

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- Дата публикации заявки (43)2020.11.19
- Дата подачи заявки (22)2019.03.15

(51) Int. Cl. A61K 31/4245 (2006.01) **A61K 31/444** (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/553 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01) A61P 1/10 (2006.01)

# (54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИЛЬНОГО ЗАПОРА

- (31) 62/644,033
- (32) 2018.03.16
- (33)US
- (86) PCT/US2019/022499
- WO 2019/178492 2019.09.19 (87)
- (71) Заявитель:

АНДЖИ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК.

(US)

**(72)** Изобретатель: Хаббард Брайан К., Серрано-Ву Майкл X. (US)

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

В данном изобретении предлагаются способы, относящиеся к лечению или профилактике (57) дисфункции желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают использование ингибитора диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT1). В данном изобретении также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие ингибитор DGAT1, или его фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, пригодные для лечения, описанного в данном документе.

#### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564882EA/081

# КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИЛЬНОГО ЗАПОРА

Родственные заявки

Данная заявка испрашивает право приоритета и преимущество более ранней даты подачи по предварительной заявке США № 62/644033, поданной 16 марта 2018 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

Использование опиоидов для лечения хронической боли резко возросло за последнее десятилетие. Хроническая боль связана с раком и доброкачественными состояниями. Примерно 20% пациентов, обратившихся к врачам в США с болевыми симптомами, прописали опиоиды. С 2013 года по настоящее время количество рецептов на опиоиды в Китае росло на около 21% ежегодно. Пациенты, принимающие опиоиды в течение длительного периода, подвержены риску развития опиоид-индуцированного запора (ОІС - англ.: opioid-induced constipation). По оценкам, 40-80% пациентов, принимающих опиоиды, страдают ОІС.

ОІС часто невосприимчив к типичным способам лечения запора, таким как увеличение количества пищевых волокон, потребления жидкости или уровня физической активности. Использование слабительных, формирующих объем (например, псиллиум, метилцеллюлоза), и чрезмерное потребление пищевых волокон может даже оказаться вредным, поскольку эти агенты могут вызвать непроходимость кишечника и усугубить фекальную закупорку. Стимуляторы могут вызывать раздражение кишечника из-за движения слишком сухого фекального материала. Кроме того, минеральное масло имеет много проблем связанных с безопасностью и снижает всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е и К при длительном применении. Использование осмотиков приводит к нарушению электролитного баланса и они должны вводиться ректально для лечения ОІС. Лекарства, отпускаемые по рецепту, такие как Метилналтрексон (Релистор®), которые вводятся подкожно, могут вызвать сильную боль в желудке. В настоящее время традиционная китайская медицина (отвар Сяо-Чэн-Ци), используемая в Китае для лечения запоров, имеет очень ограниченную пользу. Остается необходимость определить лечение ОІС, которое было бы эффективным и имело бы минимальные побочные эффекты.

Сущность изобретения

В некоторых аспектах данное раскрытие обеспечивает способы лечения или профилактики дисфункции желудочно-кишечного тракта, особенно запора (например, OIC), у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора DGAT1, посредством чего симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта уменьшаются.

DGAT1 (диацилглицерин ацилтрансфераза 1) представляет собой фермент, связанный с биосинтезом триглицеридов в кишечнике, печени и жировой ткани, и был исследован в качестве потенциальной мишени для лечения диабета и сердечно-

сосудистых заболеваний. Хотя исход испытаний с использованием ингибиторов DGAT1 был изначально положительным, наиболее частым побочным эффектом была диарея. Более поздние исследования генетики человека показали, что диарея связана с потерей функции DGAT1 у людей.

