

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191379** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.08.06

(22) Дата подачи заявки
2019.11.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/00* (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ NAFLD И NASH**

(31) **62/768,226**

(32) **2018.11.16**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/061159**

(87) **WO 2020/102337 2020.05.22**

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

(72) Изобретатель:

Чой Юнь-Цзюн, Макуэртер Чарльз А.
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Комбинированное лечение NAFLD, включая NASH, селаделпаром или его солью и агонистом рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1).

A1

202191379

202191379

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568721EA/081

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ NAFLD И NASH

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к комбинированному лечению неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), включая неалкогольный стеатогепатит (NASH).

Предпосылки создания изобретения

NAFLD и NASH

Неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) представляет собой расстройство, которым страдает 1 из 3-5 взрослых и 1 из 10 детей в Соединенных Штатах, и относится к состояниям, при которых происходит накопление избыточного жира в печени людей, которые в небольшом количестве или вообще не употребляют алкоголь. Наиболее распространенной формой NAFLD является нетяжелое состояние, называемое стеатозом печени (жировая болезнь печени), иногда называемое NAFL, при котором жир накапливается в клетках печени: хотя это ненормально, само по себе это не так опасно, как более запущенные формы заболевания. NAFL чаще всего проявляется у субъектов с совокупностью факторов риска, называемых метаболическим синдромом, который включает повышенный уровень глюкозы в плазме натощак (FPG) с непереносимостью или без непереносимости постпрандиальной глюкозы, избыточную массу тела или ожирение, высокий уровень липидов в крови, таких как холестерин и триглицериды (TG) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП ХОЛЕСТЕРИН) и высокое кровяное давление; но не у всех пациентов наблюдаются все проявления метаболического синдрома. Ожирение считается наиболее частой причиной NAFL, а также связано с другими факторами риска метаболического синдрома; по оценкам некоторых экспертов, около двух третей взрослых с ожирением и половина детей с ожирением могут иметь NAFL. Большинство субъектов с NAFL не имеют симптомов и имеют нормальные результаты медицинского осмотра, хотя печень может быть немного увеличена; у детей могут проявляться такие симптомы, как боль в животе и утомляемость, а также могут наблюдаться пятна темного цвета на коже (черный акантоз). Диагноз NAFL обычно сначала подозревается у субъекта с избыточной массой тела или ожирением, у которого обнаруживается небольшое повышение в анализах крови печени во время обычного тестирования, хотя NAFL может присутствовать при нормальных анализах крови печени, или может быть случайно обнаружена при визуальных исследованиях, таких как УЗИ брюшной полости или компьютерная томография. Это подтверждают методами визуализации, чаще всего ультразвуком печени или магнитно-резонансной томографией (МРТ) и исключением других причин. Однозначный диагноз устанавливают путем биопсии печени; но биопсия обычно считается оправданной только при наличии ряда клинически значимых результатов.

У некоторых людей с NAFL может развиваться более серьезная форма NAFL, называемая неалкогольным стеатогепатитом (NASH): около 2-5% взрослых американцев и

до 20% страдающих ожирением могут страдать от NASH. При NASH накопление жира в печени связано с воспалением и различной степенью рубцевания. NASH представляет собой потенциально серьезное заболевание, которое несет в себе значительный риск прогрессирования до цирроза, терминальной стадии заболевания печени, и гепатоцеллюлярной карциномы. Некоторые пациенты, у которых развивается цирроз, подвержены риску печеночной недостаточности, и в конечном итоге им может потребоваться трансплантация печени. NASH также связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее частыми нежелательными явлениями у людей с диагнозом NASH являются сердечно-сосудистые явления: инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт и т.д., наблюдаемые у 40% пациентов с NASH; в то время как явления, связанные с печенью, возникают примерно у 8% пациентов с NASH.

NASH может быть определен в пределах спектра NAFLD по шкале активности NAFLD (NAS), сумме гистопатологических оценок биопсии печени на стеатоз (от 0 до 3), лобулярного воспаления (от 0 до 2) и баллонной дистрофии клеток печени (от 0 до 2). Значение NAS <3 соответствует не-NASH NAFLD, 3-4 соответствует пограничному NASH, а ≥ 5 соответствует NASH. Биопсию также оценивают на фиброз (от 0 до 4).

NASH, как крайняя степень NAFLD, является ведущей причиной терминальной стадии заболевания печени; в то время как NAFL, и в большей степени NASH, и связанные с ними сердечно-сосудистые осложнения тесно связаны с состояниями метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность (преддиабет) и сахарный диабет 2 типа (T2DM), а также абдоминальное ожирение. Вмешательства, приводящие к снижению массы тела у пациентов с ожирением, например, изменение образа жизни (Vilar-Gomez et al., "Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis", *Gastroenterology*, **149**, 367-378 (2015)) и бариатрическая хирургия (McCarty et al., "Impact of bariatric surgery on outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a nationwide inpatient sample analysis, 2004-2012, *Surg. Obes. Relat. Dis.*, **14**, 74-80 (2018), и Tan et al., "Long-term effect of bariatric surgery on resolution of nonalcoholic steatohepatitis (NASH): An external validation and application of a clinical NASH score", *Surg. Obes. Relat. Dis.*, (2018),: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.05.024>), были описаны как снижающие факторы риска при в NAFLD и NASH. T2DM является наиболее очевидным прогностическим фактором неблагоприятного прогноза NAFLD. NASH гораздо чаще развивается при длительном T2DM, и большинство пациентов с криптогенным циррозом печени страдают ожирением и/или диабетом. Исследования показали, что 60% пациентов с T2DM и NAFLD имели подтвержденный биопсией NASH, и что выраженный фиброз печени присутствовал у 75% пациентов с диабетом и гипертензией, по сравнению только с 7% без любого из этих состояний. Haukeland, "Abnormal glucose tolerance is a predictor of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease", *Scand. J. Gastroenterol.*, **40**, 1469-1477 (2005), сообщают, что нарушение толерантности к глюкозе (IGT) и T2DM являются ключевыми независимыми факторами риска тяжелой формы

