

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292511** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.04.28

(22) Дата подачи заявки
2012.10.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/495* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ РЕЦИКЛИНГА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

(31) **61/553,094; 61/607,487; 61/607,503**

(32) **2011.10.28; 2012.03.06; 2012.03.06**

(33) **US**

(62) **201891154; 2012.10.26**

(71) Заявитель:

**ШАЙР ХЬЮМАН ДЖЕНЕТИК
ТЕРАПИС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Гедулин Бронислава, Грей Майкл,
О'Доннел Нейл (US)**

(74) Представитель:

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

(57) Предложены детские лекарственные формы для применения в лечении холестатических заболеваний печени у детей путем несистемного введения пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей ингибитор апикального натрийзависимого транспортера желчных кислот (ASBTI) или его терапевтически приемлемую соль. Также предложены указанные детские лекарственные формы для применения в лечении заболеваний печени у детей, для снижения содержания желчных кислот в сыворотке или печени, лечения зуда, уменьшения содержания ферментов печени или билирубина, включающие несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детского препарата, содержащего ASBTI или его терапевтически приемлемую соль.

A2

202292511

202292511

A2

ИНГИБИТОРЫ РЕЦИКЛИНГА ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Настоящая заявка претендует на приоритет по предварительной патентной заявке США № 61/553094 от 28 октября 2011 г., предварительной патентной заявке США № 61/607487 от 6 марта 2012 г. и предварительной патентной заявке США № 61/607503 от 6 марта 2012 г., которые включены в настоящее описание ссылкой во всей полноте.

СВЕДЕНИЯ О ПРЕДШЕСТВУЮЩЕМ УРОВНЕ ТЕХНИКИ

Холестатические заболевания печени встречаются у небольшой части детей, но их терапия требует значительных ежегодных затрат. В настоящее время для лечения многих холестатических заболеваний печени у детей требуется инвазивное и дорогостоящее лечение, такое как трансплантация печени и хирургическое вмешательство. Эффективное и менее инвазивное массовое лечение детского населения не известно.

Очевидно и общепринято, что требования к терапии детей в значительной степени отличаются от таковой для взрослых, что требует особого исследования действия медикаментов на детей. Например, для большинства взрослых пациентов пероральное введение твердой лекарственной формы протекает безболезненно и довольно просто, однако для детей глотание лекарственной формы, приготовленной так же, как для взрослых, может оказаться проблематичным. Кроме того, лекарства, применяемые в виде твердой лекарственной формы, часто имеют неприятный вкус. Еще более важно, что пероральное введение медикаментов для взрослых при лечении холестатических заболеваний печени может приводить к побочным эффектам типа диареи и дискомфорта в кишечнике. Эти проблемы создают угрозы безопасности пациентов и влияют на комплаентность. Необходимы эффективные и приемлемые формы медикаментов для лечения холестатических заболеваний печени у детей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Предложены терапевтические композиции и способы лечения или облегчения холестатических заболеваний печени у детей, или детского холестаза. В некоторых вариантах предложены способы лечения или облегчения детских

холестатических заболеваний печени, включающие несистемное введение ребенку терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ингибитор апикального натрий-зависимого транспортера желчи (ASBTI) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или облегчения холестатических заболеваний печени у детей, включающие введение ребенку терапевтически эффективного количества композиции, включающей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или облегчения холестатических заболеваний печени у детей, включающие несистемное введение ребенку терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей ингибитор апикального натрий-зависимого транспортера желчи (ASBTI) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или облегчения холестатических заболеваний печени у детей, включающие введение ребенку терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах предложены детские лекарственные формы, содержащие детскую лекарственную форму несистемно принимаемого ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчи (ASBTI) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложены детские лекарственные формы, содержащие любой описанный здесь несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены детские лекарственные формы, содержащие любой несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль и второй описанный здесь компонент.

Предложены терапевтические композиции и способы лечения или ослабления усиливающегося зуда. В некоторых вариантах здесь предложены способы лечения или ослабления усиливающегося зуда, включающие несистемное введение ребенку, страдающему холестатическим заболеванием печени, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или ослабления усиливающегося зуда, включающие введение пациенту-ребенку терапевтически эффективного количества композиции, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его

фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах здесь предложены способы лечения или ослабления усиливающегося зуда ребенку, страдающему холестатическим заболеванием печени, терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или ослабления усиливающегося зуда, включающие введение пациенту-ребенку терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль.

Предложены терапевтические композиции и способы лечения или ослабления детской гиперхолемии, включающие несистемное введение ребенку терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или ослабления детской гиперхолемии, включающие введение пациенту-ребенку композиции, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или ослабления детской гиперхолемии, включающие несистемное введение ребенку терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или ослабления детской гиперхолемии, включающие введение пациенту-ребенку терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль.