В одном раскрыто применение ингибитора диацилглицерин-Оаспекте ацилтрансферазы 1 (DGAT1) при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики дисфункции желудочно-кишечного тракта. В другом аспекте раскрыт способ получения фармацевтической композиции для лечения или профилактики опиоидиндуцированного запора, например, путем смешивания ингибитора DGAT1 по меньшей мере с одним веществом, таким как носитель или вспомогательное вещество, с В образованием фармацевтической композиции. другом аспекте раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор DGAT1, для применения при лечении или профилактике опиоид-индуцированного запора. В еще одном аспекте раскрыт ингибитор DGAT1 для применения при лечении или профилактике дисфункции желудочно-кишечного тракта. В одном аспекте раскрыт способ лечения или профилактики дисфункции желудочно-кишечного тракта у субъекта, не-человека, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту ингибитора диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), после чего уменьшаются симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта. В одном аспекте раскрывается применение ингибитора DGAT1 для лечения или профилактики дисфункции желудочно-кишечного тракта. В некоторых аспектах раскрывается способ лечения или профилактики дисфункции желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в этом, причем метод включает введение субъекту ингибитора диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT1) и благодаря чему уменьшаются симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта. В другом аспекте раскрыт способ лечения или профилактики опиоид-индуцированного запора у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей ингибитор DGAT1.

Каждый из этих аспектов имеет различные варианты осуществления изобретения. Например, дисфункция желудочно-кишечного тракта может представлять собой запор, такой как хронический идиопатический запор, синдром раздраженного кишечника с запором, опиоид-индуцированный запор, или запор в связи с беременностью, приемом лекарств или неврологическим расстройством. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения запор представляет собой опиоид-индуцированный запор. Некоторые варианты осуществления данных аспектов включают совместное введение с опиоидом (например, лекарственным средством и опиоидом, ингибитором DGAT1 и опиоидом). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект получает лечение опиоидами. Ингибитор DGAT1 может быть малой молекулой, такой как транс-4-(4-(5-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексануксусная кислота (прадигастат), или ее фармацевтически приемлемой солью или сложным эфиром, или 3-(4-(6-(5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2

диметилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота (соединение 9), или ее фармацевтически приемлемой солью или сложным эфиром. В других вариантах осуществления изобретения ингибитор DGAT1 представляет собой антитело. В различных вариантах осуществления изобретения раскрытые в данном документе композиции и способы предназначены для лечения человека (например, субъект является человеком).

Краткое описание графических материалов

**На Фиг. 1** представлен результат подсчета фекальных гранул (FPCO - англ.: fecal pellet count output) в модели лоперамид-индуцированного запора. Животным вводили 10 мг/кг лоперамида на протяжении всего исследования. Продукт 1 вводили с 4 по 7 день исследования. В последний день исследования (день 7) мышам вводили дозу носителя, Продукта 1 (30 мг/кг) или Налоксона (1 мг/кг), и измеряли FPCO в течение 24 часов. На данной фигуре используется метка «Пример 1» для обозначения Продукта 1 и показаны столбцы для каждой временной точки в следующем порядке слева Носитель/Носитель Лоперамид/Носитель 1 Лоперамид/Продукт \*\*\*P Лоперамид/Налоксон. <0.001; \*P < 0.05 ПО сравнению группой Лоперамид/Носитель; n=10/группа. Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным LSD-тестом Фишера.

На Фиг. 2 представлена влажная масса фекальных гранул (FPWW) в модели лоперамид-индуцированного запора.. Животным вводили 10 мг/кг лоперамида на протяжении всего исследования. Продукт 1 вводили с 4 по 7 день исследования. В последний день исследования (день 7) мышам вводили дозу носителя, Продукта 1 (30 мг/кг) или Налоксона (1 мг/кг), и измеряли FPWW в течение 24 часов. На данной фигуре. используется метка «Пример 1» для обозначения Продукта 1 и показаны столбцы для каждой временной точки в следующем порядке слева направо: Носитель/Носитель → Лоперамид/Носитель → Лоперамид/Продукт 1 → Лоперамид/Налоксон. \*P <0,05 по сравнению с группой Лоперамид/Носитель; n=10/группа. Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным LSD-тестом Фишера.

На Фиг. 3 представлена сухая масса фекальных гранул (FPDW) в модели лоперамид-индуцированного запора. Животным вводили 10 мг/кг лоперамида на протяжении всего исследования. Продукт 1 вводили с 4 по 7 день исследования. В последний день исследования (день 7) мышам вводили дозу носителя, Продукта 1 (30 мг/кг) или Налоксона (1 мг/кг), и измеряли FPDW в течение 24 часов. На данной фигуре. используется метка «Пример 1» для обозначения Продукта 1 и показаны столбцы для каждой временной точки в следующем порядке слева направо: Носитель/Носитель → Лоперамид/Носитель → Лоперамид/Продукт 1 → Лоперамид/Налоксон. \*P <0,05 по сравнению с группой Лоперамид/Носитель; n=10/группа. Двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорным LSD-тестом Фишера.