NAFLD и NASH, увеличивая относительный риск почти в 4 раза. Как указано в Mofrad, "Clinical and histological spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT levels", *Hepatology*, **37**, 1286-1292 (2003), T2DM является единственным фактором, независимо связанным с повышенным риском прогрессирующего фиброза. Считается, что NASH является частым осложнением T2DM, что часто связано с фиброзом и приводит к циррозу печени примерно у 10% этих пациентов; и риск гепатоцеллюлярной карциномы также увеличивается у пациентов с T2DM и NASH. Пациенты с NAFLD (включая NASH) обычно демонстрируют смешанную дислипидемию и другие метаболические нарушения, описанные выше, включая атерогенный фенотип липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), состоящий преимущественно из мелких плотных частиц. И метаболический синдром, и NAFLD/NASH характеризуются усилением сердечно-сосудистого воспаления, что измеряется повышением уровня высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) и других воспалительных цитокинов.

Во всем мире наблюдается значительная заболеваемость ожирением, метаболическим синдромом, преддиабетом и диабетом, при этом прогнозируется, что распространенность диабета во всем мире удвоится до 366 миллионов к 2030 году. Население США с диабетом оценивают в 25,4 миллиона (распространенность 11,5%) в 2011 и 37,7 миллиона (14,5%) к 2031 году, при этом 20,2% взрослых латиноамериканцев страдают диабетом. Поскольку примерно у 70% людей с T2DM наблюдается ожирение печени, а болезнь протекает более агрессивно с некровоспалением и фиброзом (т.е. NASH) при диабете, эпидемиология диабета предполагает значительное увеличение NASH и хронического заболевания печени. Используя MPT для неинвазивной оценки стеатоза печени, распространенность NAFLD, определяемой как содержание жира в печени >5%, оценивается в 34% в США, или примерно у 80 миллионов человек, и у двух из трех субъектов с ожирением. Однако считается, что эта распространенность намного выше при T2DM. У ряда 107 неселективно выбранных пациентов с T2DM распространенность NAFLD по данным MPT составила 76%, что аналогично недавним исследованиям, проведенным в Италии и Бразилии. Недавние исследования показали, что распространенность NAFLD быстро растет у детей и подростков с ожирением, особенно у детей латиноамериканского происхождения.

Лечения для NAFLD и NASH

На сегодняшний день не существует одобренных лекарственных средств для профилактики или лечения NAFLD или NASH. Был опробован ряд фармакологических вмешательств при NAFLD/NASH, но в целом их эффективность была ограничена. Антиоксиданты могут блокировать перекисное окисление липидов, а цитопротекторы стабилизируют фосфолипидные мембраны, но средства, опробованные безуспешно или с незначительной пользой, включают урсодезоксихолевую кислоту, витамины E (α -токоферол) и C, пентоксифиллин и др. Средства для похудения, такие как орлистат, не дали значительных преимуществ по сравнению просто с использованием диеты и физических упражнений для достижения потери веса ("потеря веса только"). Большинство

исследований по снижению веса при NAFLD/NASH были пилотными исследованиями с небольшой продолжительностью и ограниченным успехом, в которых сообщалось только об умеренном улучшении некровоспаления или фиброза. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 6-месячное исследование (Belfort, "A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis", N. Engl. J. Med., **355**, 2297-2307 (2006)) только потери веса против пиоглитазона, тиазолидиндионового агониста рецептора γ (PPAR γ), активируемого пролифератором пероксисом, и сенсibilизатора инсулина, не продемонстрировала какого-либо улучшения в отношении потери веса, но лечение пиоглитазоном улучшало гликемический контроль, чувствительность к инсулину, показатели системного воспаления (включая hsCRP, фактор некроза опухоли α и трансформирующий фактор роста β), а также гистологию печени у пациентов с NASH и IGT или T2DM. Лечение пиоглитазоном также улучшало IR жировой, печеночной и мышечной ткани и было связано с приблизительно 50% снижением некровоспаления ($p < 0,002$) и уменьшением фиброза на 37% ($p=0,08$). Недавно в другом контролируемом испытании пиоглитазона продолжительностью 12 месяцев сообщалось об улучшении гепатоцеллюлярного повреждения и фиброза. Напротив, в то время как первое рандомизированное клиническое исследование использования розиглитазона, другого тиазолидиндиона, одобренного для лечения диабета, при NASH продемонстрировало снижение IR, уровней аланинаминотрансферазы (ALT) в плазме и стеатоза, лечение розиглитазоном не имело какого-либо значительного эффекта на некроз, воспаление или фиброз. Предварительный отчет о 2-летнем открытом последующем наблюдении этого испытания также был разочаровывающим, без существенной пользы от лечения розиглитазоном. Таким образом, наиболее эффективным фармакологическим средством при NASH является пиоглитазон. К сожалению, пиоглитазон также связан со значительно повышенным риском увеличения веса, отеков, застойной сердечной недостаточности и остеопоротических переломов как у женщин, так и у мужчин.

