает цитрат натрия, цитрат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, дигидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия, и т. д. Концентрация буферной системы в конечной суспензии варьируют в зависимости от таких факторов, как сила буферной системы и значения pH/интервалы значений pH, требуемые для жидкой лекарственной формы. Согласно одному варианту осуществления в конечной жидкой лекарственной форме концентрация составляет от 0,005 до 0,5% масс./объемн.

[000144] Фармацевтическая композиция, содержащая жидкую лекарственную форму согласно настоящему изобретению также может включать в себя суспендирующий агент/стабилизатор для предупреждения осаждения действующего вещества. Со временем осаждение может привести к налипанию действующего вещества на внутренние стенки упаковки продукта, что приводит к затруднению редиспергирования и точного дозирования. Подходящие стабилизаторы включают без ограничения полисахаридные стабилизаторы, такие как ксантановая, гуаровая и трагакантовая камеди, а также производные НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозы), метилцеллюлозу и Avicel RC-591 (микрористаллическая целлюлоза/карбоксиметилцеллюлоза натрия). Согласно другому варианту осуществления в качестве стабилизатора также можно использовать поливинилпирролидон (PVP).

[000145] В дополнение к упомянутым выше компонентам содержащая ASBTI пероральная композиция также может дополнительно содержать другие вспомогательные вещества, часто встречающиеся в фармацевтических композициях, такие как альтернативные растворители, корригенты вкуса, антиоксиданты, наполнители, подкислители, ингибиторы ферментов и другие компоненты, описанные в документе Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al., Eds., 4th Edition, Pharmaceutical Press (2003), который включен во всей его полноте в настоящий документ посредством ссылки для любых целей.

[000146] Добавление альтернативного растворителя может способствовать улучшению растворимости действующего вещества в жидкой лекарственной форме и, следовательно, всасываемости и биодоступности в организме субъекта. Альтернативные растворители предпочтительно включают метанол, этанол или пропиленгликоль и т. д.

[000147] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу приготовления жидкой лекарственной формы. Способ включает в себя стадии приготовления смеси ASBTI или его фармацевтически приемлемых солей с компонентами, включающими глицерин или сироп или их смеси, консервант, буферную систему и суспендирующий агент/стабилизатор, и т. д. в жидкой среде. В общем, жидкую лекарственную форму готовят путем равномерного и тщательного смешивания указанных различных компонентов в жидкой среде. Например, компоненты, такие как глицерин или сироп или их смеси, консервант, буферная система и суспендирующий агент/стабилизатор, и т. д. могут быть растворены в воде с формированием водного раствора, а затем в водном растворе может быть диспергировано действующее вещество с формированием суспензии.

[000148] Согласно некоторым вариантам осуществления жидкая лекарственная форма, предложенная в настоящем документе, может находиться в объеме приблизительно от 0,001 мл приблизительно до 50 мл. Согласно некоторым вариантам осуществления жидкая лекарственная форма, предложенная в настоящем документе, может находиться в объеме приблизительно от 0,01 мл приблизительно до 20 мл. Согласно некоторым вариантам осуществления жидкая лекарственная форма, предложенная в настоящем документе, может находиться в объеме приблизительно от 0,05 мл приблизительно до 10 мл. Согласно некоторым вариантам осуществления жидкая лекарственная форма, предложенная в настоящем документе, может находиться в объеме приблизительно от 0,1 мл приблизительно до 5 мл. Согласно некоторым вариантам осуществления жидкая лекарственная форма, предложенная в настоящем документе, может находиться в объеме приблизительно от 0,1 мл приблизительно до 3 мл.

[000149] Согласно некоторым вариантам осуществления жидкая лекарственная форма, предложенная в настоящем документе, может находиться в объеме, составляющем приблизительно 0,1 мл, или приблизительно 0,15 мл, или приблизительно 0,2 мл, или приблизительно 0,25 мл, или приблизительно 0,3 мл, или приблизительно 0,35 мл, или приблизительно 0,4 мл, или приблизительно 0,45 мл, или приблизительно 0,5 мл, или приблизительно 0,55 мл, или приблизительно 0,6 мл, или приблизительно 0,65 мл, или приблизительно 0,7 мл, или приблизительно 0,75 мл, или приблизительно 0,8 мл, или приблизительно 0,85 мл, или приблизительно 0,9 мл, или приблизительно 0,95 мл, или приблизительно 1,00 мл, или приблизительно 1,05 мл, или приблизительно 1,1 мл, или приблизительно 1,2 мл, или приблизительно 1,25 мл, или приблизительно 1,5 мл, или приблизительно 1,75 мл, или приблизительно 2,00 мл, или приблизительно 2,25 мл, или приблизительно 2,5 мл, или приблизительно 2,75 мл, или приблизительно 3,00 мл.

[000150] Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI может присутствовать в количестве в диапазоне приблизительно от 0,001% приблизительно до 90% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI может присутствовать в количестве в диапазоне приблизительно от 0,01% приблизительно до 80% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI может присутствовать в количестве в диапазоне приблизительно от 0,1% приблизительно до 50% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI может присутствовать в количестве в диапазоне приблизительно от 0,2% приблизительно до 25% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI может присутствовать в количестве в диапазоне приблизительно от 0,5% приблизительно до 10% от общего объема. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI может присутствовать в количестве в диапазоне приблизительно от 0,5% приблизительно до 5% от общего объема.

[000151] Согласно одному варианту осуществления композиции, описанные в настоящем документе, могут находиться в жидком объеме, составляющем приблизительно от 0,01 мл приблизительно до 50 мл, или приблизительно от 0,1 мл приблизительно до 5 мл, и действующее вещество (например, мараликсибат) может присутствовать в количестве в диапазоне приблизительно от 0,001 мг/мл приблизительно до 500 мг/мл, или приблизительно от 0,5 мг/мл приблизительно до 100 мг/мл, или приблизительно от 1 мг/мл приблизительно до 80 мг/мл, или приблизительно от 5 мг/мл приблизительно до 50 мг/мл, или приблизительно 5 мг/мл, или приблизительно 9,5 мг/мл, или приблизительно 10 мг/мл, или приблизительно 15 мг/мл, или приблизительно 20 мг/мл, или приблизительно 25 мг/мл,

или приблизительно 30 мг/мл, или приблизительно 35 мг/мл, или приблизительно 40 мг/мл или приблизительно 50 мг/мл.

[000152] Согласно одному неограничивающему варианту осуществления концентрация мараликсибата в композиции составляет 10 мг/мл в расчете на хлорид мараликсибата.

[000153] Согласно одному неограничивающему варианту осуществления концентрация мараликсибата в композиции составляет 9,5 мг/мл в расчете на свободное основание мараликсибата.

[000154] Согласно определенным вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, стабильны приблизительно в течение 1 месяца при комнатной температуре. Согласно определенным вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, стабильны приблизительно в течение 2 месяцев при комнатной температуре. Согласно определенным вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, стабильны приблизительно в течение 3 месяцев при комнатной температуре. Согласно определенным вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, стабильны приблизительно в течение 6 месяцев при комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления композиция стабильна по меньшей мере в течение 1 года при комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления композиция стабильна по меньшей мере в течение 18 месяцев при комнатной температуре. Согласно одному варианту осуществления композиция стабильна по меньшей мере в течение 2 лет при комнатной температуре.

[000155] Согласно определенным вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, представляют собой жидкие композиции для перорального введения.

Пути введения, лекарственные формы и схемы введения

[000156] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, и композиции, вводимые способами, описанными в настоящем документе, составляют для ингибирования повторного всасывания желчных кислот или снижения уровней содержания желчных кислот в сыворотке или печени. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, составляют для перорального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления такие составы вводят перорально. Согласно некоторым вариантам перорального введения композиции, описанные в настоящем документе, составляют для перорального введения и энтеральной доставки в толстую кишку.

[000157] Согласно определенным вариантам осуществления композиции или способы, описанные в настоящем документе, являются несистемными. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, несистемно доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки, в толстую кишку и/или в прямую кишку (например, значительная доля усилителя секреции энтероэндокринного пептида всасывается несистемно). Согласно некоторым вариантам осуществления пероральные композиции, описанные в настоящем документе, несистемно доставляют ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки, в толстую кишку и/или в прямую кишку (например, значительная доля усилителя секреции энтероэндокринного пептида всасывается несистемно).

[000158] Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 90% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 80% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 70% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 60% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 50% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 40% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 30% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 25% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 20% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 15% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 10% масс. ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления несистемные композиции, описанные в настоящем документе, системно доставляют менее чем 5% масс. ASBTI. Согласно некоторым вариантам осуществления системное всасывание определяют любым

подходящим способом, включая оценку общего циркулирующего количества вещества, количества вещества, выведенного после введения, и т. п.

[000159] Согласно определенным вариантам осуществления композиции и/или составы, описанные в настоящем документе, вводят по меньшей мере один раз в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления составы, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере два раза в сутки, тогда как согласно другим вариантам осуществления составы, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере три раза в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления составы, содержащие ASBTI, вводят до пяти раз в сутки. Следует понимать, что согласно определенным вариантам осуществления схема введения композиции, содержащей описанный в настоящем документе ASBTI, определяется с учетом различных факторов, таких как возраст, пол и рацион питания пациента.

[000160] Концентрация ASBTI, вводимого в составах, описанных в настоящем документе, варьирует в диапазоне приблизительно от 0,1 мМ приблизительно до 1 М. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимого в составах, описанных в настоящем документе, варьирует в диапазоне приблизительно от 1 мМ приблизительно до 750 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимого в составах, описанных в настоящем документе, варьирует в диапазоне приблизительно от 1 мМ приблизительно до 500 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимого в составах, описанных в настоящем документе, варьирует в диапазоне приблизительно от 1 мМ приблизительно до 500 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимого в составах, описанных в настоящем документе, варьирует в диапазоне приблизительно от 1 мМ приблизительно до 250 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимого в составах, описанных в настоящем документе, варьирует в диапазоне приблизительно от 5 мМ приблизительно до 100 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимого в составах, описанных в настоящем документе, варьирует в диапазоне приблизительно от 7 мМ приблизительно до 70 мМ. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация ASBTI, вводимого в составах, описанных в настоящем документе, составляет приблизительно 7 мМ, или приблизительно 10 мМ, или приблизительно 15 мМ, или приблизительно 20 мМ, или приблизительно 25 мМ, или приблизительно 30 мМ, или приблизительно 40 мМ, или приблизительно 50 мМ, или приблизительно 60 мМ, или приблизительно 70 мМ.

[000161] Согласно определенным вариантам осуществления, посредством нацеленного воздействия на дистальные отделы желудочно-кишечного тракта (например, на дистальные отделы подвздошной кишки, на толстую кишку и/или на прямую кишку), композиции и способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают эффективность (например, в снижении роста бактерий и/или ослаблении симптомов холестаза или холестатического заболевания печени) при сниженной дозе усилителя секреции энтероэндокринного пептида (например, по сравнению с пероральной дозой, которая не обладает нацеленным воздействием на дистальные отделы желудочно-кишечного тракта).

[000162] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения эффективное количество конкретного средства варьирует в зависимости от одного или нескольких из целого ряда факторов, таких как конкретное соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, отличительные черты (например, вес) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, и определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными со случаем, включая, например, конкретно вводимое средство, путь введения, подлежащее лечению состояние, и подвергаемый лечению субъект или хозяин. Согласно некоторым вариантам осуществления вводимые дозы включают в себя дозы вплоть до максимально переносимой дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления вводимые дозы включают в себя дозы вплоть до максимально переносимой дозы для новорожденного или младенца.

[000163] Согласно различным вариантам осуществления настоящего изобретения требуемая доза удобным образом представлена в виде единой дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или с соответствующими интервалами, например в виде двух, трех, четырех или более субдоз в сутки. Согласно различным вариантам осуществления единую дозу ASBTI вводят каждые 6 часов, каждые 12 часов, каждые 24 часа, каждые 48 часов, каждые 72 часов, каждые 96 часов, каждые 5 суток, каждые 6 суток или один раз в неделю. Согласно некоторым вариантам осуществления суммарная единая доза ASBTI находится в описанном выше диапазоне.

[000164] Согласно различным вариантам осуществления настоящего изобретения, в том случае, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача ASBTI необязательно вводят в течение долгого времени; в качестве альтернативы, вводимую дозу лекарства временно сокращают или временно сохраняют на определенный период времени (т. е., «лекарственные каникулы»). Продолжительность лекарственных каникул необязательно варьирует от 2 суток до 1 года, включая исключительно в качестве примера 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 15 суток, 20

суток, 28 суток, 35 суток, 50 суток, 70 суток, 100 суток, 120 суток, 150 суток, 180 суток, 200 суток, 250 суток, 280 суток, 300 суток, 320 суток, 350 суток или 365 суток. Снижение дозы в процессе лекарственных каникул составляет 10%-100% от начальной дозы, включая исключительно в качестве примера 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% от начальной дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления суммарная единая доза ASBTI находится в описанном выше диапазоне.

[000165] После того, как наступает улучшение состояния пациента, при необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем дозировку 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 при любом рецидиве симптомов пациентам требуется периодическое лечение на долгосрочной основе.

[000166] В определенных случаях применительно к индивидуальной схеме лечения существует целый ряд переменных, и значительные отклонения от рекомендованных значений рассматриваются в рамках объема изобретения, описанного в настоящем документе. Описанные в настоящем документе дозировки необязательно изменяют в зависимости от целого ряда переменных, таких как приводимые в качестве неограничивающего примера активность используемого соединения, подвергаемые лечению болезнь или состояние, способ введения, требования со стороны конкретного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подвергаемого лечению, и заключение лечащего врача.

[000167] Токсичность и терапевтическую эффективность таких схем терапии необязательно определяют с помощью фармацевтических процедур на культурах клеток или подопытных животных, включая без ограничения определение LD_{50} (дозы, летальной для 50% популяции) и ED_{50} (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсичными эффектами и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен в виде соотношения LD_{50} и ED_{50} . Соединения, характеризующиеся высокими терапевтическими индексами, являются предпочтительными. Согласно определенным вариантам осуществления данные, полученные методами анализа на клеточных культурах и исследованиях на животных, используют при подборе интервала доз для применения человеком. Согласно конкретным вариантам осуществления дозы соединений, описанных в настоящем документе, находятся в диапазоне концентраций, которые включают в себя ED_{50} при минимальной токсичности. Доза необязательно варьирует внутри указанного

интервала в зависимости от используемой лекарственной формы и применяемого пути введения.

Дозировки

[000168] Согласно различным вариантам осуществления пациент представляет собой пациента-ребенка в возрасте до 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 лет. Согласно определенным вариантам осуществления пациент-ребенок представляет собой новорожденного ребенка, недоношенного новорожденного ребенка, младенца, ребенка преддошкольного возраста, ребенка дошкольного возраста, ребенка школьного возраста, ребенка препубертатного возраста, ребенка постпубертатного возраста, подростка или тинейджера в возрасте до восемнадцати лет. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект-ребенок представляет собой новорожденного ребенка, недоношенного новорожденного ребенка, младенца, ребенка преддошкольного возраста, ребенка дошкольного возраста, ребенка школьного возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект-ребенок представляет собой новорожденного ребенка, недоношенного новорожденного ребенка, младенца, ребенка преддошкольного возраста или ребенка дошкольного возраста. Согласно данным вариантам осуществления субъект-ребенок представляет собой новорожденного ребенка, недоношенного новорожденного ребенка, младенца или ребенка преддошкольного возраста. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект-ребенок представляет собой новорожденного ребенка, недоношенного новорожденного ребенка или младенца. Согласно данным вариантам осуществления субъект-ребенок представляет собой новорожденного ребенка. Согласно данным вариантам осуществления субъект-ребенок представляет собой младенца. Согласно данным вариантам осуществления субъект-ребенок представляет собой ребенка преддошкольного возраста.

[000169] Согласно различным вариантам осуществления ASBTI представляет собой мараликсибат или воликсибат, или их фармацевтически приемлемую соль.

[000170] Согласно различным вариантам осуществления эффективность и безопасность введения ASBTI пациенту отслеживают путем измерения сывороточных уровней 7α -гидрокси-4-холестен-3-она ($7\alpha C4$), концентрации sBA, соотношения $7\alpha C4$ и sBA ($7\alpha C4:sBA$), сывороточной концентрации общего холестерина, сывороточной концентрации LDL-C холестерина, сывороточной концентрации билирубина, сывороточной концентрации ALT, сывороточной концентрации AST, или их комбинации. Согласно различным вариантам осуществления эффективность введения ASBTI измеряют путем мониторинга сообщаемых наблюдателем показателей зуда по шкале (ITCHRO(OBS)), показателей по шкале HRQoL (например, PedsQL), показателей по шкале

CSS, показателей по шкале ксантомы, Z-показатель роста, Z-показатель веса, или различных их комбинаций. Согласно различным вариантам осуществления способ включает в себя мониторинг сывороточных уровней 7α -гидрокси-4-холестен-3-она (7α C4), концентрации sBA, соотношения 7α C4 и sBA (7α C4:sBA), сывороточной концентрации общего холестерина, сывороточной концентрации LDL-C холестерина, сывороточной концентрации билирубина, сывороточной концентрации ALT, сывороточной концентрации AST, или их комбинации. Согласно различным вариантам осуществления способ включает в себя мониторинг сообщаемых наблюдателем показателей зуда по шкале (ITCHRO(OBS)), показателей по шкале HRQoL (например, PedsQL), показателей по шкале CSS, показателей по шкале ксантомы, Z-показатель роста, Z-показатель веса, или различных их комбинаций.

[000171] Вводимая доза ASBTI может быть рассчитана исходя из молекулярной массы ASBTI в виде свободного основания или в виде фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления вводимая доза ASBTI основана исходя из соединения в виде фармацевтически приемлемой соли. Согласно одному варианту осуществления вводимая доза ASBTI основана исходя из соединения в виде свободного основания.

[000172] Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в дозе, приблизительно составляющей или по меньшей мере составляющей 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, 280 мкг/кг, 300 мкг/кг, 250 мкг/кг, 280 мкг/кг, 300 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 560 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 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 в 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, 280 мкг/кг, 300 мкг/кг, 250 мкг/кг, 280 мкг/кг, 300 мкг/кг, 400 мкг/кг, 500 мкг/кг, 560 мкг/кг, 600 мкг/кг, 700 мкг/кг, 800 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 мкг/кг или 2100 мкг/кг.

[000173] Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI вводят в дозе, приблизительно составляющей или по меньшей мере составляющей приблизительно 0,5

мг/сутки, 1 мг/сутки, 2 мг/сутки, 3 мг/сутки, 4 мг/сутки, 5 мг/сутки, 6 мг/сутки, 7 мг/сутки, 8 мг/сутки, 9 мг/сутки, 10 мг/сутки, 11 мг/сутки, 12 мг/сутки, 13 мг/сутки, 14 мг/сутки, 15 мг/сутки, 16 мг/сутки, 17 мг/сутки, 18 мг/сутки, 19 мг/сутки, 20 мг/сутки, 30 мг/сутки, 40 мг/сутки, 50 мг/сутки, 60 мг/сутки, 70 мг/сутки, 80 мг/сутки, 90 мг/сутки, 100 мг/сутки, 150 мг/сутки, 200 мг/сутки, 300 мг/сутки, 500 мг/сутки, 600 мг/сутки, 700 мг/сутки, 800 мг/сутки, 900 мг/сутки, 1000 мг/сутки. Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI вводят в дозе, составляющей не более чем приблизительно 1 мг/сутки, 2 мг/сутки, 3 мг/сутки, 4 мг/сутки, 5 мг/сутки, 6 мг/сутки, 7 мг/сутки, 8 мг/сутки, 9 мг/сутки, 10 мг/сутки, 11 мг/сутки, 12 мг/сутки, 13 мг/сутки, 14 мг/сутки, 15 мг/сутки, 16 мг/сутки, 17 мг/сутки, 18 мг/сутки, 19 мг/сутки, 20 мг/сутки, 30 мг/сутки, 40 мг/сутки, 50 мг/сутки, 60 мг/сутки, 70 мг/сутки, 80 мг/сутки, 90 мг/сутки, 100 мг/сутки, 150 мг/сутки, 200 мг/сутки, 300 мг/сутки, 500 мг/сутки, 600 мг/сутки, 700 мг/сутки, 800 мг/сутки, 900 мг/сутки, 1,000 мг/сутки, 1,100 мг/сутки.

[000174] Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в дозе, составляющей приблизительно от 140 мкг/кг/сутки приблизительно до 1400 мкг/кг/сутки. Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI вводят в дозе, составляющей или по меньшей мере составляющей приблизительно 0,5 мкг/кг/сутки, 1 мкг/кг/сутки, 2 мкг/кг/сутки, 3 мкг/кг/сутки, 4 мкг/кг/сутки, 5 мкг/кг/сутки, 6 мкг/кг/сутки, 7 мкг/кг/сутки, 8 мкг/кг/сутки, 9 мкг/кг/сутки, 10 мкг/кг/сутки, 15 мкг/кг/сутки, 20 мкг/кг/сутки, 25 мкг/кг/сутки, 30 мкг/кг/сутки, 35 мкг/кг/сутки, 40 мкг/кг/сутки, 45 мкг/кг/сутки, 50 мкг/кг/сутки, 100 мкг/кг/сутки, 140 мкг/кг/сутки, 150 мкг/кг/сутки, 200 мкг/кг/сутки, 240 мкг/кг/сутки, 280 мкг/кг/сутки, 300 мкг/кг/сутки, 250 мкг/кг/сутки, 280 мкг/кг/сутки, 300 мкг/кг/сутки, 400 мкг/кг/сутки, 500 мкг/кг/сутки, 560 мкг/кг/сутки, 600 мкг/кг/сутки, 700 мкг/кг/сутки, 800 мкг/кг/сутки, 900 мкг/кг/сутки, 1000 мкг/кг/сутки, 1100 мкг/кг/сутки, 1200 мкг/кг/сутки или 1,300 мкг/кг/сутки. Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI вводят в дозе, не превышающей приблизительно 1 мкг/кг/сутки, 2 мкг/кг/сутки, 3 мкг/кг/сутки, 4 мкг/кг/сутки, 5 мкг/кг/сутки, 6 мкг/кг/сутки, 7 мкг/кг/сутки, 8 мкг/кг/сутки, 9 мкг/кг/сутки, 10 мкг/кг/сутки, 15 мкг/кг/сутки, 20 мкг/кг/сутки, 25 мкг/кг/сутки, 30 мкг/кг/сутки, 35 мкг/кг/сутки, 40 мкг/кг/сутки, 45 мкг/кг/сутки, 50 мкг/кг/сутки, 100 мкг/кг/сутки, 140 мкг/кг/сутки, 150 мкг/кг/сутки, 200 мкг/кг/сутки, 240 мкг/кг/сутки, 280 мкг/кг/сутки, 300 мкг/кг/сутки, 250 мкг/кг/сутки, 280 мкг/кг/сутки, 300 мкг/кг/сутки, 360 мкг/кг/сутки, 380 мкг/кг/сутки, 400 мкг/кг/сутки, 500 мкг/кг/сутки, 560 мкг/кг/сутки, 600 мкг/кг/сутки, 700 мкг/кг/сутки, 800 мкг/кг/сутки, 880 мкг/кг/сутки, 900 мкг/кг/сутки, 1000 мкг/кг/сутки, 1100 мкг/кг/сутки, 1200 мкг/кг/сутки, 1300 мкг/кг/сутки или 1400 мкг/кг/сутки. Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI вводят в

до 400 мкг/кг на дозу. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 280 мкг/кг/сутки приблизительно до 1400 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 400 мкг/кг/сутки приблизительно до 800 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 360 мкг/кг/сутки приблизительно до 880 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 20 мг/сутки приблизительно до 50 мг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 5 мг/сутки приблизительно до 15 мг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 560 мкг/кг/сутки приблизительно до 1400 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 700 мкг/кг/сутки приблизительно до 1400 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 400 мкг/кг/сутки приблизительно до 800 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 700 мкг/кг/сутки приблизительно до 900 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 560 мкг/кг/сутки приблизительно до 1400 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве от 700 мкг/кг/сутки приблизительно до 1400 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 200 мкг/кг/сутки приблизительно до 600 мкг/кг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, ASBTI вводят в количестве, составляющем приблизительно от 400 мкг/кг/сутки приблизительно до 600 мкг/кг/сутки.