Подробное описание сущности изобретения

В некоторых аспектах данное раскрытие предлагает способы лечения или профилактики дисфункции желудочно-кишечного тракта у субъекта, нуждающегося в

включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора DGAT1, при этом симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта уменьшаются. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения дисфункция желудочно-кишечного тракта представляет собой запор. Запор может быть хроническим идиопатическим запором, синдромом раздраженного кишечника с запором, опиоидиндуцированным запором (OIC), или запором в связи с беременностью, приемом лекарств или неврологическим расстройством (например, вегетативной нейропатией, нейропатией, связанной с диабетом, рассеянным склерозом, травмами спинного мозга или инсультом). В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения запор представляет опиоид-индуцированный запор. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой субъект, который постоянно получает лечение опиоидами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор DGAT1 представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления изобретения DGAT1 собой 2-(4-(4-(5-((6-(трифторметил)пиридин-3ингибитор представляет ил)амино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексил)уксусную кислоту (например, транс-4-(4-(5-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексануксусную кислоту (прадигастат) или любые смеси (например, смеси цис- и транс- изомеров)). В других вариантах осуществления изобретения ингибитор DGAT 1 представляет собой 3-(4-(6-(5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-бензо[d] имидазол-2-ил)-3,5диметилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту (соединение 9). В еще других вариантах осуществления изобретения ингибитор DGAT1 представляет собой антитело, часть антитела, миметик антитела или их варианты/комбинации (например, mAb, F(ab')2, Fab, scFv, тандемное di-scFv, тандемное три-scFv, диатело, тритело, sdAb (например, V<sub>HH</sub>, V<sub>NAR</sub>), аффилин, аффимер, аффитин, альфа-тело, антикалин, авимер, DARPin, монотело, наноCLAMP).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения субъектом является человек.

В определенных аспектах данное раскрытие также обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, пригодные для способов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция составлена для пероральной доставки. В других вариантах осуществления изобретения композиция составлена для ректальной доставки. Композиция также может быть составлена для внутривенной доставки.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления изобретения в данном документе представлены способы лечения или профилактики опиоид-индуцированного запора, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

# Ингибиторы DGAT и DGAT1

Диацилглицерин ацилтрансфераза (DGAT) представляет собой микросомальный фермент, который играет центральную роль в метаболизме клеточных глицеролипидов. DGAT катализирует заключительную стадию биосинтеза триацилглицерина (TAG), превращая диацилглицерин и жирный ацилкофермент A в триацилглицерин. DGAT играет фундаментальную роль в метаболизме клеточного диацилглицерина и важен у высших эукариот для физиологических процессов, включающих метаболизм триацилглицерина, таких как кишечная абсорбция, сборка липопротеинов, образование жировой ткани и лактация.

Существует два изофермента DGAT, кодируемых генами DGAT1 и DGAT2. Хотя оба изофермента катализируют сходные реакции, y них нет гомологии последовательности друг с другом. DGAT1 в основном находится в абсорбирующих клетках энтероцитов, выстилающих кишечник и двенадцатиперстную кишку, где он повторно собирает триглицериды, которые разложились в результате липолиза в процессе кишечной абсорбции. DGAT1 восстанавливает триглицериды на определенном этапе, после которого они упаковываются вместе с холестерином и белками с образованием хиломикронов. DGAT2 в основном находится в жировых клетках, клетках печени и кожи.