В соответствии с отчетом в Markets Insider от 16 января 2018 года (<http://markets.businessinsider.com/news/stocks/the-race-to-find-a-treatment-for-nash-1013102677>), 27 компаний имели соединения в Фазе 2 или Фазе 3 исследований для лечения NASH.

Три компании имеют соединения, находящиеся в или Фазе 3 исследований для лечения NASH. Компания Allergan plc (Tobira Therapeutics, Inc.) оценивает ценникривирок, антагонист С-С хемокиновых рецепторов 2 и 5 типа (CCR2/CCR5), при пероральном введении один раз в день в дозе 150 мг/день в исследовании AURORA (NCT03028740) у пациентов с NASH и 2-3 стадией фиброза печени по классификации NASH Clinical Research Network (CRN). Предполагаемая дата завершения первичного исследования - середина 2019 года, а дата завершения исследования - середина 2024 года. Genfit SA проводит оценку элафибранора, двойного агониста активируемого пролифератором пероксисом рецептора- α / активируемого пролифератором пероксисом рецептора- δ (PPAR α/δ) [(EC₅₀ (PPAR α) = 6 нМ; EC₅₀ (PPAR δ) = 47 нМ) при пероральном введении

один раз в день при 120 мг/день (он также был испытан при 80 мг/день) в исследовании RESOLVE IT (NCT02704403) у пациентов с NASH и фиброзом печени 1-3 стадии. Предполагаемая дата завершения первичного исследования - середина 2021 года. Intercept Pharmaceuticals Inc. проводит оценку обетихоловой кислоты (OCALIVA, OCA, 6 α -этилхенодесоксихолевая кислота), полусинтетического аналога желчной кислоты, который является сильнодействующим агонистом фарнезоидного X рецептора (FXR), при пероральном введении один раз в день в дозе 10 мг/день (или 10 мг/день с титрованием до 25 мг/день через 3 месяца) в исследовании REGENERATE (NCT02548351) у пациентов с NASH и стадией 2-3 (и стадией 1 с дополнительными факторами риска) фиброза. Предполагаемая дата завершения первичного исследования и завершения исследования - конец 2022 года. Обетихоловая кислота была одобрена в США в мае 2016 года для лечения первичного билиарного холангита в комбинации с урсодесоксихолевой кислотой.

Еще двадцать три компании имеют соединения в Фазе 2, в том числе Inventiva Pharma с ланифибранором, пан-агонистом PPAR, вводимым перорально раз в день при 800 и 1200 мг/день; и Novo Nordisk с семаглутидом, агонистом рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1) (миметик инкретина), который испытывают при введении путем подкожной инъекции при дозе 0,1, 0,2 и 0,4 мг/день. Лираглутид, еще один агонист GLP-1 рецептора, также продемонстрировал активность при NASH при введении путем подкожной инъекции при 1,8 мг/день.

Агонисты рецептора GLP-1

Агонисты рецептора GLP-1 применяются для лечения T2DM. Агонисты рецептора GLP-1, одобренные в США, включают: эксенатид (BYETTA/BYDUREON), одобренный в 2005/2012 г. и зарегистрированный для продажи при 10 мкг два раза в день (BYETTA) и 2 мг/неделя (BYDUREON); лираглутид (VICTOZA), одобренный в 2010 г. и зарегистрированный для продажи при 1,2 и 1,8 мг/день, также одобренный в 2014 г. для похудения как SAXENDA и зарегистрированный для продажи при 3 мг/неделя; ликсисенатид (LYXUMIA), одобренный в 2016 г. и зарегистрированный для продажи при 20 мкг/день; дилаглутид (TRULICITY), одобренный в 2014 г. и зарегистрированный для продажи при 0,75 и 1,5 мг/неделя; и семаглутид (OZEMPIC), одобренный в 2017 г. и зарегистрированный для продажи при 0,5 и 1,0 мг/неделя. Все предназначены для введения путем подкожной инъекции. Davies et al., "Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial", JAMA, **318**(15), 1460-1470 (2017)) сообщают о том, что семаглутид в носителе N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлате натрия (салкапрозат натрия, SNAC) является эффективным при пероральном введении один раз в день при 20 и 40 мг/день; и семаглутид (RYBELSUS), одобренный в США и зарегистрированный для продажи для перорального введения один раз в день при 7 мг/день, с вводной фазой при 3 мг/день в течение 30 дней и возможностью повышения до 14 мг/день для дополнительного гликемического контроля. При сравнении дозировок, зарегистрированных для продажи для T2DM и испытанных для NASH, дозировки для

NASH оказались такими же или несколько выше, чем используемые для T2DM. “Агонисты рецептора GLP-1” также включают соединения, которые являются двойными агонистами рецепторов глюкоза-зависимого инсулиотропного полипептида (GIP) и рецепторов GLP-1, агонистами GIP/GLP-1 рецепторов. Примером этого класса соединений, который впервые появился в 2013 г., является тирзепатид (LY3298176): см. Coskum et al., “LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept”, *Mol. Met.*, (2018), <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.09.009>, и Frias et al., “Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial”, *Lancet*, (2018), [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32260-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32260-8).

Селаделпар

Селаделпар (MBX-8025, (R)-2-(4-((2-этокси-3-(4-(трифторметил)фенокси)пропил)сульфанил)-2-метилфенокси)уксусная кислота) представляет собой перорально активный, эффективный (2 нМ) агонист PPAR δ ; и является специфическим, будучи в >600 раз и в >2500 раз более эффективным на PPAR δ рецепторе, чем на PPAR α и PPAR γ рецепторах. Селаделпар и его синтез, композиция и применение раскрыты, например, в Патенте США № 7301050 (соединение 15 в Таблице 1, Пример М, пункт 49 формулы изобретения), Патенте США № 7635718 (соединение 15 в Таблице 1, Пример М) и Патенте США № 8106095 (соединение 15 в Таблице 1, Пример М, пункт 14 формулы изобретения). Лизиновые (L-лизиновые) соли селаделпара и родственные соединения раскрыты в Патенте США № 7709682 (L-лизиновая соль селаделпара во всех Примерах, заявлены кристаллические формы, такие как дигидрат L-лизиновой соли селаделпара).