[0002] Согласно различным вариантам осуществления доза ASBTI представляет собой первый уровень дозы. Согласно различным вариантам осуществления доза ASBTI представляет собой второй уровень дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления второй уровень дозы больше первого уровня дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления второй уровень дозы приблизительно составляет или по меньшей мере составляет приблизительно в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз больше первого уровня дозы. Согласно некоторым вариантам осуществления второй уровень дозы не превышает первый уровень дозы более чем приблизительно в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 150 раз.

[0003] Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI вводят один раз в сутки (1 p/сут) в одной из представленных выше доз или в пределах одного из представленных выше диапазонов доз. Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI вводят два раза в сутки (2 p/сут) в одной из представленных выше доз или в пределах одного из представленных выше диапазонов доз. Согласно различным вариантам осуществления дозу ASBTI вводят каждые сутки, через сутки, дважды в неделю или один раз в неделю.

[0004] Согласно различным вариантам осуществления, ASBTI вводят регулярно в течение периода времени, приблизительно составляющего или по меньшей мере составляющего 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 чем 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 времени, приблизительно составляющего или по меньшей мере составляющего 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 времени, не превышающего приблизительно 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 15 years.

Пероральное введение для доставки в терминальный отдел подвздошной кишки или в толстую кишку

[000177] Согласно определенным аспектам композиция или состав, содержащие одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, вводят перорально для местной доставки ASBTI или соединения, описанного в настоящем документе, в терминальный отдел подвздошной кишки, в толстую кишку и/или в прямую кишку. Стандартные лекарственные формы таких композиций включают жидкие лекарственные формы, составленные для энтеральной доставки в терминальный отдел подвздошной кишки и/или в толстую кишку. Согласно определенным вариантам осуществления такие жидкие лекарственные формы, например, растворы, суспензии или эликсиры, содержат композиции, описанные в настоящем документе, захваченные или заключенные в микросферы. Согласно некоторым вариантам осуществления микросферы включают в качестве неограничивающего примера капсулы из НРМС с микроядрами из хитозана и микросферы из ацетатбутирата целлюлозы (СAB). Согласно определенным вариантам осуществления пероральные лекарственные формы готовят с использованием традиционных способов, известных специалистам в области приготовления фармацевтических составов.

[000178] Согласно некоторым вариантам осуществления, описанные в настоящем документе ASBTI вводят перорально в ассоциации с носителем, подходящим для доставки в дистальные отделы желудочно-кишечного тракта (например, в дистальный и/или терминальный отдел подвздошной кишки, в толстую кишку и/или в прямую кишку).

[000179] Согласно определенным вариантам осуществления композиция, описанная в настоящем документе, содержит ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, в ассоциации с матрицей (например, матрицей, содержащей гипермеллозу), что обеспечивает регулируемое высвобождение действующего вещества в дистальном отделе подвздошной кишки и/или в толстой кишке. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция содержит рН-чувствительный полимер (например, матрицу MMX™ производства Cosmo Pharmaceuticals) и обеспечивает регулируемое высвобождение действующего вещества в дистальной части подвздошной кишки. Примеры таких рН-чувствительных полимеров, подходящих для регулируемого высвобождения, включают без ограничения: полиакриловые полимеры (например, анионные полимеры метакриловой кислоты и/или сложных эфиров метакриловой кислоты, например полимеры Carbopol®), которые содержат кислотные группы (например, -COOH, -SO₃H) и набухают в кишечнике при основных значениях рН (например, при значениях рН приблизительно от 7 приблизительно до 8). Согласно некоторым вариантам осуществления композиция, подходящая для регулируемого высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки, содержит действующее вещество в виде микрочастиц (например, микронизированное действующее вещество). Согласно некоторым вариантам осуществления для доставки усилителя секреции энтероэндокринного пептида в дистальный отдел подвздошной кишки подходит ядро из неферментативно разлагаемого поли(dl-лактид-ко-гликолида) (PLGA). Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма, содержащая усилитель секреции энтероэндокринного пептида, снабжена покрытием из кишечнорастворимого полимера (например, Eudragit® S-100, ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетата фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложные эфиры метакриловой кислоты, и т. п.) для сайт-специфичной доставки в дистальный отдел подвздошной кишки и/или в толстую кишку. Согласно некоторым вариантам осуществления для целевой доставки в дистальный отдел подвздошной кишки подходят активированные бактериями системы. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан, и/или Azo гидрогели, и/или конъюгаты действующего вещества с гликозидами (например, конъюгаты с D-галактозидом, β-D-ксилопиранозидом, и т. п.). Примеры ферментов желудочно-кишечной микрофлоры включают бактериальные

гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β -D-глюкозидаза, α -L-арабинофуранозидаза, β -D-ксилопиранозидаза, и т. п.

[000180] Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции необязательно содержат дополнительное терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее вещество, наполнитель, суспендирующий агент, ароматизатор, подсластитель, разрыхлитель, диспергатор, поверхностно-активное вещество, лубрикант, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажнитель, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающее вещество, антивспениватель, антиоксидант, консервант, или одну или несколько их комбинаций.

Секвестрант желчных кислот

[000181] Согласно определенным вариантам осуществления композиция, описанная в настоящем документе, представляет собой, например, ASBTI в ассоциации с лабильным секвестрантом желчной кислоты. Лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой секвестрант желчных кислот с лабильным средством к желчным кислотам. Согласно определенным вариантам осуществления секвестрант желчных кислот, описанный в настоящем документе, представляет собой средство, которое секвестрирует (например, поглощает или удерживает) желчную кислоту и/или ее соли.

[000182] Согласно конкретным вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой средство, которое блокирует (например, абсорбирует или удерживает) желчную кислоту и/или ее соли и высвобождает по меньшей мере часть абсорбированной или удерживаемой желчной кислоты и/или ее солей в дистальном отделе желудочно-кишечного тракта (например, в толстой кишке, в восходящем отделе толстой кишки, в сигмовидной кишке, в дистальной области толстой кишки, в прямой кишке или их любых комбинациях). Согласно определенным вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой фермент-зависимый секвестрант желчных кислот. Согласно определенным вариантам осуществления фермент является бактериальным ферментом. Согласно некоторым вариантам осуществления фермент является бактериальным ферментом, обнаруживаемым в толстой или прямой кишке человека в большей концентрации по сравнению с концентрацией в тонком кишечнике. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан и/или Azo гидрогели и/или конъюгаты действующего вещества с гликозидами (например, конъюгаты с D-галактозидом, β -D-ксилопиранозидом, и т. п.). Примеры ферментов микрофлоры желудочно-кишечного тракта включают бактериальные гликозидазы, например, такие как

D-галактозидаза, β -D-глюкозидаза, α -L-арабинофуранозидаза, β -D-ксилопиранозидаза, и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой секвестрант желчных кислот с зависимым от времени высвобождением (т.е. секвестрирует желчную кислоту и/или ее соли и спустя время высвобождает по меньшей мере часть желчной кислоты и/или ее солей). Согласно некоторым вариантам осуществления секвестрант желчных кислот с зависимым от времени высвобождением представляет собой средство, которое со временем деградирует в водной среде. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот, описанный в настоящем документе, представляет собой секвестрант желчных кислот, который обладает низким сродством к желчной кислоте и/или ее солям, что позволяет секвестранту желчных кислот продолжать секвестрировать желчную кислоту и/или ее соли в микроокружении, в котором желчные кислоты/соли или их соли присутствуют в высокой концентрации и высвободить их в микроокружении, в котором желчные кислоты/соли или их соли присутствуют в относительно низкой концентрации. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот имеет высокое сродство к первичной желчной кислоте и низкое сродство к вторичной желчной кислоте, что позволяет секвестранту желчной кислоты секвестрировать первичную желчную кислоту или ее соль и впоследствии высвободить вторичную желчную кислоту или ее соль по мере того, как первичная желчная кислота или ее соль преобразуется (например, метаболизируется) до вторичной желчной кислоты или ее соли. Согласно некоторым вариантам осуществления лабильный секвестрант желчных кислот является рН-зависимым секвестрантом желчных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот характеризуется высоким сродством к желчной кислоте при рН 6 или ниже и низким сродством к желчной кислоте при рН выше 6. Согласно определенным вариантам осуществления рН-зависимый секвестрант желчных кислот деградирует при рН выше 6.

[000183] Согласно некоторым вариантам осуществления лабильные секвестранты желчных кислот, описанные в настоящем документе, включают любое соединение, например, макроструктурное соединение, которое может секвестрировать желчные кислоты/соли и/или их соли посредством любого подходящего механизма. Например, согласно определенным вариантам осуществления секвестранты желчных кислот секвестрируют 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 определенным вариантам осуществления

макроструктурные соединения секвестрируют желчные кислоты/соли и/или соли путем захватывания желчных кислот/солей и/или их солей в карманах макроструктурных соединений и необязательно посредством других взаимодействий, таких как взаимодействия, 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 из остатков N-алкенил-N-алкиламинов; один или несколько из остатков N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкилазаниа; один или несколько из остатков N,N,N-триалкил-N-алкенилазаниа; один или несколько из остатков алкениламинов; или их комбинации, или любую их комбинацию.

Ковалентная связь лекарства с носителем

[000184] Согласно некоторым вариантам осуществления, стратегии, используемые для нацеленной доставки в толстую кишку, включают в качестве неограничивающего примера ковалентное связывание ASBTI или других соединений, описанных в настоящем документе, с носителем, нанесение на лекарственную форму покрытия из pH-чувствительного полимера для доставки по достижению значения pH, соответствующего среде толстой кишки, использование редокс-чувствительных полимеров, использование состава с высвобождением во времени, использование покрытий, которые специфически деградируются бактериями толстой кишки, использование биоадгезивной системы и использование осмотически регулируемых систем доставки лекарств.

[000185] Согласно определенным вариантам осуществления такое пероральное введение композиции, содержащей ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе, включает в себя ковалентное связывание с носителем, при этом при пероральном введении связанный фрагмент остается интактным в желудке и тонком кишечнике. После попадания в толстую кишку ковалентная связь разрывается в результате изменения pH, действия ферментов и/или деградации кишечной микрофлорой. Согласно определенным 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: рН-чувствительные полимеры

[000186] 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 кишку и/или прямую кишку. Согласно определенным вариантам осуществления энтеросолюбильное покрытие представляет собой покрытие, которое остается интактным в желудке с низким значением рН среды, но легко растворяется при достижении оптимального для растворения конкретного покрытия значения рН, которое зависит от химической композиции энтеросолюбильного покрытия. Толщина покрытия будет зависеть от характеристик растворимости материала покрытия. Согласно определенным вариантам осуществления толщина покрытия, используемого в составах, описанных в настоящем документе, варьирует в диапазоне приблизительно от 25 мкм приблизительно до 200 мкм.

[000187] Согласно определенным вариантам осуществления композиции или составы, описанные в настоящем документе, снабжены таким покрытием, что ASBTI или другие соединения, описанные в настоящем документе в составе композиции или состава, доставляются в толстую кишку и/или прямую кишку без всасывания в верхних отделах кишечника. Согласно конкретному варианту осуществления специфическая доставка в толстую кишку и/или прямую кишку достигается путем покрытия лекарственной формы полимерами, которые деградируют только при значениях рН, характерных для среды в толстой кишке. Согласно альтернативным вариантам осуществления композиция снабжена энтеросолюбильным покрытием, которое растворяется при значениях рН, характерных для кишечника, и внешним слоем матрицы, который медленно разрушается в кишечнике. Согласно некоторым таким вариантам осуществления матрица медленно разрушается до тех пор, пока не останется только сердцевинная композиция, содержащая усилитель секреции энтероэндокринного пептида (и согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор всасывания этого усилителя), и ядро не будет доставлено в толстую кишку и/или в прямую кишку.

[000188] Согласно определенным вариантам осуществления рН-зависимые системы используют постепенно увеличивающееся значение рН в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека от желудка (рН 1-2, который увеличивается до 4 в процессе пищеварения), тонкого кишечника (рН 6-7) в месте пищеварения и его до рН 7-8 в дистальном отделе подвздошной кишки. Согласно определенным вариантам осуществления лекарственные формы для перорального введения композиций, описанных в настоящем документе, покрыты рН-чувствительным(и) полимером(ами) для обеспечения

замедленного высвобождения и защиты усилителей секреции энтероэндокринного пептида от желудочного сока. Согласно определенным вариантам осуществления такие полимеры способны выдерживать более низкие значения pH желудка и проксимальной части тонкой кишки, но распадаются при нейтральных или слабощелочных значениях pH терминального отдела подвздошной кишки и/или илеоцекального соединения. Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предложена пероральная содержащая покрытие лекарственная форма, причем покрытие включает в себя pH-чувствительный полимер. Согласно некоторым вариантам осуществления полимеры, используемые для нацеленного воздействия на толстую кишку 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 гидроксипропилметилцеллюлозы⁵⁰, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы ⁵⁵, ацетаттримеллитат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы и их комбинации.

[000189] Согласно определенным вариантам осуществления пероральные лекарственные формы, подходящие для доставки в толстую кишку 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, содержащие азогруппы линейно сегментированные полиуретаны, полигалактоманнаны, пектин, поперечно 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-ко-гликолевую кислоту).

[000190] 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 верхних отделах кишечника путем нанесения на лекарственные формы покрытия из редокс-чувствительных полимеров, которые разлагаются микрофлорой (бактериями) в толстой кишке. В таких биоразлагаемых системах такие полимеры включают в качестве неограничивающего примера редокс-чувствительные полимеры, содержащие азо- и/или дисульфидную связь в основной цепи.

[000191] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, составленные для доставки в толстую кишку и/или прямую кишку, составлены для высвобождения во времени. Согласно некоторым вариантам осуществления составы с высвобождением во времени устойчивы к кислому микроокружению в желудке, отсрочивая тем самым высвобождение усилителей секреции энтероэндокринного пептида до тех пор, пока лекарственная форма не попадет в толстую кишку и/или прямую кишку.

Комбинированная терапия

[000192] В клинической практике большинство пациентов с ALGS лечат средствами вне зарегистрированных показаний, чаще всего UDCA и рифампицином, для регуляции или уменьшения симптомов зуда. Указанные лекарственные средства обычно лишь частично или временно эффективны для уменьшения зуда, связанного с холестатическим заболеванием печени, таким как ALGS или PFIC.

[000193] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей соединение (например, ASBTI) с одним или несколькими дополнительными средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления достигается снижение количества/дозировки ASBTI и/или второго терапевтического средства по сравнению с количеством/дозировкой ASBTI и/или второго терапевтического средства, вводимых в качестве монотерапии.

[000194] Согласно некоторым вариантам осуществления достигается снижение количества/дозировки второго терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления достигается снижение количества/дозировки второго терапевтического средства по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 15%, или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 25%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 35% или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 75%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90% по сравнению с количеством/дозировкой второго терапевтического средства, вводимого в качестве монотерапии.

[000195] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект способен прекратить терапию вторым терапевтическим средством, т. е. достигается снижение количества/дозировки второго терапевтического средства на 100%.

[000196] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, содержат комбинацию ASBTI (например, мараликсибат) с субклиническим терапевтически эффективным количеством второго

терапевтического средства, выбранного из группы, состоящей из UDCA, рифампицина, антигистаминного средства и FXR-таргетирующего лекарственного средства.

[000197] Согласно некоторым вариантам осуществления содержащие ASBTI композиции, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации с субклиническим терапевтически эффективным количеством второго терапевтического средства, выбранного из группы, состоящей из UDCA, рифампицина, антигистаминного средства и FXR-таргетирующего лекарственного средства.

Жирорастворимые витамины

[000198] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат один или несколько 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.

[000199] 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 полиэтиленгликоль токоферола (TPGS).

Частичное наружное отведение желчи (PEBD)

[000200] Согласно некоторым вариантам осуществления способы применения композиции, предложенной в настоящем документе, дополнительно включают в себя применение частичного наружного отведения желчи в качестве лечения пациентов, у которых еще не развился цирроз печени. Указанное лечение помогает снизить циркуляцию желчных кислот/солей в печени с целью уменьшить осложнения и предотвратить потребность в ранней трансплантации у многих пациентов.

[000201] Данный хирургический метод включает в себя 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 с формированием стомы (отверстия, созданного хирургическим путем для прохождения отходов). Частичное наружное отведение желчных путей может применяться у пациентов, не реагирующих на все виды медикаментозной терапии, в особенности у пожилых, крупных пациентов. Эта процедура может не помочь более юным пациентам, например младенцам. Частичное внешнее

отведение желчи может уменьшить интенсивность зуда и аномально низкий уровень холестерина в крови.

ASBTI и агонисты PPAR

[000202] Согласно различным вариантам осуществления настоящее раскрытие относится к комбинациям ASBTI с агонистами PPAR (рецептора, активируемого пролифератором пероксисом). Согласно различным вариантам осуществления агонист PPAR представляет собой лекарство-фибрат. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарство-фибрат представляет собой клофибрат, гемфиброзил, ципрофибрат, бензафибрат, фенофибрат или различные их комбинации. Согласно различным вариантам осуществления агонист PPAR представляет собой алеглитазар, мураглитазар, тесаглитазар, сароглитазар, GW501516, GW-9662, тиазолидиндион (TZD), NSAID (например, ибупрофен), индол или различные их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист PPAR представляет собой безафибрат, селаделпар (MBX-8025), GW501516 (кардарин), фенофибрат, элафибранор, REN001, KD3010, ASP0367 или CER-002.

[000203] Согласно различным вариантам осуществления агонист PPAR, применяемый в комбинациях с ASBTI согласно настоящему изобретению, представляет собой пан-PPAR-агонист или агонист PPAR α , PPAR γ , PPAR β или PPAR δ .

[000204] Согласно одному неограничивающему варианту осуществления агонист PPAR представляет собой агонист PPAR δ . Согласно одному варианту осуществления агонист PPAR δ представляет собой селаделпар (MBX-8025), GW501516 (Cardarine), REN001, KD3010, ASP0367 или CER-002.

ASBTI и FXR-таргетирующие лекарственные средства

[000205] Согласно различным вариантам осуществления настоящее раскрытие относится к комбинациям ASBTI с лекарствами, таргетирующими фарнезоидный рецептор X (FXR). Согласно различным вариантам осуществления FXR-таргетирующее лекарственное средство представляет собой авермектин B1a, бепридил, пропионат флутиказона, GW4064, гликидон, никардипин, триклозан, CDCA, ивермектин, хлортрианизен, трибенозид, фуроат мометазона, миконазол, амиодарон, бутконазол, мезилат бромкриптина, малат пизотифена или различные их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления достигается снижение количества/дозировки ASBTI и/или FXR-таргетирующего лекарственного средства по сравнению с количеством/дозой ASBTI и/или FXR-таргетирующего лекарственного средства, вводимых в качестве монотерапии.

ASBTI и антигистаминные средства

[000206] Согласно различным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к комбинациям ASBTI с антигистаминным средством. Согласно различным вариантам осуществления антигистаминное средство представляет собой азеластин, карбиноксамин, ципрогептадин, дезлоратадин, эмедастин, гидроксизин, левокабастин, левоцетиризин, бромфенирамин, цетиризин, хлорфенирамин, клемастин, дифенгидрамин, фексофенадин, лоратидин или различные их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления достигается снижение количества/дозировки ASBTI и/или антигистаминного средства по сравнению с количеством/дозой ASBTI и/или антигистаминного средства, вводимых в качестве монотерапии.

ASBTI и урсодиол/UDCA

[000207] Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые композиции вводят в комбинации с урсодиолом или урсодезоксихолевой кислотой (UDCA), хенодезоксихолевой кислотой, холевой кислотой, таурохолевой кислотой, урсохолевой кислотой, гликохолевой кислотой, гликодезоксихолевой кислотой, тауродезоксихолевой кислотой, таурохолатом, гликохенодезоксихолевой кислотой, тауроурсодезоксихолевой кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления увеличение концентрации желчных кислот/солей в дистальном отделе кишечника индуцирует регенерацию кишечника, ослабляя повреждение кишечника, уменьшая бактериальную транслокацию, ингибируя высвобождение свободно-радикальных форм кислорода, ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов или любую их комбинацию, или любой их комбинацией.

[000208] Согласно определенным вариантам осуществления пациенту вводят урсодиол в суточной дозе, приблизительно составляющей или по меньшей мере составляющей 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, 1250 мг, 1500 мг, 1750 мг, 2000 мг, 2250 мг, 2500 мг, 2750 мг или 3000 мг. Согласно определенным вариантам осуществления пациенту вводят урсодиол в суточной дозе, приблизительно составляющей или составляющей 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, 1250 мг, 1500 мг, 1750 мг, 2000 мг, 2250 мг, 2500 мг, 2750 мг, 3000 мг или 3500 мг. Согласно различным вариантам осуществления пациенту вводят урсодиол в суточной дозе, приблизительно составляющей или по меньшей мере составляющей приблизительно

от 3 мг приблизительно до 300 мг, приблизительно от 30 мг приблизительно до 250 мг, приблизительно от 36 мг приблизительно до 200 мг, приблизительно от 10 мг приблизительно до 3000 мг, приблизительно от 1000 мг приблизительно до 2000 мг, или приблизительно от 1500 мг приблизительно до 1900 мг.

[000209] 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 приблизительно от 10 мг/мл приблизительно до 200 мг/мл, приблизительно от 50 мг/мл приблизительно до 150 мг/мл, приблизительно от 10 мг/мл приблизительно до 500 мг/мл, или приблизительно от 40 мг/мл приблизительно до 60 мг/мл. Согласно различным вариантам осуществления концентрация урсодиола в суспензии приблизительно составляет или по меньшей мере составляет 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 чем 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.