Прадигастат (LCQ-908) представляет собой типичный ингибитор DGAT1, структура которого представлена ниже:

Другой селективный ингибитор DGAT1, PF-04620110, описан в "Discovery of PF-04620110, a Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of DGAT-1," ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, 407-412, и его структура представлена ниже:

Другой ингибитор DGAT1 представляет собой JTT-553, и его структура представлена ниже:

Другой ингибитор DGAT1 представляет собой AZD-7687, и его структура представлена ниже:

Другой ингибитор DGAT1представляет собой Соединение 9, и его структура представлена ниже:

Другие подходящие ингибиторы DGAT1 включают ингибиторы DGAT1, описанные в: WO04047755, WO0204682, WO9745439, US20030154504, US20030167483, WO9967403, WO9967268, WO05013907, WO05044250, WO06064189, WO06004200, WO06019020, US20040209838, US20040185559, WO04047755, US20040224997, WO05072740, JP2006045209, WO06044775, JP2004067635, JP2005206492, патенте США № 6100077, WO04100881, WO06113919, WO072740, WO09126624, WO022551 и WO07141545, их соли или сложные эфиры и т. п. Перечисленные патенты и публикации полностью включены в данный документ посредством ссылки и, в частности, содержат описание ингибиторов DGAT1.

Способы и композиции по данному изобретению относятся к применению ингибитора DGAT1 или его фармацевтически приемлемой соли, или сложного эфира. Ингибитор DGAT1, используемый в раскрытых в данном документе композициях, может

быть любым подходящим ингибитором DGAT1. Ингибитор DGAT1 может быть пептидным или непептидным по своей природе; однако использование непептидного ингибитора DGAT1 предпочтительно, например, для удобства введения.

# Определения

В данном описании в контексте данного документа формы единственного числа могут означать один или более, чем один. В пункте(пунктах) прилагаемой формулы изобретения в контексте данного документа, когда используются вместе со словом «содержащий», формы единственного числа могут означать один или более, чем один. В контексте данного документа, «другой» может означать по меньшей мере второй или более.

Термины «введение» и/или «применение (лекарственного средства)» следует понимать как означающие предоставление соединения или пролекарства соединения субъекту, нуждающемуся в лечении.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», в контексте данного документа, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не причиняет вреда субъекту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как (11)пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

Термин «*субъект*» относится к млекопитающему, включая, но не ограничиваясь этим, человека или млекопитающее, не принадлежащее человеческому роду, такое как крупный рогатый скот, лошадь, собака, овца или представители семейства кошачьих.

Термин «*вещество*» включает все ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтическую композицию (например, воду, другие растворители, носители, вспомогательные вещества).

Термин «совместный» и «совместно» в контексте введения соединений или композиций указывают на то, что два разных соединения или композиции могут быть

введены без разделения схем их введения друг от друга или без прекращения введения одного перед началом введения другого (например, они могут быть введены с помощью агента, который включает оба, в противном случае они могут быть введены одновременно, они могут быть введены отдельно, но без значительной временной задержки (например, 1 час, 6 часов, 12 часов, 1 день, 2 дня) между их введениями).

Термин «подвергать лечению» или «лечение», в контексте данного изобретения, включает изменение, уменьшение или прекращение симптомов, клинических признаков и лежащей в основе патологии состояния таким образом, чтобы улучшить или стабилизировать состояние субъекта.

Термин «*терапевтическое лечение*» известен в данной области техники и включает введение субъекту композиции после проявления нежелательного состояния, такого как OIC.

#### Терапевтические способы

В данном документе представлены способы лечения или профилактики дисфункции желудочно-кишечного тракта у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора DGAT1. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы относятся к лечению запора у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения запор представляет собой опиоид-индуцированный запор. Также предусмотрены способы лечения опиоид-индуцированного запора у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе.

#### Композиции

В некоторых аспектах данное изобретение относится к фармацевтической содержащей ингибитор DGAT1. Композиция композиции, может содержать фармацевтически приемлемый носитель. Описанная данном документе фармацевтическая композиция может быть введена любым подходящим путем введения, включая перорально, трансбуккально, сублингвально, парентерально и ректально, в виде порошков, мазей, капель, жидкостей, гелей, таблеток, капсул, пилюль или кремов. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции вводят обычным способом (например, путем перорального введения). В некоторых других вариантах осуществления изобретения раскрытые в данном документе композиции вводят ректально. В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытые в данном документе композиции вводят внутривенно.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьироваться для получения количества активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для субъекта, композиции и способа введения, не будучи токсичным для субъекта.