О Фазе 2 испытания селаделпара, в виде дигидрата L-лизиновой соли, при смешанной дислипидемии (6 групп, приблизительно 30 субъектов/группа: один раз в день плацебо, аторвастатин 20 мг или селаделпар в виде дигидрата L-лизиновой соли при 50 или 100 мг (в расчете на свободную кислоту) в капсулах отдельно или в комбинации с аторвастатином 20 мг, в течение 8 недель) сообщалось в Bays et al., “MBX-8025, A Novel Peroxisome Proliferator Receptor- δ Agonist: Lipid and Other Metabolic Effects in Dyslipidemic Overweight Patients Treated with and without Atorvastatin”, *J. Clin. Endocrin. Metab.*, **96**(9), 2889-2897 (2011) и Choi et al., “Effects of the PPAR- δ agonist MBX-8025 on atherogenic dyslipidemia”, *Atherosclerosis*, **220**, 470-476 (2012). По сравнению с плацебо, селаделпар отдельно и в комбинации с аторвастатином существенно ($P < 0,05$) снижал apoB100 на 20-38%, ЛПНП на 18-43%, триглицериды на 26-30%, не-ЛПВП холестерин на 18-41%, свободные жирные кислоты на 16-28% и высокочувствительный C-реактивный белок на 43-72%; он повышал ЛПВП холестерин на 1-12%, а также уменьшал количество пациентов с метаболическим синдромом и преобладанием небольших ЛПНП частиц. Селаделпар существенно снижал уровень щелочной фосфатазы на 32-43%, по сравнению со снижениями только 4% в контрольной группе и 6% в ATV группе; и существенно

снижал уровень γ -глутамилтранспептидазы на 24-28%, по сравнению со снижением только на 3% в контрольной группе и повышением на 2% в ATV группе. Таким образом селаделпар корректирует все три липидные нарушения при смешанной дислипидемии - снижает триглицериды и ЛПНП и повышает ЛПВП, селективно истощает малые плотные ЛПНП частицы (92%), снижает сердечно-сосудистое воспаление и улучшает другие метаболические параметры, включая снижение уровня сывороточных аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST)), повышает чувствительность к инсулину (снижает НОМА-IR, уровень глюкозы в плазме натощак и инсулин), снижает уровень γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, существенно (в >2 раза) снижает процент субъектов, соответствующих критериям метаболического синдрома, и имеет тенденцию к уменьшению окружности талии и увеличению в мышечной массы тела. Селаделпар был безопасным и, как правило, хорошо переносимым, а также снижал уровни печеночных ферментов.

Селаделпар, также как дигидрат его L-лизиновой соли, был также исследован при первичном билиарном холангите (PBC), о результатах сообщалось в Jones et al., "Seladelpar (MBX-8025), a selective PPAR- δ agonist, in patients with primary biliary cholangitis with an inadequate response to ursodeoxycholic acid: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2, proof-of-concept study", *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, **2**(10), 716-726 (2017), и недавно на Международном конгрессе по заболеваниям печени™, организованном Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени (EASL) в Париже, Франция (11-15 апреля 2018 г.): стендовые доклады LBP-2 (Hirschfield et al., "Treatment Efficacy and Safety of Seladelpar, a Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta agonist, in Primary Biliary Cholangitis Patients: 12- and 26-Week Analyses of an Ongoing, International, Randomized, Dose Ranging Phase 2 Study") и THU-239 (Boudes et al., "Seladelpar's Mechanism of Action as a Potential Treatment for Primary Biliary Cholangitis and Non-Alcoholic Steatohepatitis"), оба доступны на <https://ir.cymabay.com/presentations>.

Использование селаделпара и его солей для лечения NAFLD и NASH раскрыто в патентах США №№ 9381181, 9616039 и 9962346 и публикации заявки 2018/0228752. Haczeyni et al., "The Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Delta Agonist Seladelpar Reverses Nonalcoholic Steatohepatitis Pathology by Abrogating Lipotoxicity in Diabetic Obese Mice", *Hepatol. Comm.*, **1**(7), 663-674 (2017) сообщают о том, что селаделпар улучшает патологию NASH (уменьшая печеночный стеатоз и воспаление и облегчая фиброз) у находящихся на атерогенной диете страдающих ожирением и диабетом (Alms1 мутантных (foz/foz)) мышей, хорошо известной животной модели для человеческих NAFLD/NASH. Choi et al., "Seladelpar Improves Hepatic Steatohepatitis and Fibrosis in a Diet-Induced and Biopsy-Confirmed Mouse Model of NASH", Abstract 1311 for the Liver Meeting® 2018 of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) сообщили об аналогичных результатах у находящихся на атерогенной диете нормальных (DIO-NASH) мышей. Компания CymaBay Therapeutics начала Фазу 2b испытания селаделпара у пациентов с NASH с использованием доз 10, 20 и 50 мг/день, NCT03551522:

см. пресс-релиз CymaBay “CymaBay Therapeutics Announces the Initiation of a Phase 2b Study of Seladelpar in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis”, <https://ir.cymabay.com/press-releases/detail/431/cymabay-therapeutics-announces-the-initiation-of-a-phase-2b-study-of-seladelpar-in-patients-with-non-alcoholic-steatohepatitis>.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к лечению NAFLD, включая NASH, путем совместного введения селаделпара или его соли и агониста рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1).