[000210] Согласно определенным вариантам осуществления пациенту вводят UDCA в суточной дозе, приблизительно составляющей или по меньшей мере составляющей 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, 1250 мг, 1500 мг, 1750 мг, 2000 мг, 2250 мг, 2500 мг, 2750 мг или 3000 мг. Согласно определенным вариантам осуществления пациенту вводят UDCA в суточной дозе, приблизительно составляющей или составляющей 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, 1250 мг, 1500 мг, 1750 мг, 2000 мг, 2250 мг, 2500 мг, 2750 мг, 3000 мг или 3500 мг. Согласно различным вариантам осуществления пациенту вводят UDCA в суточной дозе, приблизительно составляющей или по меньшей мере составляющей приблизительно от 3 мг приблизительно до 300 мг, приблизительно от 30 мг приблизительно до 250 мг, приблизительно от 36 мг приблизительно до 200 мг, приблизительно от 10 мг приблизительно до 3000 мг, приблизительно от 1000 мг приблизительно до 2000 мг, или приблизительно от 1500 мг приблизительно до 1900 мг.

[000211] Согласно различным вариантам осуществления UDCA вводят в виде таблетки. Согласно различным вариантам осуществления UDCA вводят в виде суспензии. Согласно различным вариантам осуществления концентрация UDCA в суспензии составляет приблизительно от 10 мг/мл приблизительно до 200 мг/мл, приблизительно от 50 мг/мл приблизительно до 150 мг/мл, приблизительно от 10 мг/мл приблизительно до 500 мг/мл, или приблизительно от 40 мг/мл приблизительно до 60 мг/мл. Согласно различным вариантам осуществления концентрация UDCA в суспензии приблизительно составляет или по меньшей мере составляет 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 UDCA в суспензии составляет не более чем 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.

[000212] ASBTI и второе действующее вещество применяют таким образом, чтобы комбинация присутствовала в терапевтически эффективном количестве. Такое терапевтически эффективное количество возникает в результате применения комбинации ASBTI и другого действующего вещества (например, урсодиола или UDCA), в которой каждый из них применяется в терапевтически эффективном количестве, или в результате аддитивного или синергического эффекта, возникающего в результате комбинированного применения, причем каждый из них также может быть использован в субклиническом терапевтически эффективном количестве, т. е. в количестве, которое при применении в отдельности обеспечивает снижение эффективности для терапевтических целей, указанных в настоящем документе, при условии, что комбинированное применение является терапевтически эффективным. Согласно некоторым вариантам осуществления применение комбинации ASBTI и любого другого действующего вещества, описанного в настоящем документе, охватывает комбинации, в которых ASBTI или другое действующее вещество 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 документа термин «аддитивный эффект» описывает комбинированный эффект двух (или нескольких) фармацевтически активных средств, который равен сумме эффектов каждого средства, введенного отдельно. Синергический эффект представляет собой эффект, при котором совокупный эффект двух (или нескольких) фармацевтически активных средств превышает сумму эффектов каждого средства, введенного отдельно. Подразумевается, что любая подходящая комбинация ASBTI с одним или несколькими из вышеупомянутых других

действующих веществ и необязательно с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами подпадает под объем способов, описанных в настоящем документе.

[000213] Согласно некоторым вариантам осуществления достигается снижение количества/дозировки ASBTI и/или UDCA по сравнению с количеством/дозой ASBTI и/или UDCA, вводимых в качестве монотерапии.

[000214] Согласно некоторым вариантам осуществления конкретный выбор соединений зависит от диагноза лечащих врачей и их суждения о состоянии индивидуума и соответствующего протокола лечения. Соединения необязательно вводят одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках того же протокола лечения) или последовательно в зависимости от природы заболевания, нарушения или состояния, состояния индивидуума и фактического выбора используемых соединений. В конкретных случаях определение порядка введения и количества повторений введения каждого терапевтического средства в процессе протокола лечения основано на оценке подвергаемого лечению заболевания и состояния индивидуума.

[000215] Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективными дозировками варьируют, 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.

[000216] Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированных видов терапии, описанных в настоящем документе, дозировками совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа совместного применяемого лекарственного средства, конкретного применяемого лекарственного средства, заболевания или состояния, подвергаемого лечению, и т. д. Кроме того, при совместном введении с одним или несколькими биологически активными средствами, соединение согласно настоящему изобретению необязательно вводят либо одновременно с биологически активным(и) средством(ами), либо последовательно. В определенных случаях, при последовательном введении терапевтического соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с дополнительным терапевтическим средством, лечащий врач принимает решение о соответствующей последовательности введения.

[000217] Несколько терапевтических средств (по меньшей мере, одно из которых представляет собой терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе) необязательно вводят в любом порядке или даже одновременно. При одновременном введении несколько терапевтических средств необязательно представлены

в единой стандартной форме или в нескольких формах (исключительно в качестве примера, либо в виде одного драже, либо в виде двух отдельных драже). В определенных случаях одно из терапевтических средств необязательно вводят в нескольких дозах. В других случаях оба средства необязательно вводят в виде нескольких доз. При не одновременном введении, время между введением нескольких доз может представлять собой любое подходящее время; например, от более чем нуля недель до менее чем четырех недель. Кроме того, комбинированные способы, композиции и составы не должны ограничиваться применением только двух средств; также предусмотрено применение множеств терапевтических комбинаций (включая два или несколько соединений, описанных в настоящем документе).

[000218] Согласно определенным вариантам осуществления, схему дозирования с целью лечения, предупреждения или ослабления интенсивности состояния(й), для которого(ых) требуется улучшение, модифицируют в соответствии с целым рядом факторов. Указанные факторы включают нарушение, которым страдает субъект, а также возраст, вес, пол, рацион питания и состояние здоровья субъекта. Таким образом, согласно различным вариантам осуществления фактически используемая схема дозирования варьирует и отклоняется от схем дозирования, изложенных в настоящем документе.

[000219] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические средства, составляющие комбинированную терапию, описанную в настоящем документе, предоставляются в комбинированной лекарственной форме или в отдельных лекарственных формах, предназначенных для по существу одновременного введения. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические средства, составляющие комбинированную терапию, вводят последовательно, причем одно из двух терапевтических средств вводят по схеме, называемой двухстадийным введением. Согласно некоторым вариантам осуществления двухстадийная схема введения предусматривает последовательное введение действующих веществ или введение отдельных действующих веществ с разнесением по времени друг от друга. Согласно определенным вариантам осуществления период времени между несколькими стадиями введения варьирует, в качестве неограничивающего примера составляя от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от свойств каждого фармацевтического средства, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полужизни в плазме крови и кинетический профиль фармацевтического средства.

[000220] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе предложены комбинированные виды терапии. Согласно определенным

вариантам осуществления композиции, описанные в настоящем документе, включают в себя дополнительное терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают в себя введение второй лекарственной формы, содержащей дополнительное терапевтическое средство. Согласно определенным вариантам осуществления комбинированных видов терапии композиции, описанные в настоящем документе, вводят как часть схемы лечения. Поэтому, прямо или опосредованно, одновременно или последовательно, с композициями и составами, описанными в настоящем документе, в отношении пациента могут быть применены дополнительные терапевтические средства и/или дополнительные фармацевтические лекарственные формы

Наборы

[000221] Согласно другому аспекту в настоящем документе предложены наборы, включающие в себя устройство для введения предварительно помещенной в него фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления наборы включают в себя устройство для перорального введения и описанную в настоящем документе фармацевтическую композицию. Согласно определенным вариантам осуществления наборы включают в себя предварительно заполненный пакет или бутылку для перорального введения, тогда как согласно другим вариантам осуществления наборы включают в себя предварительно заполненные мешки для введения гелей. Согласно определенным вариантам осуществления наборы включают в себя предварительно заполненные шприцы для введения пероральных растворов для промывания.

[000222] Согласно некоторым вариантам осуществления наборы включают в себя бутылку с предварительно инсталлированным адаптером и крышкой, защищенной от вскрытия детьми. Согласно некоторым вариантам осуществления бутылка может иметь объем, равный 10 мл, или 20 мл, или 30 мл, или 40 мл, или 50 мл, или 60 мл, или 80 мл, или 100 мл, или 200 мл, или 250 мл.

[000223] Согласно некоторым вариантам осуществления наборы включают в себя один или несколько пероральных дозаторов, например, пероральных шприцев. Согласно некоторым вариантам осуществления пероральные шприцы могут иметь объем, равный 0,1 мл, или 0,2 мл, или 0,25 мл, или 0,5 мл, или 1 мл, или 2 мл, или 3 мл, или 5 мл, или 10 мл.

[000224] Согласно одному неограничивающему варианту осуществления набор включает в себя бутылку, имеющую объем, равный 30 мл, и три пероральных шприца,

имеющих объемы, равные 0,5 мл, 1 мл и 3 мл, совместно упакованных во вторичную упаковочную систему.

Высвобождение в дистальном отделе подвздошной кишки и/или в толстой кишке

[000225] Согласно определенным вариантам осуществления композиция и/или лекарственная форма представляет собой матрицу (например, матрицу, содержащую гипермеллозу), что обеспечивает регулируемое высвобождение действующего вещества в дистальном отделе тощей кишки, проксимальном отделе подвздошной кишки, дистальном отделе подвздошной кишки и/или в толстой кишке. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция и/или лекарственная форма содержит рН-чувствительный полимер (например, матрицу ММХ™ производства Cosmo Pharmaceuticals) и обеспечивает регулируемое высвобождение действующего вещества в подвздошной кишке и/или в толстой кишке. Примеры таких рН-чувствительных полимеров, подходящих для регулируемого высвобождения, включают без ограничения: полиакриловые полимеры (например, анионные полимеры метакриловой кислоты и/или сложных эфиров метакриловой кислоты, например полимеры Carbopol®), которые содержат кислотные группы (например, -COOH, -SO₃H) и набухают в кишечнике при основных значениях рН (например, при значениях рН приблизительно от 7 приблизительно до 8). Согласно некоторым вариантам осуществления композиция и/или лекарственная форма, подходящая для регулируемого высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки, содержит действующее вещество в виде микрочастиц (например, микронизированное действующее вещество). Согласно некоторым вариантам осуществления для доставки ASBTI в дистальный отдел подвздошной кишки подходит ядро из неферментативно разлагаемого поли(dl-лактид-ко-гликолида) (PLGA). Согласно некоторым вариантам осуществления содержащая ASBTI лекарственная форма снабжена покрытием из кишечнорастворимого полимера (например, Eudragit® S-100, ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетата фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложные эфиры метакриловой кислоты, и т. п.) для сайт-специфичной доставки в подвздошную кишку и/или в толстую кишку. Согласно некоторым вариантам осуществления для целевой доставки в подвздошную кишку подходят активированные бактериями системы. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан, и/или Azo гидрогели, и/или конъюгаты действующего вещества с гликозидами (например, конъюгаты с D-галактозидом, β-D-ксилопиранозидом, и т. п.). Примеры ферментов желудочно-кишечной

микрофлоры включают бактериальные гликозидазы, такие как, например, D-галактозидаза, β -D-глюкозидаза, α -L-арабинофуранозидаза, β -D-ксилопиранозидаза, и т. п.

[000226] Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции и/или лекарственные формы необязательно содержат дополнительное терапевтическое соединение, описанное в настоящем документе, и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее вещество, наполнитель, суспендирующий агент, ароматизатор, подсластитель, разрыхлитель, диспергатор, поверхностно-активное вещество, лубрикант, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажнитель, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий компонент, антивспениватель, антиоксидант, консервант, или одну или несколько их комбинаций. Согласно некоторым аспектам предложено нанесение покрытия. В некоторых аспектах для содержащего ASBTI состава предложено нанесение пленочного покрытия с использованием стандартной методики нанесения покрытия, такой как методики, описанные, например, в документе Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000). Согласно одному варианту осуществления описанное в настоящем документе соединение находится в форме частицы, и некоторые или все частицы соединения снабжены покрытием. Согласно определенным вариантам осуществления некоторые или все частицы описанного в настоящем документе соединения заключены в микрокапсулы. Согласно определенным вариантам осуществления частицы описанного в настоящем документе соединения не заключены в микрокапсулы и не снабжены оболочкой.

[000227] Ингибитор ASBT может применяться при изготовлении 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 нуждающегося в таком лечении индивидуума может включать в себя введение упомянутому 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 его фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективном количестве.

Классы детской холестатической болезни печени

[000228] Согласно одному аспекту настоящего раскрытия описанные в настоящем документе композиции и лекарственные формы, содержащие ASBTI, применимы для лечения или ослабления интенсивности детских холестатических заболеваний печени. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в

настоящем документе композиции и лекарственные формы, содержащие ASBTI, применимы для лечения или ослабления интенсивности зуда. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции и лекарственные формы, содержащие ASBTI, применимы для лечения или ослабления интенсивности гиперхолемии. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе композиции и лекарственные формы, содержащие ASBTI, применимы для лечения или ослабления интенсивности ксантомы.

[000229] Согласно определенным вариантам осуществления холестатическое заболевание печени представляет собой прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), PFIC типа 1, PFIC типа 2, PFIC типа 3, синдром Алажиля, синдром Дубина-Джонсона, билиарную атрезию, билиарную атрезию после процедуры по Касаи, билиарную атрезию после трансплантации печени, холестаз после трансплантации печени, заболевание печени, ассоциированное с состоянием после трансплантации печени, заболевание печени, ассоциированное с синдромом кишечной недостаточности, повреждение печени, опосредованное желчными кислотами, детский первичный склерозирующий холангит, синдром дефицита MRP2, неонатальный склерозирующий холангит, детский обструктивный холестаз, детский необструктивный холестаз, детский внепеченочный холестаз, детский внутрипеченочный холестаз, детский первичный внутрипеченочный холестаз, детский вторичный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), BRIC типа 1, BRIC типа 2, BRIC типа 3, холестаз, ассоциированный с полным парентеральным питанием, паранеопластический холестаз, синдром Штауфера, холестаз, ассоциированный с лекарствами, холестаз, ассоциированный с инфекцией, или желчекаменную болезнь. Согласно некоторым вариантам осуществления холестатическое заболевание печени представляет собой детскую форму заболевания печени.

[000230] Согласно определенным вариантам осуществления холестатическое заболевание печени характеризуется одним или несколькими симптомами, выбранными из желтухи, зуда, цирроза, гиперхолемии, неонатального синдрома дыхательной недостаточности, пневмонии легких, повышенной сывороточной концентрации желчных кислот, повышенной концентрации желчных кислот в печени, повышенной сывороточной концентрации билирубина, гепатоцеллюлярного повреждения, рубцевания печени, печеночной недостаточности, гепатомегалии, ксантом, мальабсорбции, спленомегалии, диареи, панкреатита, гепатоцеллюлярного некроза, формирования гигантских клеток, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного кровотечения, портальной гипертензии, потери слуха, утомляемости, потери аппетита, анорексии, специфического

запаха, темной мочи, светлого стула, стеатореи, отсутствия прибавки в весе и/или почечной недостаточности.

[000231] Согласно определенным вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению включают в себя несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI. Согласно определенным вариантам осуществления способы включают в себя приведение желудочно-кишечного тракта, включая дистальный отдел подвздошной кишки и/или толстой кишки и/или прямой кишки, нуждающегося в этом индивидуума в контакт с ASBTI. Согласно различным вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению вызывают снижение содержания желчных кислот внутри энтероцитов или уменьшение повреждения гепатоцеллюлярной или кишечной архитектуры, вызванного холестазом или холестатическим заболеванием печени.

[000232] Согласно различным вариантам осуществления субъект характеризуется состоянием, ассоциированным с дефицитом BSEP, вызванным им или частично вызванным им. Согласно определенным вариантам осуществления состояние, ассоциированное с дефицитом BSEP, вызванное им или частично вызванное им, представляет собой неонатальный гепатит, первичный билиарный цирроз (PBC), первичный склерозирующий холангит (PSC), PFIC 2, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), внутрипеченочный холестаз при беременности (ICP), холестаз, индуцированный лекарствами, холестаз, индуцированный пероральными контрацептивами, билиарную атрезию или их комбинацию.

[000233] Согласно различным вариантам осуществления способы согласно настоящему изобретению включают в себя доставку в подвздошную кишку или в толстую кишку индивидуального терапевтически эффективного количества любого ASBTI, описанного в настоящем документе.

[000234] В контексте настоящего документа «холестаз» означает заболевание или симптомы, включающие в себя нарушение формирования желчи и/или тока желчи. В контексте настоящего документа «холестатическое заболевание печени» означает заболевание печени, ассоциированное с холестазом. Холестатические заболевания печени часто ассоциированы с желтухой, упадком сил и зудом. Биомаркеры холестатического заболевания печени включают в себя повышенные сывороточные концентрации желчных кислот, повышенный сывороточный уровень щелочной фосфатазы (AP), повышенный уровень γ -глутамилтранспептидазы, усиленная конъюгированная гипербилирубинемия и повышенный сывороточный уровень холестерина.

[000235] Холестатическое заболевание печени может быть клинко-патологически подразделено на две основные категории – обструктивный, часто внепеченочный, холестаз и необструктивный или внутрипеченочный холестаз. В первом случае холестаз возникает, когда ток желчи механически блокирован, как при камнях в желчном пузыре или опухоли, или как при внепеченочной билиарной атрезии.

[000236] Последнюю группу с необструктивным внутрипеченочным холестазом в свою очередь может быть подразделена на две основные подгруппы. В первой подгруппе холестаз возникает, когда процессы секреции или модификации желчи или синтеза компонентов желчи приводят к такому серьезному вторичному гепатоцеллюлярному повреждению, что можно ожидать неспецифического нарушения многих функций, включая функции, которые служат формированию желчи. Во второй подгруппе предполагаемая причина гепатоцеллюлярного повреждения не может быть идентифицирована. Холестаз у таких пациентов возникает по-видимому тогда, когда конститутивно нарушается одна из стадий секреции или модификации желчи или синтеза компонентов желчи. Такой холестаз считается первичным.

[000237] Соответственно, в настоящем документе предложены способы и композиции для стимулирования пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с холестазом и/или холестатическим заболеванием печени. Согласно некоторым таким вариантам осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот и/или GLP-2 в просвете кишечника.

[000238] Гиперхолемиа и повышенные уровни AP (щелочной фосфатазы), LAP (щелочной фосфатазы лейкоцитов), гамма-GT (γ -глутамилтранспептидазы) и 5'-нуклеотидазы являются биохимическими отличительными признаками холестаза и холестатического заболевания печени. Соответственно, в настоящем документе предложены способы и композиции для стимулирования пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с гиперхолемией и повышенными уровнями AP (щелочной фосфатазы), LAP (щелочной фосфатазы лейкоцитов), гамма-GT (γ -глутамилтранспептидазы или GGT) и/или 5'-нуклеотидазы. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. В настоящем документе дополнительно предложены способы и композиции для снижения гиперхолемии и повышенных уровней AP (щелочной фосфатазы), LAP (щелочной фосфатазы лейкоцитов), гамма-GT (γ -глутамилтранспептидазы) и/или 5'-нуклеотидазы,

включающие в себя снижение суммарного сывороточного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

[000239] Зуд часто ассоциирован с холестазом у детей и холестатическим заболеванием печени у детей. Было высказано предположение, что зуд является результатом действия солей желчных кислот на периферические болевые афферентные нервы. Степень зуда варьирует среди индивидуумов (т. е. некоторые индивидуумы более чувствительны к повышенным уровням желчных кислот/солей). Было показано, что введение средств, которые снижают сывороточную концентрацию желчных кислот, уменьшает зуд у некоторых индивидуумов. Соответственно, в настоящем предложены способы и композиции для стимулирования пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с зудом. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. В настоящем документе дополнительно предложены способы и композиции для лечения зуда, включающие в себя снижение суммарного сывороточного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

[000240] Другим симптомом холестаза у детей и холестатического заболевания печени у детей является повышение концентрации сывороточного конъюгированного билирубина. Повышенная концентрация сывороточного конъюгированного билирубина приводит к желтухе и темной моче. Степень повышения диагностически не важна, поскольку связь между уровнями сывороточного конъюгированного билирубина и тяжестью холестаза и холестатического заболевания печени не была установлена. Концентрация конъюгированного билирубина редко превышает 30 мг/дл. Соответственно, в настоящем предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с повышенной концентрацией конъюгированного билирубина. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. В настоящем документе дополнительно предложены способы и композиции для лечения повышенной концентрации сывороточного конъюгированного билирубина, включающие в себя снижение суммарного сывороточного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

[000241] Повышенную концентрацию сывороточного неконъюгированного билирубина также считают диагностической при холестазах и холестатическом заболевании печени. Часть сывороточного билирубина ковалентно связана с альбумином (дельта-

билирубин или билипротеин). Эта фракция может отвечать за заметную долю общего уровня билирубина у пациентов с холестатической желтухой. Присутствие больших количеств дельта-билирубина указывает на длительно текущий холестаз. Дельта-билирубин в пуповинной крови или крови новорожденного указывает на детский холестаз/холестатическое заболевание печени, предшествующие рождению ребенка. Соответственно, в настоящем предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с повышенной сывороточной концентрацией неконъюгированного билирубина или дельта-билирубина. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. В настоящем документе дополнительно предложены способы и композиции для лечения повышенной сывороточной концентрации неконъюгированного билирубина и дельта-билирубина, включающие в себя снижение суммарного сывороточного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

[000242] Детский холестаз и холестатические заболевания печени приводят к гиперхолемии. В процессе метаболического холестаза гепатоциты удерживают соли желчных кислот. Соли желчных кислот поступают обратно из гепатоцитов в сыворотку крови, что приводит к повышению концентрации солей желчных кислот в периферическом кровообращении. Кроме того, захват солей желчных кислот, поступающих в печень с кровью портальной вены, не является эффективным, что приводит к утечке солей желчных кислот в периферическое кровообращение. Соответственно, в настоящем предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с гиперхолемией. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. В настоящем документе дополнительно предложены способы и композиции для лечения гиперхолемии, включающие в себя снижение суммарного сывороточного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

[000243] Для некоторых, но не всех, холестатических заболеваний характерна гиперлипидемия. При холестазах уровень сывороточного холестерина повышен по причине уменьшения циркулирующих солей желчных кислот, которые участвуют в метаболизме и деградации холестерина. Удержание холестерина ассоциировано с повышением содержания холестерина в мембране и снижении текучести мембраны и мембранной функции. Кроме того, поскольку соли желчных кислот являются продуктами метаболизма

холестерина, снижение метаболизма холестерина приводит к снижению синтеза желчных кислот/солей. У детей с холестазами сывороточный холестерин варьирует в диапазоне приблизительно от 1000 мг/дл до приблизительно 4000 мг/дл. Соответственно, в настоящем предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с гиперлипидемией. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. В настоящем документе дополнительно предложены способы и композиции для лечения гиперлипидемии, включающие в себя снижение суммарного сывороточного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

[000244] У индивидуумов с детским холестазом и холестатическими заболеваниями печени из-за депонирования в коже избытка циркулирующего холестерина развиваются ксантомы. Развитие ксантом более характерно для обструктивного холестаза, чем для гепатоцеллюлярного холестаза. Плоские ксантомы сначала появляются вокруг глаз, затем в складках ладоней и подошв, а затем на шее. Бугристые ксантомы ассоциированы с хроническим и длительно текущим холестазом. Соответственно, в настоящем предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов с ксантомами. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. В настоящем документе дополнительно предложены способы и композиции для лечения ксантом, включающие в себя снижение суммарного сывороточного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

[000245] У детей с хроническим холестазом одним из основных последствий детского холестаза и холестатического заболевания печени является отсутствие прибавки в весе. Отсутствие прибавки в весе является следствием уменьшенной доставки солей желчных кислот в кишечник, что обуславливает неэффективность пищеварения и всасывания жиров, и сниженного усвоения витаминов (витамины Е, D, К и А не абсорбируются при холестазе). Кроме того, доставка жира в толстую кишку может привести к толстокишечной секреции и диарее. Лечение отсутствия прибавки в весе включает в себя замену рациона питания и добавкой длинноцепочечных триглицеридов, среднецепочечных триглицеридов и витаминов. Соответственно, в настоящем предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у

индивидуумов (например, детей) с отсутствием прибавки в весе. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. В настоящем документе дополнительно предложены способы и композиции для лечения отсутствия прибавки в весе, включающие в себя снижение суммарного сывороточного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

[000246] У детей с хроническим холестазом дополнительным последствием детского холестаза и детского холестатического заболевания печени является снижение роста по сравнению с детьми без детского холестаза и детского холестатического заболевания печени. Соответственно, в настоящем предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации эпителия и/или регенерации оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у индивидуумов (например, детей) со сниженным ростом. Согласно некоторым из таких вариантов осуществления способы включают в себя повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. В настоящем документе дополнительно предложены способы и композиции для лечения сниженного роста, включающие в себя снижение суммарного сывороточного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC)

[000247] PFIC представляет собой редкое генетическое нарушение, которое вызывает прогрессирующее заболевание печени, обычно приводящее к печеночной недостаточности. У людей с PFIC клетки печени обладают меньшей способностью секретировать желчь. Возникающее в результате накопление желчи вызывает заболевание печени у пораженных болезнью индивидуумов. Признаки и симптомы PFIC обычно проявляются в раннем детском возрасте. У пациентов наблюдается сильный зуд, желтуха, отсутствие роста до предполагаемого показателя (отсутствие прибавки в весе) и растущая неспособность печени функционировать (печеночная недостаточность). По оценкам в США и Европе данное заболевание поражает одного из 50000 – 100000 новорожденных. Генетически были идентифицированы шесть типов PFIC, каждый из которых сходным образом характеризуется нарушенным выделением желчи и прогрессирующим заболеванием печени.