Например, прадигастат может быть введен в дозе от около 5 мг до около 40 мг, например, в дозе около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 40 мг. Точно так же соединение 9 может быть введено в дозе от около 50 мг до около 600 мг, например,

в дозе около 50 мг, около 150 мг, около 300 мг, около 450 мг или около 600 мг.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого агента, путь введения, время введения, скорость выведения или метаболизм конкретного применяемого соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретным используемым соединением, возраст, пол, масса, состояние, общее состояние здоровья и предыдущая история болезни субъекта, подлежащего лечению, и подобными факторами, хорошо известными в области медицины.

Врач или ветеринар, являющийся специалистом в данной области техники, может легко определять и назначать эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может назначать и/или вводить дозы соединений, используемых в фармацевтической композиции, на уровнях ниже, чем требуемые для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до достижения желаемого эффекта.

Пример

Материалы

Продукт 1 (№ CAS: 956136-95-1), лоперамид и налоксон были каждый приобретены у коммерческих поставщиков и использовались напрямую без дополнительной очистки.

Мышиная модель лоперамид-индуцированного запора

Самцов мышей C57BL (от 6 до 8 недель, 25-30 грамм) помещали на диету с высоким содержанием жиров (45% жира) и оставляли для акклиматизации (содержались по одному в 12-часовом цикле чередования света и темноты) в течение 6 дней. Лоперамид вводили через желудочный зонд в дозе 10 мг/кг (10% ДМСО/90% 20% SBE-ß-CD в физиологическом растворе) в течение 3 дней подряд до начала исследования.

Способы

Ежедневный прием лоперамида продолжался на протяжении всего исследования. На 4-й день введения лоперамида Продукт 1 (30 мг/кг в 10% ДМСО/90% 20% SBE-β-CD в физиологическом растворе) вводили через 30 минут через желудочный зонд. Последовательное лечение лоперамидом и Продуктом 1 (доза после 30 минут после приема лоперамида) продолжалось в течение дополнительных 2 дней. В последний день исследования четвертая группа животных получила однократное подкожное введение налоксона (1 мг/кг) в качестве положительного контроля.

В последний день исследования для каждого животного ежечасно регистрировали количество фекальных гранул и массу гранул в течение 6 часов после введения дозы. Затем выход фекальных гранул регистрировали через час в течение 6-12 часов после введения дозы. Кроме того, измеряли общее количество фекальных гранул за период от 12 до 24 часов. Фекальные гранулы сушили в течение 24 часов и записывали сухую массу.

Для построения графиков и построения кривых использовали программное обеспечение Prism (GraphPad Prism, Сан-Диего, Калифорния) Данные были

проанализированы с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с апостериорным LSD-тестом.

# Результаты

Результаты исследования демонстрируют, что введение Продукта 1 в дозе 30 мг/кг привело к значительному увеличению выхода фекальных гранул, влажной и сухой массы фекальных гранул в первые 1-4 часа (FPCO, Фиг. 1) или 1-4 часа (влажной и сухой массы, Фиг. 2 и Фиг. 3) после введения соединения. На фигурах используется метка «Пример 1» для обозначения Продукта 1.

Включение в описание данного изобретения сведений путем ссылки

Каждая публикация и патент, упомянутые в данном описании, полностью включены в данный документ посредством ссылки. В случае конфликта данная заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущественную силу.