В различных аспектах настоящее изобретение относится к:

селаделпару или его соли для применения в лечении NAFLD, включая NASH, путем совместного введения с агонистом рецептора GLP-1;

применению селаделпара или его соли для лечения NAFLD, включая NASH, или для получения лекарственного средства для лечения NAFLD, включая NASH, путем совместного введения с агонистом рецептора GLP-1;

фармацевтическим композициям, включающим селаделпар или его соль и агонист рецептора GLP-1, например, для применения в лечении NAFLD, включая NASH; и

наборам для лечения NAFLD, включая NASH, включающим: (a) композиции, включающие селаделпар или его соль, и (b) композиции, включающие агонист рецептора GLP-1; и

способам лечения NAFLD, включая NASH, путем совместного введения селаделпара или его соли и агониста рецептора GLP-1.

Поскольку совместное введение селаделпара (в виде дигидрата L-лизиновой соли) и лираглутида показало анти-NAFLD/NASH активность в мышинной модели DIO-NASH, и поскольку активность также включает синергетический эффект на ожирение в этой модели, ожидается, что совместное введение селаделпара или его соли и агониста рецептора GLP-1 будет эффективным в лечении NAFLD, включая NASH.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения охарактеризованы в описании изобретения и при помощи характерных признаков пунктов 1-15 формулы изобретения настоящей заявки в том виде, как она подана.

Подробное описание изобретения

Определения

“NAFLD” и “NASH” и их лечение описаны в подразделах, озаглавленных “NAFLD и NASH” и “Лечения для NAFLD и NASH” в разделе Предпосылки создания изобретения. Если контекст не требует иного, ссылка на NAFLD означает ссылку как на NAFLD, так и на NASH.

“Селаделпар” описан в подразделе, озаглавленном “Селаделпар” в разделе Предпосылки создания изобретения.

Соли (например, фармацевтически приемлемые соли) селаделпара включены в настоящее изобретение и полезны в композициях, способах и применениях, описанных в настоящей заявке. Эти соли предпочтительно образуются с фармацевтически

приемлемыми кислотами. См., например, “Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts”, Stahl and Wermuth, eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland, где подробно обсуждаются фармацевтические соли, их выбор, получение и применение. Если контекст не требует иного, ссылка на селаделпар является ссылкой как на селаделпар, так и на его соли.

Поскольку селаделпар содержит карбоксильную группу, он может образовывать соли, когда присутствующий кислотный протон взаимодействует с неорганическими или органическими основаниями. Обычно селаделпар обрабатывают избытком щелочного реагента, такого как гидроксид, карбонат или алкоксид, содержащего соответствующий катион. Катионы, такие как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и NH_4^+ , являются примерами катионов, присутствующих в фармацевтически приемлемых солях. Поэтому подходящие неорганические основания включают гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия и гидроксид натрия. Соли также могут быть получены с использованием органических оснований, например, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, и циклические амины, включая изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, трометамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабагин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин и т.п. Как отмечено в разделе Предпосылки создания изобретения, селаделпар в настоящее время получают в виде дигидрата его L-лизиновой соли.

“Агонисты рецептора глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1)”, описаны в подразделе, озаглавленном “Агонисты рецептора GLP-1” в разделе Предпосылки создания изобретения. Если контекст не требует иного, ссылка на агонисты рецептора GLP-1 или на каждый из агонистов рецептора GLP-1, такой как лираглутид, представляет собой ссылку как на агонист(агонисты) рецептора GLP-1, так и на его/их соли, если таковые имеются.

“Совместное введение” селаделпара и агониста рецептора GLP-1 означает введение селаделпара и агониста рецептора GLP-1 во время курса лечения NAFLD, включая NASH. Такое совместное введение может включать введение агониста рецептора GLP-1 до, во время и/или после введения селаделпара или его соли, чтобы таким образом поддерживать терапевтически эффективные уровни каждого из соединений во время лечения. Поскольку большинство агонистов рецептора GLP-1 вводят путем инъекции с разной частотой, совместное введение будет осуществляться путем ежедневного введения селаделпара и агониста рецептора GLP-1 в его обычной дозировке; но совместное введение перорально вводимого агониста рецептора GLP-1, такого как семаглутид, может включать ежедневное введение селаделпара и антагониста рецептора GLP-1, а также может включать введение комбинированной пероральной лекарственной формы, содержащей как селаделпар, так и агонист рецептора GLP-1. “Комбинированная терапия” с использованием селаделпара и агониста рецептора GLP-1 имеет то же значение, что и “одновременное введение”.

“Терапевтически эффективное количество” селаделпара или агониста рецептора

GLP-1, вводимого совместно с селаделпаром, означает такое количество, которое при совместном введении человеку селаделпара и агониста рецептора GLP-1 для лечения NAFLD, включая NASH, достаточно для эффективного лечения NAFLD или NASH.

“Осуществление лечения” или “лечение” NAFLD, включая NASH, у человека включает одно или несколько из следующего:

(1) предотвращение или снижение риска развития NAFLD или NASH, т.е. предотвращение развития клинических симптомов NAFLD или NASH у субъекта, который может быть предрасположен к NAFLD или NASH, но еще не испытывает или не имеет симптомов NAFLD или NASH (т.е. профилактика);

(2) ингибирование NAFLD или NASH, т.е. остановка или уменьшение развития NAFLD или NASH или их клинических симптомов; а также

(3) облегчение NAFLD или NASH, т.е. вызывая регрессию, обратное развитие или положительную динамику NAFLD или NASH, или уменьшая количество, частоту, продолжительность или тяжесть клинических симптомов.