Предложены терапевтические композиции и способы снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени. В некоторых вариантах предложены способы снижения уровня или концентрации желчных кислот в сыворотке или печени, включающие несистемное введение пациенту-ребенку, страдающему холестатическим заболеванием печени, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы снижения уровня желчных кислот в сыворотке или печени, включающие введение пациенту-ребенку терапевтически эффективного количества композиции, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы снижения уровня или концентрации желчных кислот в сыворотке или

печени, включающие несистемное введение пациенту-ребенку, страдающему холестатическим заболеванием печени, терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы снижения содержания желчных кислот в сыворотке или печени, включающие введение пациенту-ребенку терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах предложенные композиции и способы снижают концентрацию желчных кислот в сыворотке или печени по меньшей мере на 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 % или 10 % по сравнению с концентрацией в контрольных объектах. В некоторых вариантах предложенные способы снижают концентрацию желчных кислот в сыворотке или печени по меньшей мере на 30 %. В некоторых вариантах предложенные способы снижают концентрацию желчных кислот в сыворотке или печени по меньшей мере на 25 %. В некоторых вариантах предложенные способы снижают концентрацию желчных кислот в сыворотке или печени по меньшей мере на 20 %. В некоторых вариантах предложенные способы снижают концентрацию желчных кислот в сыворотке или печени по меньшей мере на 15 %.

Предложены терапевтические композиции и способы лечения или ослабления ксантомы. В некоторых вариантах предложены способы лечения или ослабления ксантомы, включающие несистемное введение пациенту-ребенку, страдающему холестатическим заболеванием печени, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или ослабления ксантомы, включающие введение пациенту-ребенку терапевтически эффективного количества композиции, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или ослабления ксантомы, включающие несистемное введение пациенту-ребенку, страдающему холестатическим заболеванием печени терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы лечения или ослабления ксантомы, включающие несистемное введение пациенту-ребенку терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы,

содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах предложены композиции и способы снижения уровня или концентрации липопротеина X в сыворотке, включающие несистемное введение пациенту-ребенку, страдающему ксантомой, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы снижения уровня или концентрации липопротеина X в сыворотке, включающие введение пациенту-ребенку терапевтически эффективного количества композиции, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы снижения уровня или концентрации липопротеина X в сыворотке, включающие несистемное введение пациенту-ребенку, страдающему ксантомой, терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах предложены способы снижения уровня липопротеина X в сыворотке, включающие введение пациенту-ребенку терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах здесь описаны композиции и способы уменьшения уровня сывороточного билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы или гамма-глутамилтрансферазы (GGT) или ферментов печени, таких как щелочная фосфатаза, ALT и AST, у больного ребенка, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества композиции ASBTI или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложены способы, включающие введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его терапевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах описаны способы уменьшения уровней сывороточного билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы или гамма-глутамилтрансферазы (GGT) или ферментов печени, таких как щелочная фосфатаза, ALT и AST, у больного ребенка, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах способы включают введение терапевтически эффективного количества детской

лекарственной формы, содержащей несистемно принимаемый ASBTI или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах предложенные способы включают введение соединений, которые ингибируют ASBT или любой рекуперативный транспортер солей желчных кислот. В некоторых вариантах применение предложенных здесь соединений уменьшает или ингибирует рециклинг солей желчных кислот в желудочно-кишечном тракте. В некоторых вариантах предложенные способы уменьшают соотношение желчные кислоты/соли внутри энтероцитов или уменьшают некроз и/или повреждение кишечной или гепатоцеллюлярной архитектуры.

В некоторых вариантах описанные способы способствуют лечению или ослаблению холестатического заболевания печени у детей путем повышения концентрации желчных кислот/солей в просвете, которые затем выделяются в фекалии, что уменьшает суммарное содержание желчных кислот в сыворотке или печени больного ребенка. В некоторых вариантах повышение концентрации желчных кислот в просвете, согласно описанным здесь способам, дает защиту и/или регулирует целостность печени и/или кишечника, нарушенную в результате холестаза и/или холестатического заболевания печени.

В некоторых вариантах описанные способы способствуют лечению или ослаблению зуда путем увеличения у больного концентрации желчных кислот/солей в просвете и/или уменьшения этих концентрации в сыворотке или в печени. В некоторых вариантах повышение концентрации желчных кислот в просвете, согласно описанным здесь способам, дает защиту и/или регулирует целостность печени и/или кишечника, нарушенную в результате холестатического заболевания печени.

В некоторых вариантах описанные здесь способы снижают концентрации желчных кислот в сыворотке или печеночных кислот путем увеличения у больного внутрипросветной концентрации желчных кислот/солей. В некоторых вариантах увеличение концентрации желчных кислот в просвете, согласно описанным здесь способам, дает защиту и/или регулирует целостность печени и/или кишечника, нарушенную в результате холестатического заболевания печени.

В некоторых вариантах здесь предложены ASBTI или их терапевтически приемлемые соли для лечения холестатического заболевания печени у детей, причем ASBTI принимается несистемно или входит в композицию для несистемной абсорбции. В некоторых вариантах предложена фармацевтическая

композиция для применения в лечении холестатического заболевания печени у детей, которая включает детскую лекарственную форму ASBTI и фармацевтически приемлемый эксципиент, причем ASBTI применяют несистемно или он входит в композицию для несистемной абсорбции. В некоторых вариантах такая композиция пригодна для несистемного введения в дистальный отдел подвздошной кишки, в толстую кишку и/или в прямую кишку.