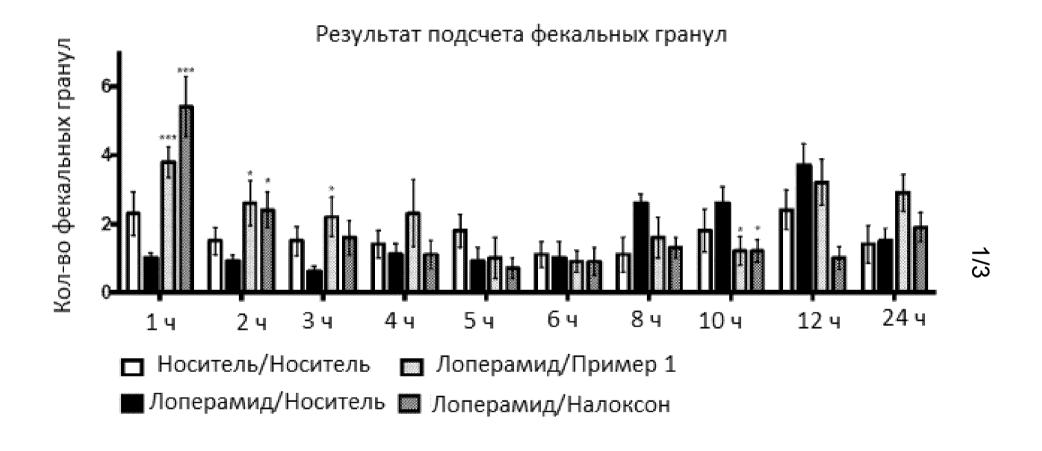
#### Эквиваленты

Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления предмета изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после рассмотрения данного описания и формулы изобретения ниже. Полный объем изобретения должен быть определен посредством ссылки на формулу изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов и описания вместе с такими вариантами.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

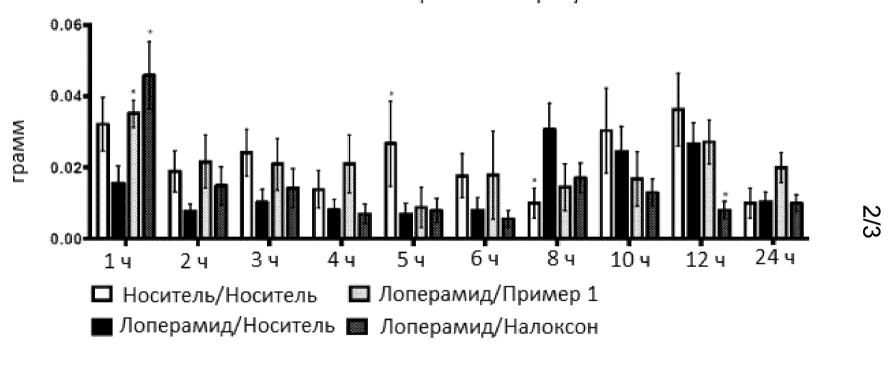
- 1. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), для применения при лечении или профилактике опиоид-индуцированного запора.
- 2. Фармацевтическая композиция для применения по п. 1, отличающаяся тем, что ингибитор DGAT1 представляет собой транс-4-(4-(5-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексануксусную кислоту (прадигастат), или ее фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.
- 3. Фармацевтическая композиция для применения по п. 1, отличающаяся тем, что ингибитор DGAT1 представляет собой 3-(4-(6-(5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,5-диметилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту (соединение 9), или ее фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.
- 4. Фармацевтическая композиция для применения по п.1, отличающаяся тем, что ингибитор DGAT1 представляет собой антитело.
- 5. Ингибитор диацилглицерин-О-ацилтрансферазы 1 (DGAT1) для использования при лечении или профилактике дисфункции желудочно-кишечного тракта.
- 6. Ингибитор DGAT1 для применения по п. 5, отличающийся тем, что дисфункция желудочно-кишечного тракта представляет собой запор.
- 7. Ингибитор DGAT1 для применения по п. 6, отличающийся тем, что запор представляет собой опиоид-индуцированный запор.
- 8. Ингибитор DGAT1 для применения по любому из пп. 5-7, отличающийся тем, что ингибитор DGAT1 представляет собой транс-4-(4-(5-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)фенил)циклогексануксусную кислоту (прадигастат), или ее фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.
- 9. Ингибитор DGAT1 для применения по любому из пп. 5-7, отличающийся тем, что ингибитор DGAT1 представляет собой 3-(4-(6-(5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3,5-диметилфенил)-2,2-диметилпропановую кислоту (соединение 9), или ее фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.
- 10. Ингибитор DGAT1 для применения по любому из пп. 5-7, отличающийся тем, что ингибитор DGAT1 представляет собой антитело.
- 11. Ингибитор DGAT1 для применения по любому из пп. 5-10, отличающийся тем, что применение предназначено для лечения человека.

По доверенности



ФИГУРА 1

# Влажная масса фекальных гранул



ФИГУРА 2