Терапевтически эффективное количество для конкретного субъекта варьируется в зависимости от здоровья и физического состояния субъекта, подлежащего лечению, степени NAFLD или NASH, оценки медицинской ситуации и других соответствующих факторов. Ожидается, что терапевтически эффективное количество будет находиться в относительно широком диапазоне, который можно определить путем обычного испытания.

“Включающий” или “содержащий” и их грамматические варианты являются словами включения, а не ограничения, и означают присутствие указанных компонентов, групп, этапов и т.п., но не исключение присутствия или добавления других компонентов, групп, этапов и т.п. Таким образом, “включающий” не означает “состоящий из”, “состоящий по существу из” или “состоящий только из”; и, например, композиция, “включающая” соединение, должна содержать это соединение, но также может содержать другие активные ингредиенты и/или эксципиенты.

Композиции и введение

Селаделпар и агонист рецептора GLP-1 можно совместно вводить любым путем, подходящим для субъекта, которого лечат, и природы состояния субъекта. Способы введения включают введение путем инъекции, включая внутривенную, интраперитонеальную, внутримышечную и подкожную инъекцию, путем трансмукозальной или трансдермальной доставки, местного применения, с использованием назального спрея, суппозитория и т.п., или можно вводить перорально. Композиции могут, необязательно, представлять собой липосомальные композиции, эмульсии, композиции, предназначенные для введения лекарственного средства через слизистые оболочки, или трансдермальные композиции. Подходящие композиции для каждого из этих способов введения можно найти, например, в «Remington: The Science and Practice of Pharmacy», 20 ed., Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. Поскольку селаделпар является перорально доступным, типичные композиции

будут пероральными, а типичные лекарственные формы селаделпара как компонента комбинированной терапии или двух компонентов по отдельности или вместе, если агонист рецептора GLP-1 можно вводить перорально, будут представлять собой таблетки или капсулы для перорального введения. Большинство агонистов рецептора GLP-1 в настоящее время получают в виде растворов для подкожных инъекций в предварительно заполненных многодозовых шприцах и шприцах-ручках; но пероральная композиция семаглутида была одобрена в Соединенных Штатах, поэтому пероральные композиции других агонистов рецептора GLP-1 являются ожидаемыми и могут использоваться в практике настоящего изобретения.

В зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтические композиции могут быть в виде твердых, полутвердых или жидких лекарственных форм, предпочтительно в виде стандартной лекарственной формы, подходящей для однократного введения точной дозы. В дополнение к эффективному количеству селаделпара и/или агониста рецептора GLP-1 композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, включая адъюванты, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. “Фармацевтически приемлемый эксципиент” относится к эксципиенту или смеси эксципиентов, который не влияет на эффективность биологической активности активного соединения(соединений) и который не является токсичным или иным образом нежелательным для субъекта, которому его вводят.

Для твердых композиций обычные эксципиенты включают, например, фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния и т.п. Жидкие фармакологически вводимые композиции можно, например, получить путем растворения, диспергирования и т.д. активного соединения, описанного в настоящей заявке, и необязательных фармацевтических адъювантов в воде или водном наполнителе, таком как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и т.п., с образованием раствора или суспензии. При желании вводимая фармацевтическая композиция может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных эксципиентов, таких как смачивающие агенты или эмульгаторы, буферные агенты pH и т.п., например ацетат натрия, сорбитан монолаурат, ацетат натрия триэтанолламин, триэтанолламин олеат и т.д.

Для перорального введения композиция обычно принимает форму таблетки или капсулы или может представлять собой водный или неводный раствор, суспензию или сироп. Таблетки и капсулы являются предпочтительными формами для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения обычно включают один или несколько обычно используемых эксципиентов, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. При использовании жидких суспензий активный агент можно комбинировать с эмульгирующими и суспендирующими эксципиентами. При желании также можно

добавить ароматизаторы, красители и/или подсластители. Другие необязательные эксципиенты для пероральной композиции включают консерванты, суспендирующие агенты, загустители и т.п.

Обычно фармацевтическая композиция селаделпара упакована в контейнер с этикеткой или инструкциями, или и тем и другим, указывающими на использование фармацевтической композиции при лечении NAFLD и/или NASH. Как правило, фармацевтическая композиция, состоящая из комбинации селаделпара и агониста рецептора GLP-1 для перорального введения, или набор, содержащий отдельные композиции селаделпара и агониста рецептора GLP-1, упаковываются в контейнер с этикеткой или инструкциями, или и тем и другим, указывающими на использование фармацевтической композиции или набора для лечения NAFLD и/или NASH.

Специалист в области получения фармацевтических композиций сможет получить подходящие фармацевтические композиции селаделпара и агониста рецептора GLP-1, а также пероральных комбинаций селаделпара и вводимого перорально агониста рецептора GLP-1 путем выбора подходящих лекарственных форм, эксципиентов, упаковки и т.п., чтобы получить терапевтически эффективные композиции без излишних экспериментов и полагаясь на личные знания и раскрытие настоящей заявки.