PFIC 1

[000248] PFIC 1 (также известный как болезнь Байлера или дефицит FIC1) ассоциирован с мутациями в гене *ATP8B1* (также называемом FIC1). Данный ген, который кодирует Р-тип АТФазы, расположен в хромосоме 18 человека и также мутирует в более мягкий фенотип, доброкачественный вторичный внутрипеченочный холестаз типа 1

(BRIC1) и гренландский семейный холестаза. Белок FIC1 локализован на канальцевой мембране гепатоцитов, а внутри печени он экспрессируется главным образом в холангиоцитах. Р-тип АТФазы, по-видимому, является транспортером аминокислот, ответственным за поддержание насыщения внутренней стороны плазматической мембраны фосфатидилсеринном и фосфатидилэтаноламином в сравнении с внешней стороной. Асимметричное распределение липидов в мембранном бислое выполняет функцию защиты от высоких концентраций солей желчных кислот в просвете канальцев. Аномальная функция белка может опосредованно нарушать билиарную секрецию желчных кислот. Аномальная секреция желчных кислот/солей приводит к перегрузке гепатоцитов желчными кислотами.

[000249] PFIC-1 обычно наблюдается у детей младшего возраста (например, в возрасте 6-18 месяцев). У детей младшего возраста могут присутствовать признаки зуда, желтухи, вздутия живота, диареи, недостаточности питания и сниженного роста. Биохимически индивидуумы с PFIC-1 характеризуются повышенным содержанием сывороточных трансаминаз, повышенным билирубином, повышенными уровнями сывороточных желчных кислот и низкими уровнями гамма-GT. У индивидуума также может присутствовать фиброз печени. У индивидуумов с PFIC-1 обычно не бывает пролиферации желчных протоков. У большей части индивидуумов с PFIC-1 уже к 10 годам развивается болезнь печени в терминальной стадии. Никакие медикаментозные способы лечения не были доказаны как эффективные для длительного лечения PFIC-1. С целью уменьшения внепеченочных симптомов (например, недостаточности питания и отсутствия прибавки в весе) детям часто вводят среднецепочечные триглицериды и жирорастворимые витамины. Было показано, что урсодиол является неэффективным для индивидуумов с PFIC-1.

PFIC 2

[000250] PFIC 2 (также известный как синдром Байлера или дефицит BSEP) ассоциирован с мутациями в гене *ABCB11* (также называемом BSEP). Ген *ABCB11* кодирует АТФ-зависимый канальцевый насос для выведения солей желчных кислот (BSEP) в печени человека и расположен в хромосоме 2 человека. Белок BSEP, экспрессируемый на канальцевой мембране гепатоцита, является основным белком для выведения желчных кислот/солей с целью избежать экстремальных градиентов концентрации. Мутации в этом белке ответственны за сниженную секрецию билиарных солей желчных кислот, описанную у больных, что приводит к снижению току желчи и накоплению солей желчных кислот внутри гепатоцита с последующим тяжелым гепатоцеллюлярным повреждением.

[000251] PFIC-2 обычно наблюдается у детей младшего возраста (например, в возрасте 6-18 месяцев). У детей младшего возраста могут присутствовать признаки зуда. Биохимически индивидуумы с PFIC-2 характеризуются повышенным содержанием сывороточных трансаминаз, повышенным уровнем билирубина, повышенным уровнем сывороточных желчных кислот и низким уровнями гамма-GT. У индивидуумов также могут наблюдаться портальное воспаление и врожденный гигантоклеточный гепатит. Кроме того, у индивидуумов часто развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Никакие медикаментозные способы лечения не были доказаны как эффективные для длительного лечения PFIC 2. С целью уменьшения внепеченочных симптомов (например, недостаточности питания и отсутствия прибавки в весе) детям часто вводят среднепеченочные триглицериды и жирорастворимые витамины. Пациенты с PFIC 2 составляют приблизительно 60% от числа пациентов с PFIC.

PFIC 3

[000252] PFIC3 (также известный как дефицит MDR3) обусловлен генетическим дефектом в гене *ABCB4* (также называемом MDR3), локализованном в хромосоме 7. Опосредующий множественную лекарственную устойчивость класса III (MDR3) P-гликопротеин (P-gp) представляет собой транслокатор фосфолипидов, принимающий участие в билиарной экскреции фосфолипидов (фосфатидилхолин) в канальцевой мембране гепатоцита. PFIC3 возникает в результате токсичности желчи, при которой действие солей желчных кислот в качестве детергента не инактивировано фосфолипидами, что приводит к повреждениям желчных канальцев и билиарного эпителия.

[000253] PFIC-3 также наблюдается в раннем детстве. В отличие от PFIC-1 и PFIC-2 индивидуумы характеризуются повышенными уровнями гамма-GT. У индивидуумов также наблюдается портальное воспаление, фиброз, цирроз и масштабная пролиферация желчных протоков. У индивидуумов также может развиваться внутрипеченочная желчекаменная болезнь. Было показано, что урсодиол является эффективным при лечении или уменьшении интенсивности PFIC-3.

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC)

BRIC 1

[000254] BRIC1 обусловлен генетическим дефектом белка FIC1 в канальцевой мембране гепатоцитов. BRIC1 обычно ассоциирован с нормальными сывороточными уровнями холестерина и γ -глутамилтранспептидазы, но повышенным сывороточным уровнем солей желчных кислот. Остаточная экспрессия и функция FIC1 ассоциированы с BRIC1. Несмотря на рецидивирующие атаки холестаза или холестатического заболевания печени, у большинства пациентов хроническая болезнь печени не прогрессирует. Во время

рецидивов у пациентов наблюдаются сильная желтуха, зуд, стеаторея и потеря веса. У некоторых пациентов также присутствуют камни в почках, панкреатит и диабет.

BRIC 2

[000255] BRIC2 обусловлен мутациями в гене *ABCB11*, приводящим к дефектной экспрессии и/или функции BSEP в канальцевой мембране гепатоцитов.

BRIC 3

[000256] BRIC3 ассоциирован с дефектной экспрессией и/или функцией MDR3 в канальцевой мембране гепатоцитов. У пациентов с дефицитом MDR3 обычно наблюдаются повышенные сывороточные уровни γ -глутамилтранспептидазы в условиях наличия нормальных или слегка повышенных уровней желчных кислот.

Синдром Дубина-Джонсона (DJS)

[000257] DJS характеризуется конъюгированной гипербилирубинемией вследствие врожденной дисфункции MRP2. У пораженных пациентов функция печени сохранена. С данным состоянием были ассоциированы несколько различных мутаций, приводящих либо к полному отсутствию у пораженных пациентов иммуногистохимически определяемого MRP2, либо к нарушенному созреванию и сортировке белка.

Приобретенное холестатическое заболевание

Детский первичный склерозирующий холангит (PSC)

[000258] Детский PSC представляет собой хроническое воспалительное нарушение печени, медленно прогрессирующее до наступления терминальной стадии печеночной недостаточности у большинства пораженных пациентов. При детском PSC преобладает воспаление, фиброз и обструкция внутри- и внепеченочных канальцев большого и среднего размера.

Желчекаменная болезнь

[000259] Желчекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных и требующих больших затрат болезней пищеварительного тракта с преобладанием до 17% европеоидных женщин. Содержащие холестерин желчные камни являются основной формой желчных камней, а потому перенасыщение желчи холестерином является предварительным условием формирования желчных камней. Мутации гена *ABCB4* могут быть вовлечены в патогенез холестериновой желчекаменной болезни.

Холестаза, индуцированный лекарствами

[000260] Ингибирование функции BSEP лекарствами является важным механизмом холестаза, индуцированного лекарствами, приводящему к накоплению в печени солей желчных кислот и последующему повреждению клеток печени. Было

выявлено, что нескольких лекарств участвуют в ингибировании BSEP. Большая часть указанных лекарств, таких как рифампицин, циклоспорин, глибенкламид или троглитазон, непосредственно цис-ингибируют АТФ-зависимый транспорт таурохолата по конкурентному механизму, тогда как метаболиты эстрогена и прогестерона опосредованно транс-ингибируют BSEP после секреции в каналцы желчи посредством MRP2. В качестве альтернативы, опосредованная лекарствами стимуляция MRP2 может промотировать холестаза или холестатическое заболевание печени посредством изменения состава желчи.

Холестаз, ассоциированный с полным парентеральным питанием

[000261] TPNAC представляет собой один из наиболее серьезных клинических сценариев, при котором холестаза или холестатическое заболевание печени возникают быстро и в высокой степени обуславливают раннюю смерть. Рост детей, обычно недоношенных и которым делали резекции кишки, зависит от TPN, и у них часто развивается холестаза или холестатическое заболевание печени, которые быстро прогрессируют с формированием фиброза, цирроза и портальной гипертензии, обычно до возраста 6 месяцев. Степень холестаза или холестатического заболевания печени и шанс на выживание у таких детей связан с числом эпизодов сепсиса, которые, по-видимому, инициируются вторичной бактериальной транслокацией через слизистую кишечника. Хотя у таких детей также присутствуют холестатические эффекты от внутривенных лекарственных средств, медиаторы сепсиса, по-видимому, вносят наибольший вклад в изменении функции печени.

Синдром Алажиля

[000262] Синдром Алажиля представляет собой генетическое нарушение, которое поражает печень и другие органы. Он часто наблюдается в младенчестве (например, в возрасте 6-18 месяцев) и младшем детском возрасте (например, в возрасте 3-5 лет) и может стабилизироваться после 10 лет. Симптомы могут включать хронический прогрессирующий холестаза, дуктопению, желтуху, зуд, ксантомы, врожденные заболевания сердца, недостаточность внутripеченочных желчных протоков, слабый рост в длину, резистентность к гормонам, задний эмбриотоксон, аномалию Аксенфельда, пигментную дистрофию сетчатки, пупиллярные аномалии, шум в сердце, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, незаращение артериального протока и тетраду Фалло. Индивидуумы с диагностированным синдромом Алажиля получали лечение урсодиолом, гидроксизинем, холестирамином, рифампицином и фенобарбиталом. По причине сниженной способности к всасыванию жирорастворимых витаминов индивидуумов с синдромом Алажиля дополнительно вводят высокие дозы поливитаминов.

Билиарная атрезия

[000263] Билиарная атрезия представляет собой угрожающее жизни состояние у детей младшего возраста, при котором желчные протоки внутри или снаружи печени не имеют нормальных устьев. При билиарной атрезии желчь удерживается, накапливается и повреждает печень. Повреждение приводит рубцеванию, сокращению печеночной ткани и циррозу. Без лечения печень со временем отказывает, и для того, чтобы выжить, ребенку требуется трансплантация печени. Двумя типами билиарной атрезии являются фетальная и перинатальная. Фетальная билиарная атрезия возникает, когда ребенок находится в утробе. Перинатальная билиарная атрезия является значительно более частой и не заметна в период 2-4 недель после рождения.

Билиарная атрезия после процедуры по Касаи

[000264] Билиарную атрезию лечат хирургически посредством процедуры по Касаи или трансплантации печени. Процедура по Касаи обычно является первой линией лечения билиарной атрезии. Во время процедуры по Касаи детский хирург удаляет у ребенка поврежденные желчные протоки и подшивая для их замены петлю кишечника. Хотя процедура по Касаи может восстановить ток желчи и скорректировать многие проблемы, вызванные билиарной атрезией, хирургически билиарную атрезию вылечить нельзя. Если процедура по Касаи не была успешной, ребенок обычно нуждается в трансплантации печени в течение 1-2 лет. Даже после удачной хирургической операции у большинства детей с билиарной атрезией с годами медленно развивается цирроз, и во взрослом возрасте необходима трансплантация печени. Возможные осложнения после процедуры по Касаи включают асциты, бактериальные холангиты, портальную гипертензию и зуд.

Билиарная атрезия после трансплантации печени

[000265] Если атрезия является полной, то единственным возможным вариантом является трансплантация печени. Хотя трансплантация печени при лечении билиарной атрезии как правило является успешной, трансплантация печени может иметь осложнения, такие как отторжение органа. Кроме того, донорская печень может быть недоступна. Кроме того, у некоторых пациентов трансплантация печени при лечении билиарной атрезии может не быть успешной.

Ксантома

[000266] Ксантома – это кожное заболевание, ассоциированное с холестатическими заболеваниями печени, при котором некоторые жиры накапливаются под поверхностью кожи. Холестаза приводит к различным нарушениям метаболизма жиров, приводящим к формированию в крови аномальных жировых частиц, называемых

липопротеином X. Липопротеин X формируется при обратном поступлении жиров из печени в кровь, и не связывается рецептором LDL для доставки холестерина в клетки во всем организме в отличие от обычного LDL. Липопротеин X усиливает продукцию холестерина в печени в пять раз и блокирует обычное удаление печенью частиц липопротеина из крови.

[000267] Все ссылки, процитированные где-либо в настоящем описании, включены во всей своей полноте в настоящее описание посредством ссылки для всех целей.

[000268] Хотя в настоящем документе были представлены и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены лишь в качестве примера.

[000269] Если не указано иное, то предполагается, что перечисление в настоящем документе диапазонов значений служит исключительно в качестве сокращенного способа индивидуального обозначения каждого отдельного значения, попадающего в диапазон, и каждой конечной точки, и каждое отдельное значение и конечная точка включены в настоящее описание, как если бы они были индивидуально указаны в настоящем документе.

[000270] Без отступления от сути изобретения специалистам в данной области техники будут понятны многочисленные вариации, изменения и замены. Следует понимать, что при применении на практике изобретения могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления изобретения, описанным в настоящем документе. Предполагается, что последующая формула изобретения определяет объем изобретения и охватывает способы и структуры в рамках этой формулы изобретения и их эквиваленты.

Примеры

[000271] Последующие примеры иллюстрируют конкретные аспекты настоящего раскрытия. Данные примеры не следует рассматривать как ограничивающие, поскольку примеры лишь обеспечивают конкретное понимание и практику применения вариантов осуществления и их различных аспектов.

Пример 1: Составы, содержащие мараликсибат

[000272] В данном примере отражены различные составы, содержащие ASBTI мараликсибат, в соответствии с вариантами осуществления настоящего раскрытия. Составы представлены в Таблице 1.

Таблица 1: Состав содержащих мараликсибат растворов для перорального применения в соответствии с вариантом осуществления настоящего раскрытия

Компонент	Степень чистоты	Назначение	мг/мл					
			5 мг/мл	10 мг/мл	15 мг/мл	20 мг/мл	40 мг/мл	50 мг/мл
Хлорид мараликсибата ^a	Собственное производство	Фармацевтическое действующее вещество	5,00	10,00	15,00	20,00	40,00	50,00
Пропиленгликоль	USP/Ph.Eur	Сорастворитель и консервант	360,00	360,00	360,00	360,00	360,00	360,00
Очищенная вода ^b	USP/Ph.Eur/JP	Растворитель	649,00	644,00	639,00	634,00	614,00	604,00
Дигидрат динатриевой соли EDTA	USP/Ph. Eur	Антиоксидант	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Сукралоза	NF/Ph. Eur	Подсластитель	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Вкусоароматизатор виноград	Нефармакопейный	Корригент вкуса	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Всего (мг)			1030,00	1030,00	1030,00	1030,00	1030,00	1030,00
Всего (мл) ^c			1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

^a Количество хлорида мараликсибата корректировали на основании данных анализа. Масса лекарственной субстанции приведена из расчета на хлорид мараликсибата. Доза может быть преобразована в свободное основание мараликсибата в соответствии с уравнением: количество свободного основания мараликсибата = количество хлорида мараликсибата × 0,95

^b Количество необходимой очищенной воды корректировали на основании данных анализа хлорида мараликсибата с целью поддержания массы 1,00 мл раствора.

^c Массу (мг) единицы лекарственной формулы преобразовывали в объем (мл) с использованием плотности соответствующего раствора

Пример 2: Противозудные лекарственные средства для лечения ALGS

[000273] Для контроля или уменьшения симптомов зуда пациентов с ALGS обычно лечат UDCA и рифампицином, а также другими средствами вне зарегистрированных показаний. Указанные лекарственные средства обычно лишь частично или временно эффективны для уменьшения зуда.

[000274] Для участия в исследованиях мараликсибата требовался зуд от умеренного до тяжелого, оцениваемый 2 баллами или выше по шкале ItchRO(Obs), независимо от фоновой противозудной терапии. В исследовании LUM001-304 участникам не разрешалось вносить какие-либо изменения в противозудную терапию до 22-й недели. В исследованиях LUM001-301 и LUM001-302 не допускалось никаких изменений в сопутствующих противозудных лекарственных средствах на протяжении всего периода первичного анализа до 13-й недели. Таким образом, на протяжении всех рандомизированных контролируемых исследований участники должны были получать стабильные дозы противозудных лекарственных средств (за исключением корректировок доз в зависимости от веса).

[000275] Участники исследования LUM001-301 получали 70 мкг/кг/сутки, 140 мкг/кг/сутки или 280 мкг/кг/сутки мараликсибата (в виде хлорида мараликсибата). Участники исследования LUM001-302 получали 140 мкг/кг/сутки или 280 мкг/кг/сутки мараликсибата (в виде хлорида мараликсибата). Долгосрочное дозированное введение в исследовании LUM001-303 составляло 280 мкг/кг 1 р/сут и 280 мкг/кг 2 р/сут. Долгосрочное дозированное введение в исследовании LUM001-305 составляло 280 мкг/кг/сутки.

[000276] После указанных периодов стабильного дозированного введения в долгосрочных исследованиях разрешались изменения в противозудных лекарственных средствах. Корректировка доз противозудных лекарственных средств в зависимости от веса прогнозировалась в ходе курса 5-летнего исследования.

[000277] В Таблице 2 представлена выраженная в процентах доля участников, получающих одно или несколько сопутствующих противозудных лекарственных средств в момент включения в исследование.

Таблица 2: Исходные число сопутствующих противозудных лекарственных средствам в момент включения в исследование

Исходное число лекарственных средств	LUM001-304	LUM001-303	LUM001-305
Без лекарственных средств	3 (9,7%)	0	4 (11,8%)
Одно лекарственное средство	6 (19,4%)	1 (5,3%)	8 (23,5%)
Два лекарственных средства	13 (41,9%)	5 (26,3%)	21 (61,8%)
По меньшей мере три лекарственных средства	9 (29,0%)	13 (68,4%)	1 (2,9%)

[000278] После 22-й недели долгосрочного дополнительного исследования в ходе исследования LUM001-304 у 10 из 29 участников наблюдалось снижение потребности в сопутствующих противозудных лекарственных средствах. Из этих 10 участников 3 участника прекратили прием UDCA; 3 участника прекратили прием рифампицина и UDCA; 1 участник прекратил прием рифампицина и снизил дозу UDCA; 3 участника прекратили прием рифампицина. У 2 участников, которые прекратили прием рифампицина, произошло изменение лечения в сочетании с увеличением дозы UDCA. Кроме того, 3 участника увеличили дозы UDCA; 1 участник прекратил прием UDCA и начал прием рифампицина; и 1 участник увеличил прием рифампицина. У остальных участников изменения в сопутствующих противозудных лекарственных средствах не наблюдались или были минимальными.

[000279] В период стабильного дозированного введения долгосрочного дополнительного исследования в ходе исследования LUM001-303 у 2 из 19 участников наблюдалось снижение потребности в сопутствующих противозудных лекарственных средствах: 1 участник прекратил прием как UDCA, так и рифампицина; и 1 участник прекратил прием рифампицина и снизил дозу UDCA. У 5 участников наблюдалось увеличение сопутствующего приема противозудных лекарственных средств: у 1 участника увеличились дозы UDCA и рифампицина; 1 участник начал прием рифампицина; у 1 участника повысил дозу UDCA; и 2 участника увеличили дозы рифампицина без изменения дозы UDCA. У остальных 12 участников изменения в сопутствующих противозудных лекарственных средствах не наблюдались или были минимальными.

[000280] В период стабильного дозированного введения долгосрочного дополнительного исследования в ходе исследования LUM001-305 у 10 из 34 участников наблюдалось снижение потребности в сопутствующих противозудных лекарственных средствах. Из этих 10 участников 1 участник прекратил прием UDCA; 1 участник прекратил прием UDCA и рифампицина; 2 участника прекратили прием рифампицина; 1 участник сократил дозу UDCA и продолжил прием рифампицина; 1 участник снизил дозу рифампицина и немного увеличил дозу UDCA; 1 участник прекратил прием UDCA и продолжил прием рифампицина; 1 участник прекратил прием рифампицина и продолжил прием UDCA; 2 участника прекратили прием рифампицина и увеличили дозу UDCA. У семи участников наблюдалось увеличение сопутствующего приема противозудных лекарственных средств: у 2 участников увеличились дозы UDCA и рифампицина; 1 участник начал прием рифампицина; 2 участника увеличили дозы рифампицина; и у 2 участников наблюдалось увеличение дозы UDCA. У остальных 17 участников изменения в

сопутствующих противозудных лекарственных средствах не наблюдались или были минимальными.