Подходящее количество селаделпара или его соли (в расчете на селаделпар) для перорального дозирования при введении отдельно (то есть не вводимого в комбинации с агонистом рецептора GLP-1: пациенты с NAFLD/NASH вполне могут принимать другие лечения в дополнение к селаделпару и агонистам рецептора GLP-1, обсуждаемым в настоящей заявке), как ожидают, будет составлять 5-200 мг/день, предпочтительно 10-100 мг/день, например 10, 20, 50 или 100 мг/день. Таким образом, ожидается, что подходящее количество селаделпара для перорального введения будет аналогично количеству, используемому в клинических испытаниях для NASH и других состояний. Подходящие снижения дозы к нижнему значению указанного выше верхнего предела будут делаться для субъектов, которые являются детьми, в зависимости от таких дополнительных факторов, как возраст и масса тела.

При совместном введении селаделпара и агониста рецептора GLP-1 подходящее количество селаделпара, как ожидается, будет таким же, как при введении селаделпара отдельно; и ожидается, что подходящее количество агониста рецептора GLP-1 будет аналогично количеству, одобренному или используемому в клинических испытаниях, как описано в подразделе “Агонисты рецептора GLP-1” в разделе Предпосылки создания изобретения. Таким образом, например, подходящее количество лираглутида для подкожного введения, как ожидается, будет от 1 до 2 мг/день, например от 1,2 до 1,8 мг/день, в то время как подходящее количество семаглутида для перорального введения, как ожидается, будет от 5 до 40 мг/день, например 7 или 14 мг/день. Однако терапевтически эффективные количества любого из них могут быть меньше при комбинированной терапии, чем при использовании в качестве монотерапии, поскольку ожидается, что каждое из них будет обладать некоторой эффективностью при лечении

NAFLD/NASH.

Специалист в области лечения NAFLD/NASH сможет определить терапевтически эффективное количество селаделпара и агониста рецептора GLP-1 при их совместном введении для конкретного пациента и стадии NAFLD, включая NASH, для достижения терапевтически эффективного количества без излишних экспериментов и полагаясь на личные знания и раскрытие настоящей заявки.

Примеры**Пример 1 (Доклиническое исследование, сравнение совместного введения с монотерапией селаделпаром)**

Для модели NASH у мышей с вызванным диетой ожирением (DIO-NASH) используют мышь C57BL/6J, получавшую корм с высоким содержанием жиров, что приводит к NAFLD/NASH. Протокол описан в Kristiansen et al., “Obese diet-induced mouse models of nonalcoholic steatohepatitis - tracking disease by liver biopsy”, World J. Hepatol., **8**(16), 673-684 (2016). Самцов мышей C57BL/6J содержали на атерогенной диете с высоким содержанием жиров 40% (диета AMLN, D09100301, Research Diet, США - 40 ккал% жира (18% транс-жиров), 40 ккал% углеводов (20% фруктозы), 2% холестерина) в течение 43 недель перед началом исследования для индукции NAFLD/NASH. На неделе -3 мышам была сделана биопсия печени для оценки стеатоза и фиброза; мышей со стадией фиброза <1 и оценкой стеатоза <2 отсеивали перед рандомизацией. Стратифицированную рандомизацию по группам лечения осуществляли в соответствии с количественной оценкой Coll α 1 в печени. Затем мышей выдерживали на той же диете и вводили носитель (1% метилцеллюлоза, один раз в день), селаделпар (10 мг/кг в носителе один раз в день), лираглутид (0,2 мг/кг, подкожно два раза в день) или селаделпар и лираглутид, с обетихоловой кислотой (30 мг/кг в носителе один раз в день) в качестве положительного контроля в течение 12 недель. Через 12 недель анализы включали определение ALT, AST, триглицеридов (TG) и общего холестерина (TC) в плазме; триглицеридов печени и общего холестерина в печени; и NAS, фиброза, Coll α 1, галектина-3 и оценки стеатоза и фиброза на основании биопсии печени. Результаты приведены в таблице ниже: стандартные отклонения указаны в скобках:

Лечение	Носитель	Селаделпар (S)	Лираглутид (L)	S+L
Количество животных	12	11	11	12
Масса тела (% относительно носителя)	100 (3)	91 (6)	89 (6)	82 (6)
ALT (Ед./л)	270 (94)	107 (65)	67 (32)	39 (15)
AST (Ед./л)	279 (98)	162 (59)	122 (34)	75 (13)
TG в плазме (мг/дл)	62 (14)	38 (20)	42 (17)	24 (11)
ТС в плазме (мг/дл)	317 (46)	257 (40)	200 (40)	191 (46)
TG в печени (мг/г печени)	98 (21)	75 (20)	77 (26)	54 (17)
ТС в печени (мг/г)	12 (3)	10 (3)	10 (2)	8 (2)

печени)				
Окрашивание сириусом красным (%)	3,7 (2,1)	2,4 (1,8)	3,4 (2,1)	2,0 (1,3)
Стеатоз относительно исходного уровня) (%)	0,1 (15)	-56 (23)	-43 (25)	-76 (8)
NAS до лечения	5,5 (0,7)	6,0 (0,8)	6,1 (0,8)	5,7 (0,5)
NAS после лечения	5,8 (0,7)	3,9 (0,5)	4,6 (0,8)	3,1 (0,7)

Пример 2А (Доклиническое исследование, монотерапия селаделпаром - Haczeyni et al.)