[000281] Почти все участники начинали участие в исследованиях ALGS с приемом от 1 до 3 противозудных лекарственных средств и по-прежнему соответствовали критериям степени зуда от умеренного до тяжелого. В целом, в процессе лечения мараликсибатов с долгосрочным последующим наблюдением показатели зуда постоянно улучшались. В исследовании LUM001-304 доза мараликсибата 400 мкг/кг продемонстрировала наибольшее снижение зуда и наибольшую долю участников, сокративших прием сопутствующих противозудных лекарственных средств. Поддерживающие исследования ALGS с более низкими дозами показали аналогичный эффект, хотя и в меньшей степени.

[000282] Данные исследования демонстрируют, что многие пациенты, получавшие мараликсибат в комбинации с UDCA и/или рифампицином, смогли снизить дозу UDCA и/или рифампицина. Это указывает на то, что при комбинированном лечении снижение дозы каждого лекарственного средства было достигнуто по сравнению с монотерапией UDCA или рифампицином.

Пример 3: Противозудные лекарственные средства для лечения PFIC

[000283] Для контроля или уменьшения симптомов зуда пациентов с PFIC обычно лечат UDCA и рифампицином, а также другими средствами вне зарегистрированных показаний. Указанные лекарственные средства обычно лишь частично или временно эффективны для уменьшения зуда.

[000284] В открытом исследовании по оценке эффективности и долгосрочной безопасности мараликсибата (LUM001) при лечении холестатического заболевания печени у пациентов с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом (PFIC) (исследование LUM001-501) участникам не разрешалось вносить какие-либо изменения в их противозудную терапию в течение 13-недельного периода лечения. Никаких новых лекарственных средств, используемых для лечения зуда, не разрешалось добавлять в течение 13-недельного периода лечения. Таким образом, в течение 13-недельного периода лечения участники должны были получать стабильные дозы противозудных лекарственных средств (за исключением корректировок дозы в зависимости от веса).

[000285] В ходе долгосрочного периода лечения изменения в противозудных лекарственных средствах были разрешены.

[000286] В Таблице 3 представлена выраженная в процентах доля участников, получающих одно или несколько сопутствующих противозудных лекарственных средств в момент включения в исследование, как части истории болезни PFIC.

Таблица 3: Исходные число сопутствующих противозудных лекарственных средствам в момент включения в исследование LUM001-501

Исходное число лекарственных средств	PFIC1 (N=8)	PFIC2 (N=25)	Всего (N=31)
Без лекарственных средств	1 (12,5%)	4 (16,0%)	5 (15,2%)
Одно лекарственное средство	1 (12,5%)	1 (4,0%)	2 (6,1%)
Два лекарственных средства	1 (12,5%)	4 (16,0%)	5 (15,2%)
По меньшей мере три лекарственных средства	5 (62,5%)	16 (64,0%)	21 (63,6%)

[000287] Апостериорный анализ данных предшествующего и сопутствующего применения противозудных лекарственных средств из исследования LUM001-501 в группе с получением мараликсибата (N=31) показал, что 26 участника (83,9%) на исходном уровне принимали противозудные лекарственные средства на момент включения в исследование.

[000288] В процессе исследования 5 участников увеличили дозы противозудного лекарственного средства: 3 участника увеличили дозу рифампицина (ItchRO[Obs]=1-3), 1 участник увеличил дозу UDCA и рифампицина (ItchRO[Obs]=1), и 1 участник увеличил дозу UDCA (ItchRO[Obs]=2-4).

[000289] В процессе исследования 5 участников проводили изменения (увеличение, уменьшение или прекращение) в приеме противозудных лекарственных средств: 3 участника прекратили прием рифампицина и увеличили дозу UDCA (ItchRO[Obs]=0-2), 1 участник увеличил дозу рифампицина и снизил дозу UDCA (ItchRO [Obs]=3-4), и 1 участник снизил дозу рифампицина и увеличил дозу UDCA (ItchRO[Obs]=3-4).

[000290] В процессе исследования 13 участников снижали дозы или прекращали прием противозудных лекарственных средств: 3 участника прекратили прием рифампицина (ItchRO[Obs]=0-2), 4 участника прекратили прием UDCA (ItchRO[Obs]=0-3), 2 участника прекратили прием UDCA и рифампицина (ItchRO[Obs]=0-3), 1 участник уменьшил дозу рифампицина (ItchRO[Obs]=1), 2 участника снизили дозу UDCA (ItchRO[Obs]=1), и 1 участник прекратил прием рифампицина и снизил дозу UDCA (ItchRO[Obs]=2).

[000291] Фигуры 3А-3Е представляют собой графики ItchRO, доз мараликсибата и выбранных противозудных лекарственных средств для 5 типичных пациентов с PFIC, включенных в исследование LUM001-501. На представленных Фигурах показано, что пациенты смогли не только сократить дозировку, но и полностью прекратить прием одного или нескольких противозудных лекарственных средств, сохранив при этом контроль над зудом в процессе приема мараликсибата. В частности, на Фигуре 3А

представлен пациент, прекративший прием рифампицина и UDCA, но сохранивший при этом отличный контроль над зудом. На Фигурах 3B и 3C представлены пациенты, прекратившие прием рифампицина, но сохранившие при этом отличный контроль над зудом. На Фигурах 3D и 3E представлены пациенты, прекратившие прием UDCA, но сохранившие при этом контроль над зудом.

[000292] В целом, большее число участников уменьшило и/или прекратило прием противовоздушных лекарственных средств в сочетании с общим улучшением зуда, что демонстрируется снижением показателей ItchRO(Obs) в ходе долгосрочного последующего наблюдения. Это указывает на то, что снижение дозировки лекарственных средств было достигнуто за счет комбинированного лечения.

Пример 4: Разработка раствора мараликсибата для перорального применения

[000293] Поскольку пациенты-дети являются целевой популяцией пациентов для предлагаемого холестатического заболевания, состав в виде раствора для перорального применения был выбран по причине его гибкости при корректировке дозы в зависимости от массы тела пациента и предпочтения данного типа состава у маленьких детей. Поскольку хлорид мараликсибата хорошо растворим в воде с показателем растворимости в воде >100 мг/мл, он является хорошим кандидатом для составления раствора.

[000294] Поэтому, для поддержки конечного коммерческого лекарственного препарата были разработаны растворы для перорального применения с хлоридом мараликсибата (составы с фиксированным объемом дозы «FDV» и фиксированной концентрацией лекарственной субстанции «FDSC»). Разработка указанного состава в виде раствора для перорального применения описана ниже.

Пример 4: Состав с фиксированным объемом дозы (FDV)

Растворимость

[000295] Для клинических исследований на маленьких детях желательная концентрация раствора мараликсибата находилась в диапазоне от 0,02 до 20 мг/мл (концентрация из расчета на хлорид мараликсибата). Начальные исследования состава проводили для определения растворимости и стабильности лекарственной субстанции MRX в трех жидких несущих средах для перорального применения: воде, Pedialyte® (препарат для пероральной регидратации) и Ora Sweet® SF (несущая среда для пероральных препаратов в виде сиропа, не содержащего сахара и спирта). С использованием указанных трех несущих сред были получены образцы лекарственной субстанции MRX в трех различных концентрациях (концентрации 0,02 мг/мл, 2,0 мг/мл и 4,0 мг/мл из расчета на хлорид мараликсибата). Для диспергирования лекарственного средства в жидкой несущей среде использовали вихревой смеситель; затем визуально

статус растворения лекарственного средства проверяли и регистрировали, как представлено в Таблице 4.

Таблица 4: Растворимость лекарственной субстанции мараликсибата (MRX) в воде и коммерчески доступных несущих средах: визуальный метод исследования

Несущая среда	Концентрация (мг/мл)	Результаты визуального исследования растворимости
Вода	0,02	Немедленно растворилась
	2,0	Диспергирована, изначально мутная; после 15 мин на водяной бане при 40°C полностью растворилась
	4,0	Диспергирована, изначально мутная; после 25 мин на водяной бане при 40°C полностью растворилась
Pedialyte®	0,02	Диспергирована, слегка мутная; после 60 мин на водяной бане при 40°C без изменений; после процедуры в течение ночи без изменений
	2,0	Диспергирована, слегка мутная; после 60 мин на водяной бане при 40°C без изменений; после процедуры в течение ночи MRX осаждался
	4,0	Диспергирована, слегка мутная; после 60 мин на водяной бане при 40°C без изменений; после процедуры в течение ночи MRX осаждался
Ora-Sweet® SF	0,02	Не диспергирована; после 60 мин на водяной бане при 40°C лекарство начинало диспергировать; после процедуры в течение ночи без изменений
	2,0	Не диспергирована; после 60 мин на водяной бане при 40°C лекарство начинало диспергировать; после процедуры в течение ночи без изменений
	4,0	Не диспергирована; после 60 мин на водяной бане при 40°C лекарство начинало диспергировать; после процедуры в течение ночи без изменений

[000296] Как представлено в Таблице 4, результаты показали, что среди трех несущих сред вода была единственным растворителем, который обеспечивал приемлемую растворимость лекарственной субстанции мараликсибата. Для использования свойства Ora-Sweet® маскировать вкус несущую среду смешивали с частью водного раствора MRX с концентрацией 4,0 мг/мл. При добавлении наблюдалось формирование геля и фазовое разделение веществ. Никакого улучшения внешнего вида состава не наблюдалось даже при нагревании смеси на водяной бане.

Система растворителей

[000297] Было установлено, что коммерчески доступные пероральные несущие среды сами по себе не смогли обеспечить адекватную растворимость лекарственной субстанции MRX в желаемых концентрациях. Для поиска оптимальной несущей среды для лекарственной субстанции MRX, были исследованы различные растворители и их комбинации. Оценивали полиэтиленгликоль (PEG) 300, пропиленгликоль, глицерин, воду

и этанол. Результаты визуального исследования растворимости лекарственной субстанции MRX в концентрации 4 мг/мл в различных растворителях представлены в Таблице 5.

Таблица 5: Растворимость лекарственной субстанции MRX в различных системах растворителей, 4 мг/мл, визуальный метод исследования

Растворитель	Результаты визуального исследования растворимости
PEG 300	Диспергирована, изначально помутневшая; медленно растворялась; после процедуры в течение ночи частицы API оставались
Пропиленгликоль	Диспергирована, изначально помутневшая; растворялась в течение 4 часов и оставалась в растворе в течение ночи
Пропиленгликоль/вода = 1/1	Диспергирована; прозрачный раствор с минимальным количеством не растворившихся частиц в течение 5 минут; полное растворение после 20 минут
PEG 300/вода = 1/1	Диспергирована, помутневшая; в основном прозрачный раствор с минимальным количеством не растворившихся частиц после 20 минут; полное растворение после 75 минут
Пропиленгликоль/вода = 1/3	Диспергирована, частично помутневшая, в основном прозрачный раствор с минимальным количеством не растворившихся частиц после 30 минут; полное растворение после 120 минут
PEG 300/вода = 1/3	Диспергирована, в основном помутневшая; частично помутневшая после 60 минут; минимальное количество не растворившихся частиц после 120 минут; после процедуры в течение ночи остается очень незначительное количество не растворившихся частиц API
Глицерин	Очень вязкая, для диспергирования требует энергичного перемешивания, помутневшая; после 2 часов изменения в растворимости нет
Глицерин/пропиленгликоль = 1/1	Слегка вязкая, для диспергирования требует энергичного перемешивания, умеренно помутневшая; незначительное растворение после 30 минут; после 2 часов изменения в растворимости нет
Глицерин/вода = 1/1	Для диспергирования требует умеренного перемешивания, помутневшая; после 2 часов изменения в растворимости нет
Пропиленгликоль/вода/этанол = 5/4/1	Диспергирована; полное растворение в течение 5 минут
Пропиленгликоль/вода/этанол = 2/7/1	Диспергирована; полное растворение в течение 10 минут
Пропиленгликоль/вода = 1/9	Диспергирована, помутневшая; после 90 минут все еще слегка помутневшая
Пропиленгликоль/вода/SLS = 1/8,9/0,1	Образовывались сгустки API; помутневшая дисперсия; после 90 минут слегка помутневшая с не растворившимися сгустками API
Пропиленгликоль/вода/этанол = 2,5/7,4/0,1	Диспергирована; полное растворение в течение 8 минут
Пропиленгликоль/вода/лимонная кислота = 2,5/7,4/0,1	Диспергирована, помутневшая; после 60 минут в основном растворилась с минимальным количеством API

Сокращения: API = действующее фармацевтическое вещество; SLS = лаурилсульфат натрия

[000298] Основываясь на представленных в Таблице 5 результатах, комбинация пропиленгликоля, воды и этанола обеспечивает наиболее благоприятный выбор для разработки состава раствора для мараликсибата. Тем не менее, поскольку состав предназначен для применения в педиатрии, из системы растворителей был удален этанол. Сукралозу и ароматизатор (Grape Flavor F-9924 PFC) добавляли в качестве подсластителя и корригента вкуса, соответственно.

[000299] Пять прототипов систем растворителей исследовали для лекарственной субстанции мараликсибата, как представлено в Таблице 6.

Таблица 6: Прототипы систем растворителей для раствора мараликсибата для перорального применения

Компоненты (% масс.)	Прототип				
	1	2	3	4	5
Пропиленгликоль	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Вода (деионизированная)	74,50	74,00	73,50	73,00	73,50
Этанол	-	-	1,00	1,00	-
Сукралоза	0,50	0,50	0,50	0,50	0,75
Вкусоароматизатор виноград	-	0,50	-	0,50	0,75
Всего	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

[000300] Прототипы систем растворителей получали путем смешивания растворителей с созданием смеси растворителей с последующим добавлением сукралозы и вкусоароматизатора виноград при перемешивании. Для получения активных растворов аликвоту прототипа систем растворителей добавляли во флакон, содержащий определенное количество лекарственной субстанции MRX (для достижения желаемой дозы), и перемешивали вручную. Концентрация 4,0 мг/мл (хлорид мараликсибата) была изначально выбрана как максимальная доза для разработки. Прототип 5 был выбран как разбавитель для дальнейшей разработки состава лекарственного препарата.

Разбавитель

[000301] Приготавливали партию растворителя прототипа 5 и использовали для получения двух составов для перорального применения, содержащих MRX в концентрации 0,02 мг/мл и 4,0 мг/мл (концентрации указаны в расчете на хлорид мараликсибата). Исходя из результатов исследования краткосрочной стабильности (представленные ниже Таблица 7 и Таблица 8), для обоих растворов, хранившихся при 2-8°C и при 25°C/60% отн. влажн. в течение срока до 14 суток, никаких существенных изменений в результатах анализе, значениях pH и профилях примесей не наблюдалось. По мере развития клинических разработок для оценки предлагаемых изменений в схеме дозирования потребовалось

большее количество лекарственной субстанции MRX. Содержание вкусоароматизатора виноград в составе также было снижено с 0,75 до 0,5% масс. Окончательная композиция разбавителя, подлежащего использованию с лекарственной субстанцией MRX для получения раствора MRX для перорального применения, представлена в Таблице 9.

Таблица 7: Стабильность раствора MRX для перорального применения в разбавителе^a

Концентрация		0,02 мг/мл ^b				4,0 мг/мл ^b			
		2°C-8°C		25°C/60% отн. влажн.		2°C-8°C		25°C/60% отн. влажн.	
Условия хранения		T = 0	14 суток	T = 0	14 суток	T = 0	14 суток	T = 0	14 суток
Момент времени		T = 0	14 суток	T = 0	14 суток	T = 0	14 суток	T = 0	14 суток
Результаты									
Результаты анализа (%)		105 ^c	91	104	86	105	100	98	96
Примеси	RRT 0,91	н/о	н/о	н/о	н/о	0,09	0,07	0,09	0,19
	RRT 1,21	0,50	0,26	0,50	0,60	0,38	0,40	0,38	0,35
	RRT 1,31	н/о	н/о	н/о	н/о	0,16	0,14	0,16	0,13
	RRT 1,47	н/о	н/о	н/о	н/о	0,31	0,28	0,31	0,31
	RRT 1,81	н/о	н/о	н/о	н/о	0,13	0,07	0,13	0,11
	Примеси всего	0,50	0,26	0,50	0,60	0,94	0,96	0,94	1,09

Сокращения: н/о = не обнаружено; RRT = относительное время удерживания

^a Партия разбавителя 2012-041-54

^b Концентрация из расчета на хлорид мараликсибата

^c Данные двух повторно протестированных образцов

Таблица 8: Значение pH раствора MRX для перорального применения в разбавителе

Момент времени	0,02 мг/мл ^a		4,0 мг/мл ^a	
	2°C-8°C	25°C/60% отн. влажн.	2°C-8°C	25°C/60% отн. влажн.
T = 0	3,66		3,68	
T = 7 суток	3,85	3,85	3,86	3,81
T = 14 суток	3,87	3,87	3,85	3,88

^a Партия разбавителя 2012-041-54

Таблица 9: Состав разбавителя

Ингредиенты	Стандарт качества	% масс.
Пропиленгликоль	USP, Ph. Eur.	25,00
Очищенная вода	USP, Ph. Eur.	73,50
Сукралоза	NF, Ph. Eur.	0,75
Вкусоароматизатор виноград	Собственного производства	0,75
Всего		100

Стабильность

[000302] Для оценки раствора мараликсибата в более широком диапазоне концентраций были проведены дополнительные исследования. Используя разбавитель,

описанный в Таблице 9, раствор MRX для перорального применения приготавливали и оценивали в диапазоне концентраций от 10 мг/мл до 50 мг/мл (концентрации из расчета на хлорид мараликсибата). После нескольких часов перемешивания при комнатной температуре все растворы были прозрачными. Данные приготовленные растворы называются составами с фиксированными объемами дозы (FDV).

[000303] Типовые результаты исследования долгосрочной стабильности раствора MRX для перорального применения при 25°C/60% отн. влажн. представлены ниже в Таблице 10А.

Таблица 10А: Стабильность разбавителя при 25°C/60% отн. влажн.

Показатель(и) качества	Критерии соответствия	Начально	1 месяц	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Внешний вид	Раствор от бесцветного до светло-желтого	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает
Значение pH	Полученные результаты	4,04	4,08	4,01	4,09	4,05
Анализ на пропиленгликоль	Теоретическое количество 90–110%	100%	100%	н/т	102%	103%
Микробиологическая чистота	Общее количество аэробных организмов: $\leq 10^2$ КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/т	н/т	< 100 КОЕ/г	< 100 КОЕ/г
	Общее количество плесневых грибов и дрожжей: $\leq 10^1$ КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/т	н/т	< 10 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г
	<i>E. coli.</i> : Отсутствуют/1 г	Отсутствуют	н/т	н/т	Отсутствуют	Отсутствуют

^a Сокращения: КОЕ = колониеобразующие единицы; н/т = не тестировали

[000304] Результаты исследования стабильности отвечали критериям соответствия, применимым на момент тестирования. Так, результаты показывают, что все показатели качества разбавителя для раствора MRX для перорального применения стабильны в течение срока до 24 месяцев при хранении при 25°C и относительной влажности 60%.

[000305] Данные составы FDV сохраняли стабильность в течение срока до 24 месяцев при 2°C-8°C и при 25°C/60% отн. влажн.. В Таблице 10В представлена данные расчета стабильности составов FDV. В Таблице 11 обобщенно представлены сведения о растворах, системах хранения/укупорки и стабильности изготовленных партий в условиях хранения. Данные о стабильности соответствовали спецификациям, действовавшим на момент тестирования, а следовательно свидетельствовали в пользу применения состава FDV в концентрациях до 50 мг/мл (выраженных из расчета на хлорид мараликсибата) для применимых на тот момент клинических исследований.

Таблица 10В: Расчет стабильности для состава FDV

Концентрация MRX в растворе для перорального применения (мг/мл) ^а	Система хранения/укупорки	Заполняемый объем (мл)	Условия хранения	Продолжительность исследования (месяцы)
10	Стеклообразующий сцинтилляционный флакон емкостью 20 мл с крышкой	10	2°C-8°C	14
			25°C/60% отн. влажн.	14
20		10	2°C-8°C	24
			25°C/60% отн. влажн.	12
35		10	2°C-8°C	24
			25°C/60% отн. влажн.	12
50		10	2°C-8°C	24
			25°C/60% отн. влажн.	12

^а Количество, выраженное из расчета на хлорид мараликсибата (солевая форма), которое может быть преобразовано в количество мараликсибата (свободное основание) с использованием коэффициента пересчета, равного 0,95.

Таблица 11: Обобщенные данные по стабильности состава FDV (10 мг/мл) при 2°C-8°C

Показатель	Критерии соответствия	Начально	6 месяцев	9,5 месяцев	14 месяцев
Внешний вид	Раствор от бесцветного до светло-желтого	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает
Значение pH	Полученные результаты	3,62	4,12	4,58	4,23
Анализ (мг/мл)	Полученные результаты	9,8	9,9	9,6	9,9
Наибольшая отдельная примесь ^а	Полученные результаты	RRT 0,90 = 0,52	RRT 0,90 = 0,65	RRT 0,90 = 1,02	RRT 0,90 = 0,72
Всего примесей (%) ^б	Полученные результаты	0,88	1,67	1,44	0,72

Сокращения: RRT = относительное время удерживания

^а Примесь с пиком при RRT 0,44 не включена, поскольку она связана с растворителем

^б Всего примесей (%) представляет собой сумму пиков $\geq 0,05\%$.

Таблица 12: Обобщенные данные по стабильности состава FDV (10 мг/мл) при 25°C/60% отн. влажн.

Показатель	Критерии соответствия	Начально	6 месяцев	9,5 месяцев	14 месяцев
Внешний вид	Раствор от бесцветного до светло-желтого	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает
Значение pH	Полученные результаты	3,62	4,44	4,82	4,33
Анализ (мг/мл)	Полученные результаты	9,8	10,3	10,6	12,2
Наибольшая отдельная примесь ^а	Полученные результаты	RRT 0,90 = 0,52	RRT 0,90 = 0,82	RRT 0,90 = 1,39	RRT 0,90 = 1,02
Всего примесей (%) ^б	Полученные результаты	0,88	1,78	1,93	1,38

Сокращения: RRT = относительное время удерживания

^а Примесь с пиком при RRT 0,44 не включена, поскольку она связана с растворителем

^б Всего примесей (%) представляет собой сумму пиков $\geq 0,05\%$.