С самого раннего возраста самок *Alms1* мутантных (*foz/foz*) мышей и однопометных мышей дикого типа выдерживали на атерогенной диете в течение 16 недель; группы (n=8-12) затем рандомизировали для приема селаделпара (10 мг/кг в носителе) или носителя (1% метилцеллюлоза) через желудочный зонд в течение 8 недель. Несмотря на минимально изменяющуюся массу тела, селаделпар нормализовал гипергликемию, гиперинсулинемию и утилизацию глюкозы у *foz/foz* мышей. Уровень сывороточной аланинаминотрансферазы был в пределах 300-600 Ед./л у получавших носитель *foz/foz* мышей; селаделпар снижал уровень аланинаминотрансферазы на 50%. Кроме того, селаделпар нормализовал уровень липидов в сыворотке и уровни в печени свободного холестерина и других липотоксических липидов, которые были повышены у получавших носитель мышей *foz/foz* vs дикого типа. Это устраняло баллонирование гепатоцитов и апоптоз, существенно снижало стеатоз и воспаление печени и облегчало фиброз печени. У получавших носитель *foz/foz* мышей средняя оценка активности неалкогольной жировой болезни печени (NAS) составляла 6,9, указывая на NASH; селаделпар обеспечивал обратное развитие NASH у всех *foz/foz* мышей (NAS 3.13).

Пример 2В (Доклиническое исследование, совместное введение)

Следовали способам Примера 2А, за исключением того, что вместо введения только селаделпара или носителя другим группам *foz/foz* мышей вводили выбранные агонисты рецептора GLP-1 индивидуально, например лираглутид, и комбинации селаделпара и агониста рецептора GLP-1, такие как селаделпар и лираглутид. Мыши показали дозозависимое и комбинация-зависимое улучшение их заболевания.

Пример 3 (Клиническое исследование, монотерапия селаделпаром)

Тысяча семьдесят пять субъектов с подтвержденной биопсией печени NASH принимали лечение при дозах 10, 20 и 50 мг/день или плацебо (рандомизация 2:2:2:1) в течение 52 недель. Субъектам разрешали принимать обычно принимаемые ими другие лекарственные средства (например, антидиабетические лекарственные средства, такие как метформин или сульфонамиды), но не глитазоны, агонисты PPAR, ОСА или подобные лекарственные средства. Субъектов оценивали перед исследованием и с интервалами в процессе исследования, например через каждые 4 недели в процессе исследования и через 4 недели после последней дозы селаделпара, для оценки безопасности и фармакодинамики.

Основным критерием эффективности является изменение от исходного уровня содержания жира в печени через 12 недель, которое определяют путем измерения фракции жира по протонной плотности методом магниторезонансной визуализации (MRI-PDFF). Другие критерии эффективности включают гистологическое улучшение NASH и фиброза, оцениваемое путем сравнения образцов биопсии печени на исходном уровне и через 52 недели после начала введения; MRI-PDFF через 26 и 52 недели; и уровни общего холестерина, ЛПВП холестерина, ЛПНП холестерина, ЛПОНП холестерина, триглицеридов, асАТ и печеночных трансаминаз. Субъекты также постоянно заполняют дневники здоровья, которые анализируются при каждом визите. Субъекты демонстрируют дозозависимое улучшение их заболевания, как показывает, например, MRI-PDFF и биопсия печени, и улучшение компонентов и общей NAS оценки.

Пример 4 (Клиническое исследование, совместное введение)

Следовали способам Примера 3, за исключением того, что вместо введения только селаделпара или плацебо другим группам субъектов вводили совместно селаделпар и агонист рецептора GLP-1, например селаделпар и лираглутид, селаделпар и семаглутид, селаделпар и тирзепатид и т.д., с использованием ежедневного введения селаделпара и введения агониста рецептора GLP-1 в соответствии с его обычной дозой и частотой введения, испытанными для NASH или испытанными или одобренными для T2DM. Субъекты демонстрируют дозозависимое и комбинация-зависимое улучшение их заболевания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Селаделпар или его соль для применения в лечении неалкогольной жировой болезни печени у субъекта, при этом субъекту также вводят агонист рецептора GLP-1.
2. Селаделпар или его соль для применения по п. 1, где селаделпар или его соль представляет собой L-лизиновую соль селаделпара.
3. Селаделпар или его соль для применения по п. 2, где селаделпар или его соль представляет собой дигидрат L-лизиновой соли селаделпара.
4. Селаделпар или его соль для применения по любому из пп. 1-3, где селаделпар или его соль вводят перорально.
5. Селаделпар или его соль для применения по любому из пп. 1-4, где количество селаделпара или его соли составляет от 5 мг/день до 200 мг/день, где количество соединения указано в расчете на селаделпар.
6. Селаделпар или его соль для применения по п. 5, где количество селаделпара или его соли составляет от 10 мг/день до 100 мг/день.
7. Селаделпар или его соль для применения по п. 6, где количество селаделпара или его соли составляет от 10 мг/день до 50 мг/день.
8. Селаделпар или его соль для применения по п. 7, где количество селаделпара или его соли составляет 10 мг/день, 20 мг/день или 50 мг/день.
9. Селаделпар или его соль для применения по любому из пп. 1-8, где селаделпар или его соль вводят один раз в день.
10. Селаделпар или его соль для применения по любому из пп. 1-9, где неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит.
11. Селаделпар или его соль для применения по любому из пп. 1-10, где агонист рецептора GLP-1 представляет собой лираглутид, семаглутид, эксенатид, ликсисенатид, дилаглутид или тирзепатид.
12. Селаделпар или его соль для применения по п. 11, где агонист рецептора GLP-1 представляет собой лираглутид или семаглутид.
13. Селаделпар или его соль для применения по п. 11, где агонист рецептора GLP-1 представляет собой тирзепатид.
14. Пероральная фармацевтическая композиция, содержащая:
селаделпар или его соль и
агонист рецептора GLP-1.
15. Пероральная фармацевтическая композиция по п. 14, где агонист рецептора GLP-1 представляет собой семаглутид.