Таблица 13: Обобщенные данные по стабильности состава FDV (20 мг/мл) при 2°C-8°C

Показатель	Критерии соответствия	Момент времени (месяц)							
		Начально	1	3	6	9	12	18	24
Внешний вид	Раствор от бесцветного до светло-желтого	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает
Значение pH	Полученные результаты	4,15	4,13	4,23	4,28	4,18	4,16	4,55	4,23
Анализ	90,0–110,0%	94,8	94,7	92,9	94,5	97,5	97,7	99,3	98,5
Наибольшая отдельная примесь	Полученные результаты	RRT 1,45 = 0,26	RRT 1,45 = 0,20	RRT 1,45 = 0,21	RRT 1,45 = 0,26	RRT 0,90 = 0,28	RRT 0,92 = 0,34	RRT 0,90 = 0,36	RRT 0,90 = 0,51
Всего примесей (%) ^а	Полученные результаты	0,42	0,40	0,40	0,40	0,68	0,62	0,71	0,74
Тестирование микробиологической чистоты									
Общее количество аэробных организмов	≤ 1000 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/т	н/т	н/т	н/т	< 10 КОЕ/г	н/т	< 10 КОЕ/г

Показатель	Критерии соответствия	Момент времени (месяц)							
		Начально	1	3	6	9	12	18	24
Общее количество дрожжей и плесневых грибов	≤ 100 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/т	н/т	н/т	н/т	< 10 КОЕ/г	н/т	< 10 КОЕ/г
<i>E. Coli</i>	Отсутствует/1 г	Отсутствует	н/т	н/т	н/т	н/т	Отсутствует	н/т	Отсутствует

Сокращения: н/т = не тестировали; RRT = относительное время удерживания

^a Всего примесей (%) представляет собой сумму пиков $\geq 0,05\%$.

Таблица 14: Обобщенные данные по стабильности состава FDV (20 мг/мл) при 25°C/60% отн. влажн.

Показатель	Критерий соответствия	Момент времени (месяц)			
		Начально	1	3	6
Внешний вид	Раствор от бесцветного до светло-желтого	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает
Значение pH	Полученные результаты	4,15	4,32	4,23	4,36
Анализ	90,0–110,0%	94,8	95,2	95,2	93,8
Наибольшая отдельная примесь	Полученные результаты	RRT 1,45 = 0,26	RRT 1,47 = 0,20	RRT 1,47 = 0,21	RRT 1,45 = 0,25
Всего примесей (%) ^a	Полученные результаты	0,42	0,35	0,40	0,41
Тестирование микробиологической чистоты					
Общее количество аэробных организмов	≤ 1000 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	н/т	н/т	н/т
Общее количество дрожжей и плесневых грибов	≤ 100 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	н/т	н/т	н/т
<i>E. Coli</i>	Отсутствует/1 г	Отсутствует	н/т	н/т	н/т

Сокращения: н/т = не тестировали; RRT = относительное время удерживания

^a Всего примесей (%) представляет собой сумму пиков $\geq 0,05\%$.

Таблица 15: Обобщенные данные по стабильности состава FDV (35 мг/мл) при 2°C-8°C

Показатель	Критерий соответствия	Момент времени (месяц)							
		Начально	1	3	6	9	12	18	24
Внешний вид	Раствор от бесцветного до светло-желтого	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает
Значение pH	Полученные результаты	4,21	4,37	4,19	4,16	4,82	4,30	4,27	4,29
Анализ	90,0–110,0%	93,2	92,9	91,4	92,9	94,2	94,7	95,5	95,1
Наибольшая отдельная примесь	Полученные результаты	RRT 1,46 = 0,25	RRT 1,47 = 0,20	RRT 1,47 = 0,20	RRT 1,47 = 0,26	RRT 1,44 = 0,25	RRT 0,92 = 0,32	RRT 0,90 = 0,31	RRT 0,90 = 0,38
Всего примесей (%) ^a	Полученные результаты	0,41	0,36	0,33	0,42	0,63	0,67	0,65	0,67
Тестирование микробиологической чистоты									
Общее количество аэробных организмов	≤ 1000 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/г	н/г	н/г	н/г	< 10 КОЕ/г	н/г	< 10 КОЕ/г
Общее количество дрожжей и плесневых грибов	≤ 100 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/г	н/г	н/г	н/г	< 10 КОЕ/г	н/г	< 10 КОЕ/г
<i>E. Coli</i>	Отсутствует/1 г	Отсутствует	н/г	н/г	н/г	н/г	Отсутствует	н/г	Отсутствует

Сокращения: н/г = не тестировали; RRT = относительное время удерживания

^a Всего примесей (%) представляет собой сумму пиков ≥ 0,05%.

Таблица 16: Обобщенные данные по стабильности состава FDV (35 мг/мл) при 25°C/60% отн. влажн.

Показатель	Критерий соответствия	Момент времени (месяц)			
		Начально	1	3	6
Внешний вид	Раствор от бесцветного до светло-желтого	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает
Значение pH	Полученные результаты	4.21	4.37	4.33	4.25
Анализ	90,0–110,0%	93.2	93.1	91.9	93.4
Наибольшая отдельная примесь	Полученные результаты	RRT 1,46 = 0,22	RRT 1,47 = 0,19	RRT 1,47 = 0,20	RRT 1,47 = 0,26
Всего примесей (%) ^a	Полученные результаты	0,41	0,41	0,39	0,49
Тестирование микробиологической чистоты					
Общее количество аэробных организмов	≤ 1000 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/г	н/г	н/г
Общее количество дрожжей и плесневых грибов	≤ 100 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/г	н/г	н/г
<i>E. Coli</i>	Отсутствует/1 г	Отсутствует	н/г	н/г	н/г

Сокращения: н/г = не тестировали; RRT = относительное время удерживания

^a Всего примесей (%) представляет собой сумму пиков ≥ 0,05%.

Таблица 17: Обобщенные данные по стабильности состава FDV (50 мг/мл) при 2°C-8°C

Показатель	Критерий соответствия	Момент времени (месяц)							
		Начально	1	3	6	9	12	18	24
Внешний вид	Раствор от бесцветного до светло-желтого	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает
Значение pH	Полученные результаты	4,28	4,42	4,30	4,30	4,36	4,40	4,41	4,44
Анализ	90,0–110,0%	94,5	92,8	91,9	93,9	95,5	95,2	96,0	93,8
Наибольшая отдельная примесь	Полученные результаты	RRT 1,46 = 0,27	RRT 1,47 = 0,20	RRT 1,47 = 0,20	RRT 1,47 = 0,24	RRT 1,44 = 0,28	RRT 0,92 = 0,26	RRT 0,90 = 0,30	RRT 0,90 = 0,36

Показатель	Критерий соответствия	Момент времени (месяц)							
		Начально	1	3	6	9	12	18	24
Всего примесей (%) ^a	Полученные результаты	0,38	0,36	0,33	0,38	0,74	0,61	0,64	0,67
Тестирование микробиологической чистоты									
Общее количество аэробных организмов	≤ 1000 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	н/г	н/г	н/г	н/г	<10 КОЕ/г	н/г	<10 КОЕ/г
Общее количество дрожжей и плесневых грибов	≤ 100 КОЕ/г	<10 КОЕ/г	н/г	н/г	н/г	н/г	<10 КОЕ/г	н/г	<10 КОЕ/г
<i>E. Coli</i>	Отсутствует/1 г	Отсутствует	н/г	н/г	н/г	н/г	Отсутствует	н/г	Отсутствует

Сокращения: н/г = не тестировали; RRT = относительное время удерживания

^a Всего примесей (%) представляет собой сумму пиков ≥ 0,05%.

Таблица 18: Обобщенные данные по стабильности состава FDV (50 мг/мл) при 25°C/60% отн. влажн.

Показатель	Критерий соответствия	Момент времени (месяц)			
		Начально	1	3	6
Внешний вид	Раствор от бесцветного до светло-желтого	Отвечает	Отвечает	Отвечает	Отвечает
Значение pH	Полученные результаты	4,28	4,45	4,39	4,38
Анализ	90,0–110,0%	94,5	92,3	92,2	93,4
Наибольшая отдельная примесь	Полученные результаты	RRT 1,46 = 0,27	RRT 1,47 = 0,19	RRT 1,47 = 0,20	RRT 1,47 = 0,26
Всего примесей (%) ^a	Полученные результаты	0,38	0,30	0,39	0,45
Тестирование микробиологической чистоты					
Общее количество аэробных организмов	≤ 1000 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/г	н/г	н/г
Общее количество дрожжей и плесневых грибов	≤ 100 КОЕ/г	< 10 КОЕ/г	н/г	н/г	н/г
<i>E. Coli</i>	Отсутствует/1 г	Отсутствует	н/г	н/г	н/г

Сокращения: н/г = не тестировали; RRT = относительное время удерживания

^a Всего примесей (%) представляет собой сумму пиков ≥ 0,05%.

Исследование замораживания-оттаивания

[000306] Исследование замораживания-оттаивания проводили с использованием состава FDV с концентрацией 10 мг/мл (из расчета на хлорид мараликсибата). Раствор подвергали циклическому воздействию температуры -20°C в течение 24 часов и комнатной температуры в течение 5 часов, и тестировали образцы по завершению пятого цикла. Результаты представлены в Таблице 19 и демонстрируют, что состав FDV стабилен в течение пяти циклов замораживания-оттаивания.

Таблица 19: Обобщенные данные по стабильности состава FDV (10 мг/мл) в исследовании циклического замораживания-оттаивания

Показатель	Контроль, 2°C - 8°C	После 5 циклов замораживания-оттаивания ^a
Внешний вид	Слегка желтая жидкость	Слегка желтая жидкость ^b
Значение pH	3,98	4,04
Анализ (в % от заявленного содержания) ^c	96,5	96,1
Анализ (чистота в %)	97,4	97,4
Примеси: Наибольшая отдельная примесь	RRT 1,47 = 0,27	RRT 1,47 = 0,27
Всего примесей (%)	0,56	0,56

Сокращения: RRT = относительное время удерживания

^a Исследование продолжалось в течение 5 циклов замораживания-оттаивания. Образцы подвергали циклическому воздействию температуры -20°C в течение 24 часов и комнатной температуры в течение 5 часов. Образцы тестировали по завершению пятого цикла.

^b Внешний вид образца, наблюдаемый при -20°C в циклическом процессе, соответствовал матовому слегка желтому твердому веществу.

^c Из расчета на хлорид мараликсибата.

Заключение по разработке состава FDV

[000307] Состав FDV, представленный в Таблице 20, был разработан на основании полученных результатов и использован для клинических исследований. Раствор MRX для перорального применения был изначально приготовлен в компании Quotient Sciences персонализировано для пациента, исходя из его массы тела и целевой дозы. Требуемое количество хлорида мараликсибата добавляли в прозрачный флакон из боросиликатного стекла, содержащий 30 мл разбавителя с вкусом винограда (Таблица 9), и перемешивали до формирования прозрачного раствора. Перед введением для каждого флакона выполняли визуальное подтверждение прозрачности раствора. Флаконы, содержащие приготовленный раствор, отправляли в условиях охлаждения (2 - 8°C) в клинические учреждения для введения в соответствии с принятыми инструкциями по дозированному введению в рамках исследования.

[000308] Состав FDV использовали во 2-й фазе клинических исследований, включая клинические исследования по предлагаемому показанию. Разбавитель для 2-й фазы клинических исследований был произведен в компании Formex (San Diego, CA), а лекарственный продукт был приготовлен в компании Quotient Sciences (расположенной в Великобритании).

[000309] **Таблица 20: Композиция состава FDV**

Ингредиенты	Стандарт качества	Функция	Состав ^{a,b}
Хлорид мараликсибата	Собственное производство	Лекарственная субстанция MRX (API)	от 0,2 до 50,0 мг/мл ^c
Пропиленгликоль	USP, Ph. Eur.	Консервант/Сорастворитель	25,00%
Сукралоза	NF, Ph. Eur.	Подсластитель	0,75%
Вкусоароматизатор виноград	Собственное производство	Корригент вкуса	0,50%
Очищенная вода	USP, Ph. Eur.	Растворитель	73,75%
Всего			100,00%

^a Количество лекарственной субстанции определяли исходя из массы тела пациента и схемы дозированного введения в ходе принятого протокола клинического исследования.

^b Значения в % масс. перечислены только для компонентов несущей среды.

^c Количество, выраженное из расчета на хлорид мараликсибата (солевая форма), может быть преобразовано в количество мараликсибата (свободное основание) с использованием коэффициента пересчета, равного 0,95.

Пример 5: Состав с фиксированной концентрацией лекарственной субстанции (FDSC)

[000310] Для продолжающихся клинических исследований и для подготовки к регистрационной кампании (первичная стабильность), несколько дозировок (5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 40 мг/мл и 50 мг/мл; концентрации из расчета на хлорид мараликсибата) готовых к применению растворов MRX для перорального применения были разработаны и произведены в компании Unither; четыре дозировки (5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл и 20 мг/мл; концентрации из расчета на хлорид мараликсибата) впоследствии были масштабированы в компании Halo. Полученный готовый к применению раствор MRX для перорального применения представляет собой препарат с фиксированной концентрацией лекарственной субстанции (FDSC), который был разработан на основе состава FDV (Пример 4).

[000311] Поскольку мараликсибат всасывается минимально, и объемы вводимого жидкого состава невелики ($\leq 3,0$ мл на дозу), то не ожидается, что модификация вспомогательных веществ в составах FDV и FDSC повлияет на биодоступность или эффективность. Коммерческий состав был разработан путем незначительной корректировки количества состава FDSC в композиции с целью компенсировать небольшое

отклонение результатов анализа в большую сторону относительно целевого значения и нормализовать уровни вспомогательных веществ для составов с различными дозировками, находящихся в стадии разработки.

Корректировка уровня пропиленгликоля

[000312] Пропиленгликоль был признан в качестве эффективного противомикробного и противогрибкового средства в жидких и полутвердых препаратах. Как и в случае состава FDV (Пример 4), в растворе MRX для перорального применения данное вспомогательное вещество выполняет двойную функцию: соразработителя и консерванта. Для оценки противомикробной эффективности (АЕТ) состава FDV приготавливали растворы MRX для перорального применения с концентрацией 5 мг/мл (из расчета на хлорид мараликсибата) с содержанием пропиленгликоля 25% масс., 30% масс. и 35% масс. Исследование АЕТ проводили в соответствии с параграфами <51> Фармакопеи США и 5.1.3. Европейской фармакопеи.

[000313] Представленные в Таблице 21 результаты демонстрируют, что составы с содержанием пропиленгликоля до 30% масс. соответствовали критериям приемлемости Фармакопеи США, но не соответствовали критериям приемлемости Европейской фармакопеи применительно к тесту на АЕТ для растворов для перорального применения (Таблица 22). Оба критерия приемлемости Фармакопеи США и Европейской фармакопеи соблюдались лишь тогда, когда содержание пропиленгликоля было увеличено до 35% масс. Поэтому содержание пропиленгликоля в растворе MRX для перорального применения было скорректировано с 25% в составе FDV до 35% масс.

[000314] **Таблица 21: Результаты тестирования на АЕТ для раствора MRX для перорального применения с различным содержанием пропиленгликоля (PG)**

Тестируемые партии	25% PG			30% PG			35% PG		
	Логарифм уменьшения относительно начального посева			Логарифм уменьшения относительно начального посева			Логарифм уменьшения относительно начального посева		
Микроорганизм	0 час	14 суток	28 суток	0 час	14 суток	28 суток	0 час	14 суток	28 суток
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	0,7	0,8	0,9	0,8	0,8	3,1	н/у	2,0	NI
<i>Candida albicans</i>	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	н/у	4,5	NI
<i>Escherichia coli</i>	1,6	4,9	4,9	1,6	4,9	4,9	н/у	4,6	NI
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	н/у	4,6	NI
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	н/у	4,4	NI

[000315] Сокращения: н/у = не указано; NI = нет роста, что определяется как отсутствие превышения величины, с которой проводится сравнение, более чем на 0,5 log.

[000316] **Таблица 22: Соответствие показателям для тестирования АЕТ**

Показатели	Параграф <51> Фармакопеи США ^a	Параграф 5.1.3 Европейской фармакопеи ^b
Дрожжи и плесневые грибы: <i>Aspergillus brasiliensis</i> <i>Candida albicans</i>	Отсутствие увеличения относительно величины начального посева на 14 и 28 сутки	Снижение на 14 сутки относительно величины начального посева не менее чем на 1,0 log, и отсутствие роста на 28 сутки относительно показателя на 14 сутки
Бактерии: <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Снижение на 14 сутки относительно величины начального посева не менее чем на 1,0 log, и отсутствие роста на 28 сутки относительно показателя на 14 сутки	Снижение на 14 сутки относительно величины начального посева не менее чем на 3,0 log, и отсутствие роста на 28 сутки относительно показателя на 14 сутки

^a Для продуктов 3-й категории

^b Для препаратов для перорального применения

[000317] Хотя обобщенные в Примере 4 результаты исследования стабильности показали, что препарат FDV обладает приемлемой стабильностью для клинического применения, уровень примесного продукта окислительной деградации хлорида дезметилмараликсибата в составе FDV увеличивается с течением времени. Хлорид дезметилмараликсибата является продуктом окислительной деградации, который также постоянно наблюдается при синтезе лекарственных веществ, исследованиях стабильности лекарственных средств и исследованиях принудительной деградации.

[000318] На ранних стадиях отработки процесса использовали два типа смесительных сосудов для приготовления растворов, стеклянный и из нержавеющей стали, и сравнивали их потенциальное влияние на стабильность продукта. Повышенные уровни хлорида дезметилмараликсибата наблюдались, когда раствор MRX для перорального применения (50 мг/мл) готовили и хранили в стеклянном сосуде или в сосуде из нержавеющей стали в течение до 14 суток при комнатной температуре. Тем не менее было обнаружено, что раствор, хранящийся в сосуде из нержавеющей стали, имеет более высокий уровень хлорида дезметилмараликсибата по сравнению с раствором, хранящимся в стеклянном сосуде (Таблица 23), что позволяет предположить, что металлический контейнер потенциально способствует окислительной деградации.

[000319] **Таблица 23: Формирование хлорида дезметилмараликсибата в 50 мг/мл растворе MRX для перорального применения в стеклянных контейнерах или в контейнерах из нержавеющей стали**

Образец	Начально	3 сутки	7 сутки	14 сутки
	Результаты (площадь, %) ^a			
Стеклянный контейнер	0,08	0,14	0,20	0,26
Контейнер из нержавеющей стали	0,15	0,59	0,79	1,10

^a Для каждого момента времени проводили два повторных измерения

[000320] Для каждого момента времени проводили два повторных измерения.

[000321] Для ингибирования окисления лекарственного средства в качестве потенциального антиоксиданта в растворе MRX для перорального применения оценивали дигидрат динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA). Было проведено лабораторное исследование стабильности, в ходе которого к раствору MRX для перорального применения (50 мг/мл, концентрация из расчета на хлорид мараликсибата) добавляли дигидрат динатриевой соли EDTA в количестве 0% масс., 0,01% масс. и 0,01% масс. и 0,05% масс., и контролировали уровень примесного продукта окисления (хлорида дезметилмараликсибата) в течение 1 месяца при 25°C и 40°C. Результаты этого исследования (Фигура 2) показали, что уровень хлорида дезметилмараликсибата в растворе MRX для перорального применения снижается с увеличением концентрации дигидрата динатриевой соли EDTA. При концентрации дигидрата динатриевой соли EDTA, равной 0,05% масс., значительного увеличения уровня хлорида дезметилмараликсибата после хранения раствора в течение 4 недель при 25°C не наблюдалось, и наблюдалось его незначительное увеличение через 2 недели при 40°C. С целью гарантированного обеспечения стабильности раствора MRX для перорального применения дигидрат динатриевой соли EDTA в концентрации 0,1% масс. был выбран для включения в состав лекарственного препарата.

[000322] С целью подтверждения того, что дигидрат динатрия эдетата эффективно ингибирует деградацию хлорида мараликсибата, когда раствор приготавливают в сосудах из нержавеющей стали, было проведено исследование для сравнения уровня продукта деградации (хлорида дезметилмараликсибата) в растворах MRX для перорального применения с добавлением или без добавления дигидрата динатрия эдетата. Вкратце, раствор MRX для перорального применения с добавлением или без добавления эдетата составляли в контейнере из нержавеющей стали и перемешивали при температуре 30°C по меньшей мере в течение 2 часов в качестве наихудшего сценария. Растворы MRX для перорального применения упаковывали в бутылки из полиэтилентерефталата (PET) емкостью 30 мл с крышкой, защищенной от вскрытия детьми, и герметизировали. С течением времени проводили мониторинг содержания хлорида дезметилмараликсибата в фасованных лекарственных препаратах при 40°C/75% отн. влажн. Композиция двух растворов представлен в Таблице 24, а результаты исследования обобщены в Таблице 25.

Таблица 24. Композиция растворов MRX для перорального применения с добавлением или без добавления дигидрата динатрия эдетата

Ингредиенты	Функция	20 мг/мл ^а , без добавления дигидрата динатрия эдетата (% масс.)	20 мг/мл ^а , с добавлением дигидрата динатрия эдетата (% масс.)
Хлорид мараликсибата ^а	Лекарственная субстанция MRX (API)	2,0	2,0
Пропиленгликоль	Сорастворитель и консервант	35	35
Очищенная вода ^б	Растворитель	61,4	61,3
Дигидрат динатрия эдетата	Антиоксидант	-	0,1
Сукралоза	Подсластитель	1,0	1,0
Вкусоароматизатор виноград	Корригент вкуса	0,5	0,5
Всего (%)		99,9	99,9

^а Количество, выраженное из расчета на хлорид мараликсибата (солевая форма), которое может быть преобразовано в количество мараликсибата (свободное основание) с использованием коэффициента пересчета, равного 0,95.

^б Количество очищенной воды корректируется в зависимости от результата анализа хлорида мараликсибата для поддержания массы 1,00 мл раствора.

Таблица 25: Уровни хлорида дезметилмараликсибата в растворах MRX для перорального применения (20 мг/мл^а) с добавлением или без добавления дигидрата динатрия эдетата при 40°C/75% отн. влажн.

Ингредиенты	Уровень хлорида дезметилмараликсибата (% площади)		
	Начально	1 месяц	5 месяцев
Раствор MRX для перорального применения без добавления дигидрата динатрия эдетата	0,69	2,52	23,15
Раствор MRX для перорального применения с добавлением дигидрата динатрия эдетата	0,07	0,27	1,52

^а Количество, выраженное из расчета на хлорид мараликсибата (солевая форма), которое может быть преобразовано в количество мараликсибата (свободное основание) с использованием коэффициента пересчета, равного 0,95.

[000323] Результаты исследования показывают, что раствор с добавлением дигидрата динатрия эдетата характеризуется гораздо более низким уровнем примесного продукта окисления, хлорида дезметилмараликсибата, по сравнению с раствором без добавления этого вспомогательного вещества (0,07% против 0,69%) в начальный момент времени. При хранении в условиях ускоренных испытаний уровень хлорида

дезметилмараликсибата в растворе с добавлением дигидрата динатрия эдетата медленно увеличивался от 0,07% до 1,52% в течение 5 месяцев. При этом, в растворе без добавления дигидрата динатрия эдетата уровень хлорида дезметилмараликсибата значительно возрастал с 0,69% до 23,15% за 5 месяцев. В заключение, добавление дигидрата динатрия эдетата в количестве 0,1% масс. может эффективно ингибировать деградацию MRX в составе раствора, даже если в качестве сосуда для приготовления состава используется сосуд из нержавеющей стали.

Композиция состава FDSC

[000324] Основываясь на результатах исследования антимикробного эффекта пропиленгликоля и исследования антиоксидантного действия дигидрата динатриевой соли EDTA, состав раствора MRX для перорального применения был оптимизирован с получением композиции, представленной в Таблице 26. Раствор MRX для перорального применения производили в виде готового к употреблению состава с фиксированной концентрацией лекарственной субстанции (FDSC), который можно применять незамедлительно.

[000325] В дополнение к повышению содержания пропиленгликоля и добавлению динатриевой соли EDTA в состав раствора, в составе FDSC был незначительно увеличен уровень подсластителя (сукралозы) (от 0,75% масс. до 1,0% масс.).

Таблица 26: Композиция состава FDSC

Ингредиент	Степень чистоты	Функция	мг/мл					
			5 мг/мл	10 мг/мл	15 мг/мл	20 мг/мл	40 мг/мл	50 мг/мл
Хлорид мараликсибата ^a	Собственного производства	Действующее фармацевтическое вещество	5,00	10,00	15,00	20,00	40,00	50,00
Пропиленгликоль	USP/Ph.Eur	Сорастворитель и консервант	360,00	360,00	360,00	360,00	360,00	360,00
Очищенная вода ^b	USP/Ph.Eur/JP	Растворитель	649,00	644,00	639,00	634,00	614,00	604,00
Дигидрат динатриевой соли EDTA	USP/Ph. Eur	Антиоксидант	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Сукралоза	NF/Ph. Eur	Подсластитель	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Ароматизатор виноград	Нефармакопейный	Корригент вкуса	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Всего (мг)			1030,00	1030,00	1030,00	1030,00	1030,00	1030,00
Всего (мл) ^c			1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

^a Количество хлорида мараликсибата корректировали на основании данных анализа. Масса лекарственной субстанции приведена из расчета на хлорид мараликсибата. Доза может быть преобразована в свободное основание мараликсибата в соответствии с уравнением: количество свободного основания мараликсибата = количество хлорида мараликсибата × 0,95

^b Количество необходимой очищенной воды корректировали на основании данных анализа хлорида мараликсибата с целью поддержания массы 1,00 мл раствора.

^c Массу (мг) единицы лекарственной формулы преобразовывали в объем (мл) с использованием плотности соответствующего раствора

Таблица 27 Сравнение состава FDV и состава FDSC

Ингредиент	Степень чистоты	Функция	Количество в стандартной дозе (% масс.)	
			Состав FDV ^c	Состав FDSC
Хлорид мараликсибата ^a	Собственное производство	Лекарственная субстанция MRX (API)	Варьируемые концентрации до 50 мг/мл	Фиксированная концентрация (от 5 до 50 мг/мл)
Пропиленгликоль	USP Ph. Eur.	Соразтворитель и консервант	25,00	от 32,03 до 35,00
Очищенная вода ^b	USP Ph. Eur.	Растворитель	73,75	от 58,10 до 63,50
Дигидрат динатриевой соли EDTA	USP Ph. Eur.	Антиоксидант	-	0,1
Сукралоза	NF Ph. Eur.	Подсластитель	0,75	от 0,92 до 1,00
Вкусоароматизатор виноград	Собственное производство	Корригент вкуса	0,50	от 0,46 до 0,50
Всего (%)			100	100

Сокращения: API = действующее фармацевтическое вещество

^a Количество, выраженное из расчета на хлорид мараликсибата (солевая форма), которое может быть преобразовано в количество мараликсибата (свободное основание) с использованием коэффициента пересчета, равного 0,95.

^b Количество очищенной воды корректируют на основании данных анализа хлорида мараликсибата с целью поддержания массы 1,00 мл раствора.

^c Значения в % масс. перечислены только для компонентов несущей среды.

Заключение для разработки состава FDSC

[000326] В заключение, раствор MRX для перорального применения, готовый к применению и представляющий собой состав FDSC, был разработан на основе композиции состава FDV, использованного в начальных клинических исследованиях на детях, включая фазу 2 исследования по предлагаемому показанию. В процессе разработки в композицию были внесены три изменения:

1. Повышение содержания пропиленгликоля с 25% масс. до 35% масс. эффективно улучшает противомикробную эффективность состава.

2. Добавление дигидрата динатрия эдетата в количестве 0,1% масс. в качестве антиоксиданта эффективно подавляет рост содержания продукта деградации, хлорида дезметилмараликсибата.

3. Уровень сукралозы, традиционно используемого подсластителя, был увеличен с 0,75% масс. до 1% масс.

[000327] Показано, что полученный состав FDSC стабилен при длительном хранении (например, в течение 24 месяцев) при 2–8°C и 25°C/60% отн. влажн. в широком диапазоне концентраций. The bottle orientation и циклы замораживания-оттаивания не оказывали существенного влияния на стабильность раствора и общие характеристики лекарственного препарата.

[000328] **Пример 6: Оценка эффективности комбинированной терапии ингибитором ASBT и агонистами PPAR в доклинической модели склерозирующего холангита**

[000329] Ингибирование транспортера желчных кислот в кишечнике (IBAT), который блокирует энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот (ВА), а также активация рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), который регулирует синтез, конъюгацию и транспорт ВА, стали потенциальными видами терапии склерозирующих холангиопатий (SC), включая PSC и PBC. В этом примере в модели SC на мышях MDR2^{-/-} была проверена гипотеза о том, что комбинация указанных способов лечения повышает эффективность по сравнению с монотерапией.

[000330] Методы: Самкам мышей MDR2^{-/-} в возрасте 30 суток (с фоновым генотипом FVB) ежедневно в течение 14 суток принудительно орогастрально вводили несущую среду в качестве контроля (Kolliphor и СМС), 100 мг/кг/сутки безафибрата (пан-PPAR-агонист), 100 мг/кг/сутки фенофибрата (агонист PPAR α), 10 мг/кг селаделпара (агонист PPAR δ), 0,008% SC-435 (не всасываемый ингибитор IBAT), смешанные с кормом, или комбинацию SC-435 и агонистов PPAR.

[000331] Результаты: По сравнению с мышами дикого типа (WT) у мышей MDR2^{-/-} соотношение массы печени с массой тела было почти в два раза выше, которое не снижалось монотерапиями агонистами PPAR, но ослаблялось терапией IBATⁱ и комбинированной терапией. Показатели ВА в печени и сыворотке и биохимические показатели были сильно повышены у мышей MDR2^{-/-}, обработанных несущей средой (среднее \pm SE для ВА в печени: 930 \pm 84 нмоль/г, ВА в сыворотке: 336 \pm 40 мкМ, ALT: 1275 \pm 47 ЕД/л, общий билирубин [ТВ]: 2,0 \pm 0,4 мг/дл, ALP: 296 \pm 17 ЕД/л), по сравнению с мышами WT (Фигура 4). Агонисты PPAR и IBATⁱ значительно снижали удержание ВА в печени, но только фенофибрат и IBATⁱ в отдельности или в комбинации с агонистами PPAR снижали сывороточные концентрации ВА. Все виды обработки, за исключением фенофибрата, снижали сывороточные уровни ALT. В то время, как обработка IBATⁱ снижала сывороточные концентрации ТВ, монотерапии агонистами PPAR не снижала их. В отличие от исследований на мышях с другим фоновым генотипом, у мышей с фоновым генотипом FVB уровень сывороточной ALP возрастал при лечении IBATⁱ в отдельности и

дополнительно повышался в комбинации с фибратами. Уровень ALP не повышался при комбинации IBATi и агониста PPAR δ . По данным иммуногистохимии с СК19, сывороточные уровни ALP коррелировали с билиарной массой и пролиферацией желчных протоков.

[000332] Заключение: IBATi более эффективен, чем агонисты PPAR, в снижении общих сывороточных уровней ВА и ТВ, маркеров холестаза. Комбинированная терапия IBATi и агонистом PPAR δ демонстрирует синергический эффект в этой мышинной модели SC. Дальнейшие доклинические исследования могут помочь лучшему пониманию механизмов, лежащих в основе синергии и потенциальных побочных эффектов, а также помочь применению в клинических испытаниях.

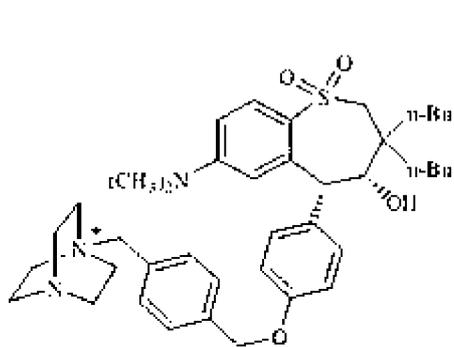
[000333] Поскольку в описанном выше объекте изобретения различные изменения могут быть внесены без отступления от существа и объема настоящего изобретения, то предполагается, что весь объект изобретения, содержащийся в представленном выше описании или определенный в прилагаемой формуле изобретения, может истолковываться как описательный и иллюстративный применительно к настоящему изобретению. В свете представленной выше идеи возможны различные модификации и вариации настоящего изобретения. Соответственно предполагается, что настоящее описание охватывает все подобные альтернативы, модификации и вариации, которые подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения.

[000334] Все патенты, патентные заявки, публикации, способы тестирования, литературные источники и другие материалы, процитированные в настоящем документе, включены в него во всей их полноте посредством ссылки, как если бы физически присутствовали в настоящем описании.

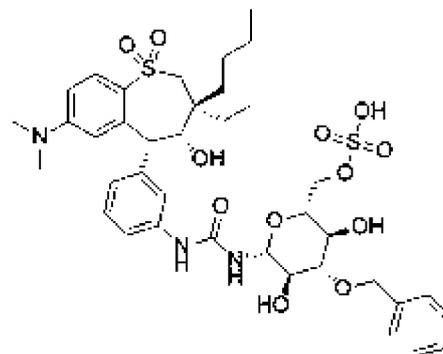
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая ASBTI, консервант и антиоксидант.

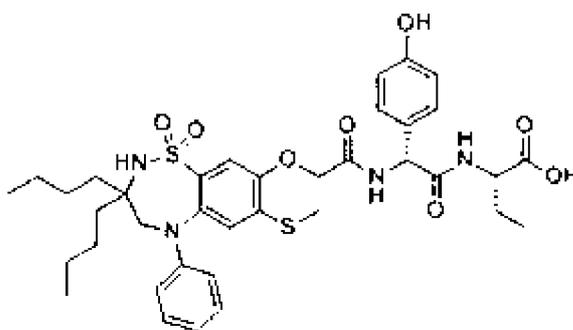
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где ASBTI представляет собой



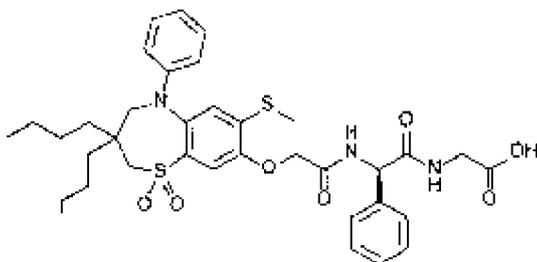
(мараликсибат),



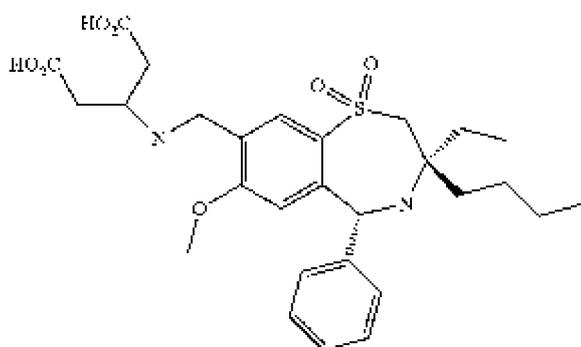
(воликсибат),



(одевиксибат),



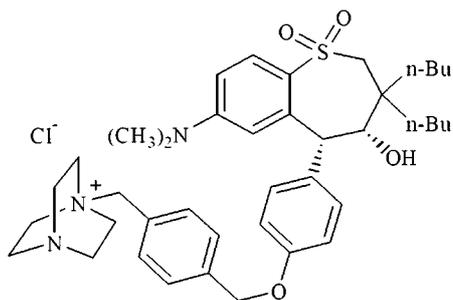
(элобиксибат),



(GSK2330672) или его фармацевтически

приемлемую соль.

3. Фармацевтическая композиция по пп. 1 или 2, где ASBTI представляет собой



(хлорид мараликсибата).

4. Фармацевтическая композиция по пп. 1 или 2, где ASBTI представляет собой воликсibat или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Фармацевтическая композиция по пп. 1 или 2, где ASBTI представляет собой одевиксibat или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Фармацевтическая композиция по пп. 1 или 2, где ASBTI представляет собой элобиксibat или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Фармацевтическая композиция по пп. 1 или 2, где ASBTI представляет собой GSK2330672 или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, где ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,1 мг/мл приблизительно до 500 мг/мл композиции.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, где ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 1 мг/мл приблизительно до 250 мг/мл композиции.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 2 мг/мл приблизительно до 100 мг/мл композиции.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, где ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 5 мг/мл приблизительно до 50 мг/мл композиции.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, где ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 8 мг/мл приблизительно до 20 мг/мл композиции.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-12, где ASBTI присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 9 мг/мл приблизительно до 10 мг/мл композиции.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-13, где консервант представляет собой противомикробный консервант.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, где противомикробный консервант выбран из группы, состоящей из пропиленгликоля, этилового спирта, глицерина, бензалкония хлорида, бензетония хлорида, бензойной кислоты, бензилового спирта, бутилпарабена, цетримида (цетилтриметиламмония бромида), цетримония бромида, цетилпиридиния хлорида, хлоргексидина, хлорбутанола, хлорокрезола, крезола, этилпарабена, метилпарабена, фенола, феноксиэтанола, фенилэтилового спирта, фенилмеркурацетата, фенилмеркурбората, фенилмеркурнитрата, пропилпарабена, натрия бензоата, натрия дегидроацетата, натрия пропионата, сорбиновой кислоты, калия сорбата, тимеросала, тимола и их комбинаций.

16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-15, где консервант представляет собой пропиленгликоль.

17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-16, где консервант присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере приблизительно 30% композиции по массе.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-17, где консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 30% приблизительно до 40% композиции.

19. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-18, где консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 32% приблизительно до 37% композиции.

20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-19, где консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 33% приблизительно до 36% композиции.

21. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-20, где консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 33% композиции.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-20, где консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 34% композиции.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-20, где консервант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 35% композиции.

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-23, где антиоксидант выбран из группы, состоящей из аминокарбоновой кислоты, аминополикарбоновой кислоты, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, монотиоглицерина, натрия аскорбата, натрия формальдегидсульфоксилата, натрия метабисульфита, ВНТ, ВНА, натрия бисульфита, витамина Е или его производного, пропилгаллата и их комбинаций.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-24, где антиоксидант представляет собой аминополикарбоновую кислоту, выбранную из EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты), ДТРА (диэтилентриаминпентауксусной кислоты), EGTA (этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), н/ТА (нитрилотриуксусной кислоты), ВАРТА (1,2-бис(о-аминофенокс)этан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты), NOTA (2,2',2''-(1,4,7-триазонан-1,4,7-триил)триуксусной кислоты), ДОТА (тетракарбоновой кислоты) и EDDHA (этилендиамин-N,N'-бис(2-гидроксифенилуксусной кислоты).

26. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-25, где антиоксидант представляет собой EDTA.

27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-26, где антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,001% приблизительно до 1% композиции по массе.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-27, где антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,005% приблизительно до 0,75% композиции по массе.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-28, где антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,01% приблизительно до 0,5% композиции по массе.

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-29, где антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,05% приблизительно до 0,25% композиции по массе.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-30, где антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно от 0,075% приблизительно до 0,2% композиции по массе.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-31, где антиоксидант присутствует в количестве, составляющем приблизительно 0,1% композиции по массе.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-32, где композиция стабильна по меньшей мере в течение 1 месяца при комнатной температуре.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-33, где композиция стабильна по меньшей мере в течение 2 месяцев при комнатной температуре.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-34, где композиция стабильна по меньшей мере в течение 3 месяцев при комнатной температуре.

36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-35, где композиция стабильна по меньшей мере в течение 6 месяцев при комнатной температуре.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-35, где композиция стабильна по меньшей мере в течение 1 года при комнатной температуре.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-35, где композиция стабильна по меньшей мере в течение 2 лет при комнатной температуре.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-38, где композиция представляет собой жидкую композицию для перорального введения.

40. Фармацевтическая композиция по п. 38, где композиция представляет собой водный раствор.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-40, дополнительно содержащая подсластитель, корригент вкуса или их комбинацию.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- а. приблизительно от 5 мг/мл приблизительно до 50 мг/мл мараликсибата;
- б. приблизительно от 300 мг/мл приблизительно до 400 мг/мл пропиленгликоля;
- в. приблизительно 1 мг/мл динатриевой соли EDTA;
- г. подсластитель, корригент вкуса или их комбинацию, и
- д. воду.

43. Фармацевтическая композиция по п. 42, содержащая:

- а. приблизительно от 8 мг/мл приблизительно до 20 мг/мл мараликсибата;
- б. приблизительно от 330 мг/мл приблизительно до 380 мг/мл пропиленгликоля;
- в. приблизительно 1 мг/мл динатриевой соли EDTA;
- г. подсластитель, корригент вкуса или их комбинацию, и
- д. воду.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-43, где мараликсибат присутствует в виде хлорида мараликсибата.

45. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-43, дополнительно содержащая второе терапевтическое средство.

46. Фармацевтическая композиция по п. 44, где второе терапевтическое средство представляет собой урсодезоксихолевую кислоту (UDCA), рифампицин, антигистаминное средство или FXR-таргетирующее лекарственное средство.

47. Фармацевтическая лекарственная форма для перорального введения, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-46.

48. Способ лечения или уменьшения интенсивности детского холестатического заболевания печени, включающий в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 или фармацевтической лекарственной формы по п. 47.

49. Способ по п. 48, где детское холестатическое заболевание печени представляет собой прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), PFIC типа 1, PFIC типа 2, PFIC типа 3, синдром Алажиля (ALGS), билиарную атрезию (BA), билиарную атрезию после процедуры по Касаи, билиарную атрезию после трансплантации печени, синдром Дубина-Джонсона, холестаз после трансплантации печени, заболевание печени, ассоциированное с состоянием после трансплантации печени, заболевание печени, ассоциированное с синдромом кишечной недостаточности, повреждение печени, опосредованное желчными кислотами, детский первичный склерозирующий холангит (PSC), синдром дефицита MRP2, неонатальный склерозирующий холангит, детский обструктивный холестаз, детский необструктивный холестаз, детский внепеченочный холестаз, детский внутрипеченочный холестаз, детский первичный внутрипеченочный холестаз, детский вторичный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC), BRIC типа 1, BRIC типа 2, BRIC типа 3, холестаз, ассоциированный с полным парентеральным питанием, паранеопластический холестаз, синдром Штауфера, холестаз, ассоциированный с лекарствами, холестаз, ассоциированный с инфекцией, или желчекаменную болезнь.

50. Способ по п. 48 или п. 49, где детское холестатическое заболевание печени представляет собой PFIC, ALGS, BA или детский PSC.

51. Способ по любому из пп. 48-50, где детское холестатическое заболевание печени характеризуется одним или несколькими симптомами, выбранными из желтухи, зуда, цирроза, гиперхолемии, неонатального синдрома дыхательной недостаточности, пневмонии легких, повышенной сывороточной концентрации желчных кислот, повышенной концентрации желчных кислот в печени, повышенной сывороточной концентрации билирубина, гепатоцеллюлярного повреждения, рубцевания печени, печеночной недостаточности, гепатомегалии, ксантом, мальабсорбции, спленомегалии,

диареи, панкреатита, гепатоцеллюлярного некроза, формирования гигантских клеток, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного кровотечения, портальной гипертензии, потери слуха, утомляемости, потери аппетита, анорексии, специфического запаха, темной мочи, светлого стула, стеатореи, отсутствия прибавки в весе и почечной недостаточности.

52. Способ лечения или уменьшения интенсивности зуда, включающий в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 или фармацевтической лекарственной формы по п. 47.

53. Способ лечения или уменьшения интенсивности гиперхолемии, включающий в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 или фармацевтической лекарственной формы по п. 47.

54. Способ лечения или уменьшения интенсивности ксантомы, включающий в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 или фармацевтической лекарственной формы по п. 47.

55. Способ снижения у субъекта уровней желчи в сыворотке крови и печени, включающий в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 или фармацевтической лекарственной формы по п. 47.

56. Способ по любому из пп. 48-55, где субъект детского возраста находится в возрасте от 6 месяцев до 18 лет.

57. Способ по любому из пп. 48-56, дополнительно включающий в себя введение второго терапевтического средства.

58. Способ по п. 57, где второе терапевтическое средство представляет собой UDCA, рифампицин, антигистаминное средство, FXR-таргетирующее лекарственное средство, агонист PPAR или их комбинацию.

59. Способ по п. 57 или п. 58, где второе терапевтическое средство вводят в субклиническом терапевтически эффективном количестве.

60. Способ лечения или уменьшения интенсивности детского холестатического заболевания печени, включающий в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-46 или фармацевтической лекарственной формы по п. 47 в комбинации с субклиническим терапевтически эффективным количеством второго терапевтического средства, выбранного из группы, состоящей из UDCA, рифампицина, антигистаминного средства, FXR-таргетирующего лекарственного средства и агониста PPAR.

61. Способ по п. 60, где субклиническое терапевтически эффективное количество второго терапевтического средства по меньшей мере на 10% ниже количества второго терапевтического средства, вводимого в качестве монотерапии.

62. Способ по п. 60, где субклиническое терапевтически эффективное количество второго терапевтического средства по меньшей мере на 20% ниже количества второго терапевтического средства, вводимого в качестве монотерапии.

63. Способ по п. 60, где второе терапевтическое средство представляет собой UDCA или рифампицин.

64. Способ по п. 60, при котором субъект прекращает введение второго терапевтического средства без усиления зуда.

65. Способ по п. 60, где второе терапевтическое средство представляет собой агонист PPAR.

66. Способ по п. 65, где агонист PPAR выбран из безафибрата, селаделпара (MBX-8025), GW501516 (кардарина), фенофибрата, элафибранора, REN001, KD3010, ASP0367 и CER-002.

67. Способ по п. 65, где агонист PPAR представляет собой агонист PPAR δ .

68. Способ по п. 67, где агонист PPAR δ выбран из селаделпара (MBX-8025), REN001, KD3010, ASP0367 и CER-002.

69. Способ лечения или уменьшения интенсивности детского холестатического заболевания печени, включающий в себя введение субъекту детского возраста терапевтически эффективного количества мараликсибата в комбинации с терапевтически эффективным количеством агониста PPAR.

70. Способ по п. 69, где агонист PPAR выбран из безафибрата, селаделпара (MBX-8025), GW501516 (кардарина), фенофибрата, элафибранора, REN001, KD3010, ASP0367 и CER-002.

71. Способ по п. 69, где агонист PPAR представляет собой агонист PPAR δ .

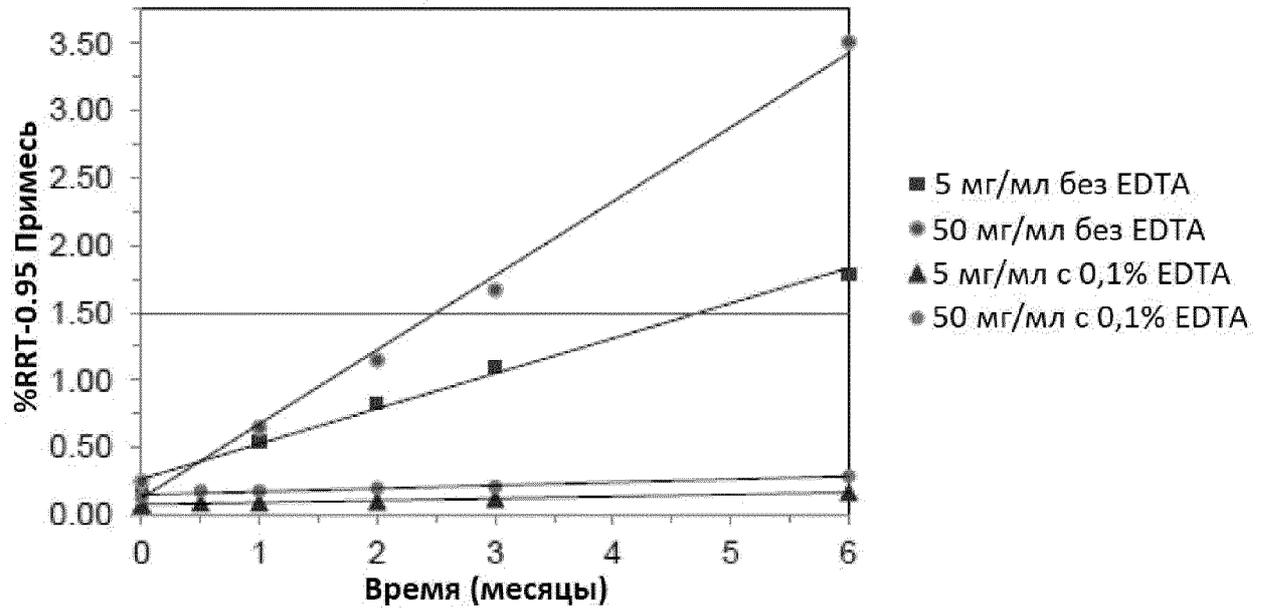
72. Способ по п. 71, где агонист PPAR δ выбран из селаделпара (MBX-8025), REN001, KD3010, ASP0367 и CER-002.

73. Способ по п. 69, где детское холестатическое заболевание печени представляет собой склерозирующий холангит.

74. Способ по п. 69, где детское холестатическое заболевание печени выбрано из PSC и PBC.

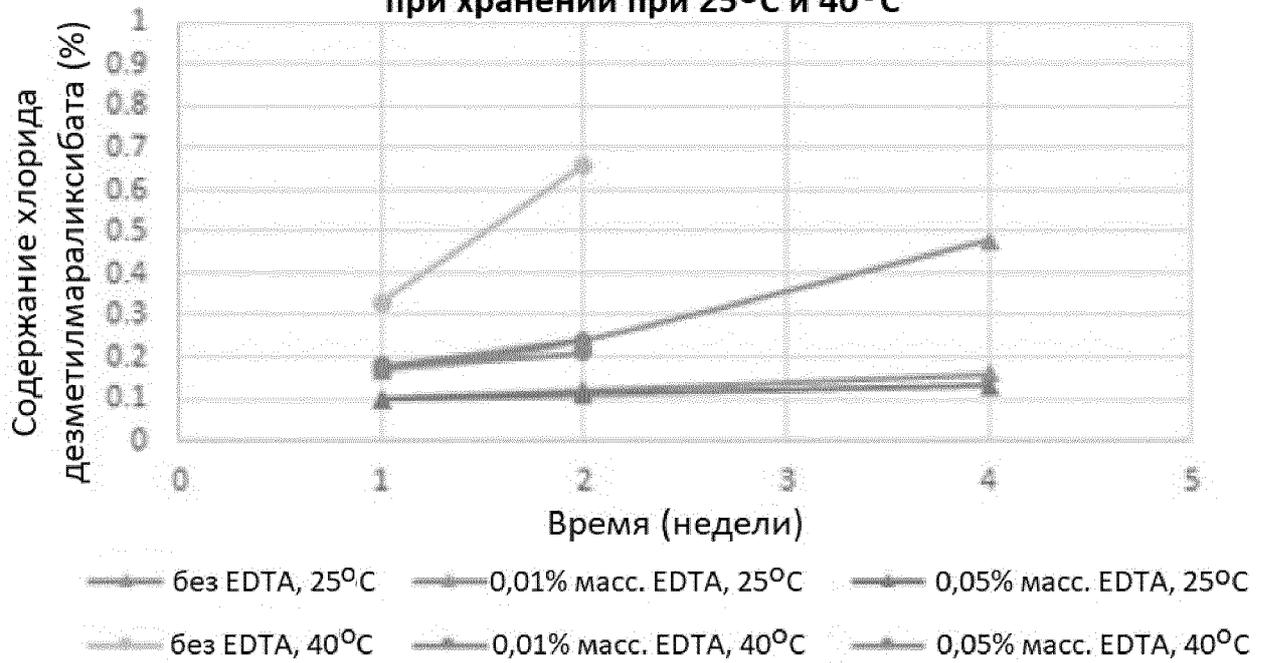
ФИГУРА 1

Стабильность растворов мараликсибата
для перорального применения
при 25°C/60% отн.влажн.



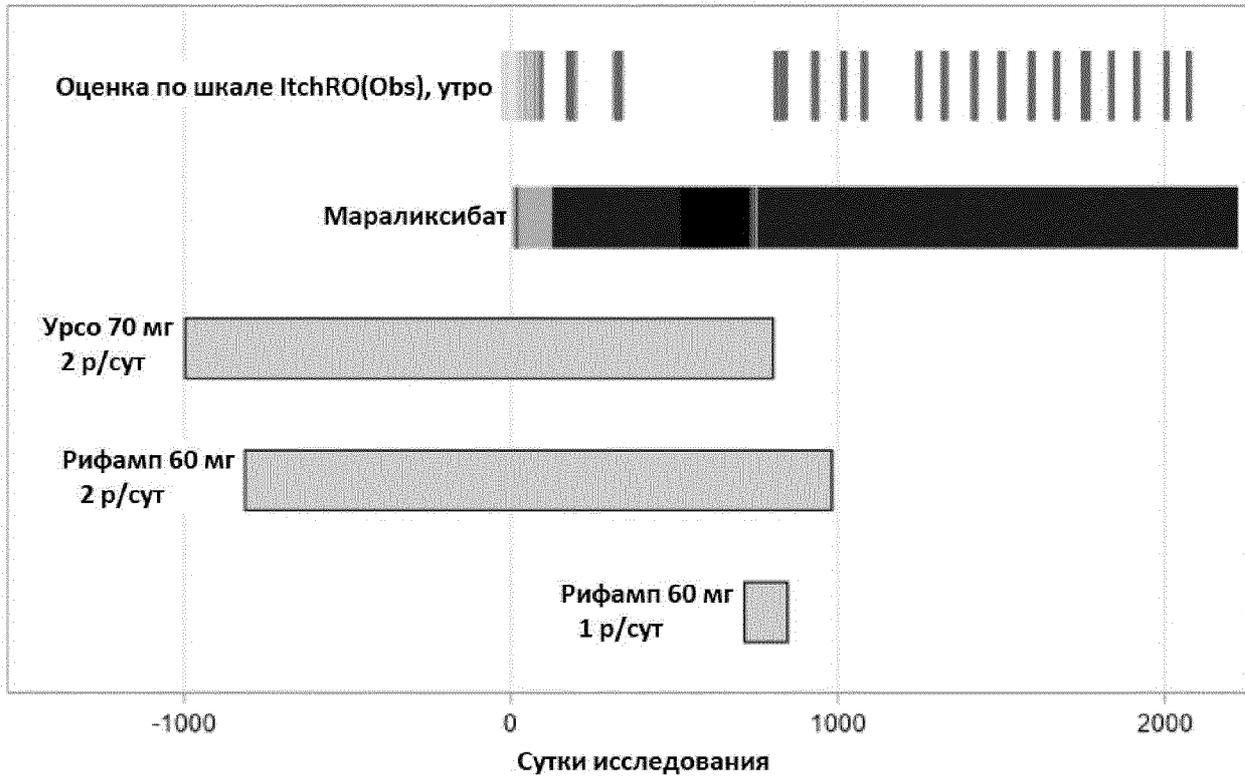
ФИГУРА 2

Эффект концентрации EDTA на содержание примесей в растворе мараликсбата для перорального применения при хранении при 25°C и 40°C



ФИГУРА 3А

Уникальный идентификатор субъекта = LUM001-501-001054

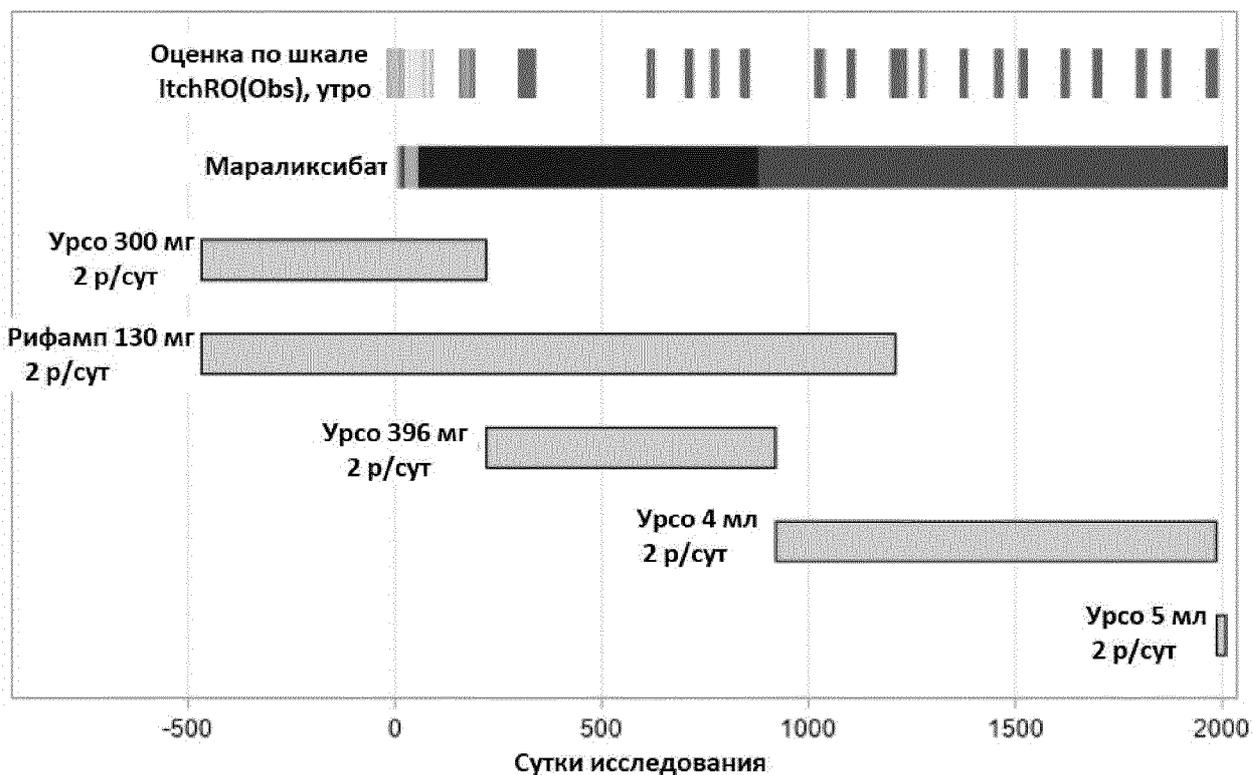


Оценка по шкале ItchRO(Obs), утро ■ 0 ■ 1 □ 2 ■ 3 ■ 4

Доза (мкг/кг/сутки) ■ 0 ■ 14 ■ 35 ■ 70 ■ 140 □ 210 ■ 280 ■ 420 ■ 560

ФИГУРА 3В

Уникальный идентификатор субъекта = LUM001-501-016053

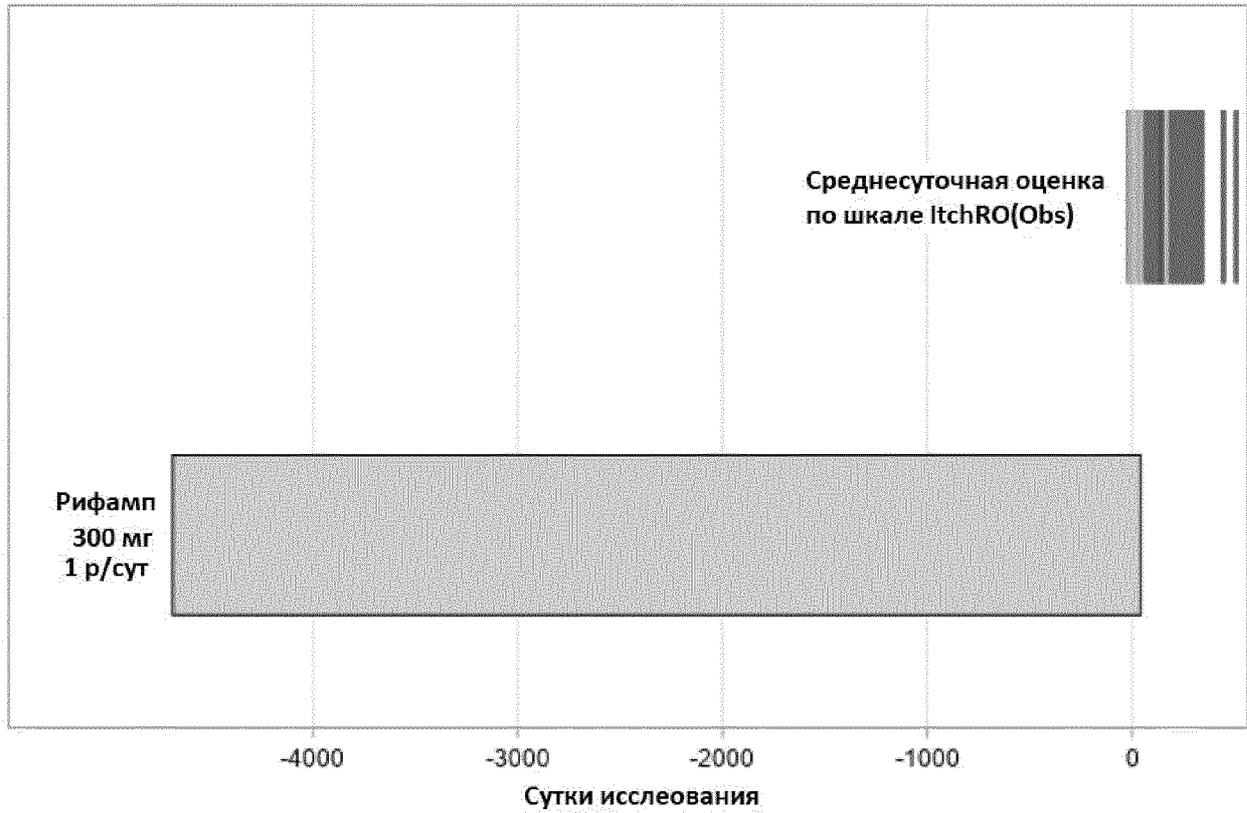


Оценка по шкале ItchRO(Obs), утро

Доза (мкг/кг/сутки)

ФИГУРА 3С

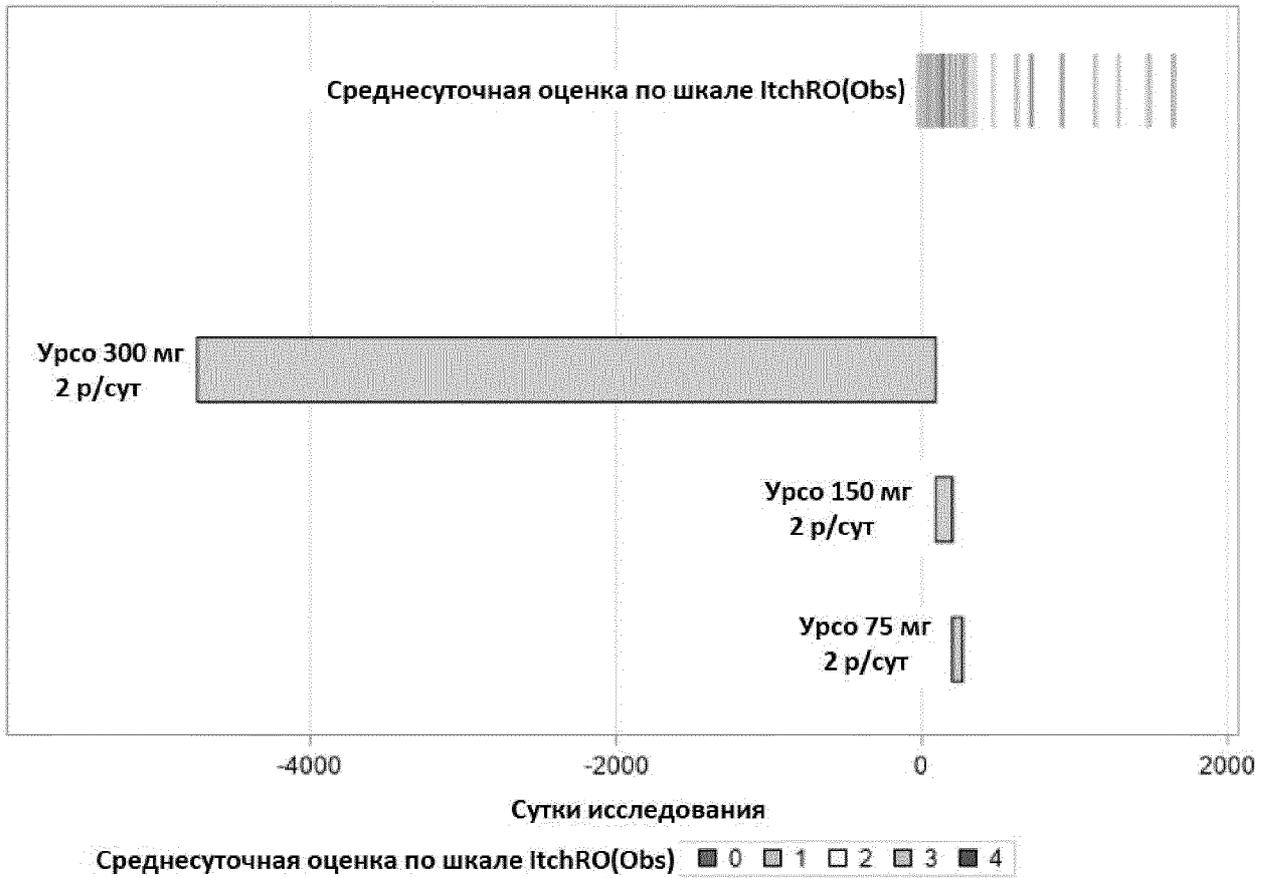
Уникальный идентификатор субъекта = LUM001-304-060002



Среднесуточная оценка по шкале ItchRO(Obs) ■ 0 ■ 1 □ 2 ■ 3 ■ 4

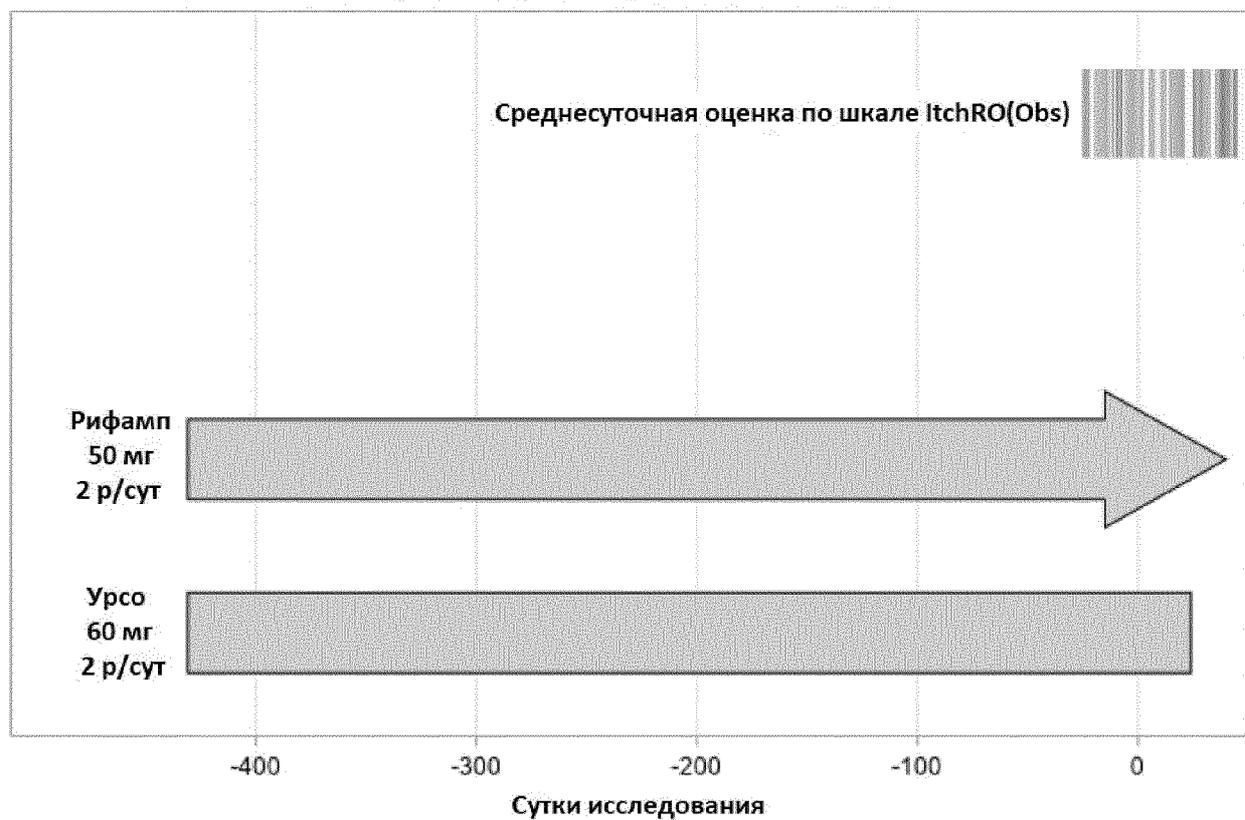
ФИГУРА 3D

Уникальный идентификатор субъекта = LUM001-304-090003



ФИГУРА 3Е

Уникальный идентификатор субъекта = LUM001-304-090005



ФИГУРА 4