В некоторых вариантах предложен ASBTI или его терапевтически приемлемая соль для лечения зуда у ребенка, страдающего холестатическим заболеванием печени, причем ASBTI применяется несистемно или вводят в композицию для несистемной абсорбции. В некоторых вариантах здесь предложена фармацевтическая композиция для лечения зуда, причем композиция включает детскую лекарственную форму ASBTI и фармацевтически приемлемый эксципиент, причем ASBTI применяют несистемно или он входит в композицию для несистемной абсорбции. В некоторых вариантах предложенная здесь композиция пригодна для несистемного введения в дистальный отдел подвздошной кишки, в толстую кишку и/или прямую кишку.

В некоторых вариантах предложен ASBTI или его терапевтически приемлемая соль для снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени у больного ребенка, страдающим холестатическим заболеванием печени, причем ASBTI применяют несистемно или он входит в состав для несистемной абсорбции. В некоторых вариантах предложена фармацевтическая композиция для снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени, причем композиция включает детскую лекарственную форму ASBTI и фармацевтически приемлемый эксципиент, где ASBTI применяют несистемно или он входит в композицию для несистемной абсорбции. В некоторых вариантах предложенная композиция пригодна для несистемного введения в дистальный отдел подвздошной кишки, в толстую кишку и/или прямую кишку.

В некоторых вариантах предложенный ASBTI абсорбируется минимально или его вводят в состав для минимальной абсорбции. В некоторых вариантах детскую лекарственную форму ASBTI вводят больному несистемно в дистальный отдел подвздошной кишки, в толстую кишку и/или прямую кишку. В некоторых вариантах ASBTI вводят больному несистемно в дистальный отдел подвздошной кишки, в толстую кишку и/или прямую кишку. В некоторых вариантах системно всасывается менее 50 %, менее 40 %, менее 30 %, менее 20 %, менее 10 %, менее 9 %, менее 8 %, менее 7 %, менее 6 %, менее 5 %, менее 4 %, менее 3 %,

менее 2 % или менее 1 % ASBTI. В предпочтительном варианте системно абсорбируется менее 10 % ASBTI. В другом предпочтительном варианте системно абсорбируется менее 5 % ASBTI. В еще одном предпочтительном варианте системно абсорбируется менее 1 % ASBTI.

В одном аспекте предложен способ лечения холестатического заболевания печени у ребенка, включающий несистемное введение в дистальный отдел желудочнокишечного тракта больного терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI или его терапевтически приемлемой соли. В одном аспекте предложен способ лечения зуда у больного ребенка, включающий несистемное введение в дистальный отдел желудочнокишечного тракта больного терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI или его терапевтически приемлемой соли. В одном аспекте предложен способ снижения концентрации желчных кислот в сыворотке больного, включающий несистемное введение в дистальный отдел желудочнокишечного тракта больного терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах дистальный отдел желудочнокишечного тракта представляет собой тонкую кишку, подвздошную кишку, толстую кишку или прямую кишку. В некоторых вариантах дистальный отдел желудочнокишечного тракта представляет собой подвздошную кишку, толстую кишку или прямую кишку. В некоторых вариантах дистальный отдел желудочнокишечного тракта представляет собой тонкую кишку. В некоторых вариантах дистальный отдел желудочнокишечного тракта представляет собой подвздошную кишку.

В некоторых вариантах холестатическое заболевание печени у детей представляет собой прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза (PFIC), PFIC тип 1, PFIC тип 2, PFIC тип 3, синдром Алажиля, синдром Дубина-Джонсона, билиарную атрезию, билиарную атрезию по Казаи, билиарную атрезию после трансплантации печени, холестаза после трансплантации печени, заболевание печени, связанное с состоянием после трансплантации печени, заболевание печени, связанное с синдромом кишечной недостаточности, повреждение печени желчными кислотами, детский первичный склерозирующий холангит, синдром дефицита MRP2, неонатальный склерозирующий холангит, детский обструктивный холестаза, детский необструктивный холестаза, детский внепеченочный холестаза, детский внутрипеченочный холестаза, детский первичный внутрипеченочный холестаза, детский вторичный внутрипеченочный

холестаза, доброкачественный рецидивный внутрипеченочный холестаз (BRIC), BRIP тип 1, BRIC тип 2, BRIC тип 3, общий холестаз, связанный с парентеральным питанием, паранеопластический холестаз, синдром Штауффера, холестаз, связанный с лекарствами, холестаз, связанный с инфекцией или желчекаменной болезнью. В некоторых вариантах холестатическое заболевание печени у детей представляет собой детскую форму описанных здесь заболеваний печени.

В некоторых вариантах холестатическое заболевание печени у детей характеризуется одним или более симптомами из разлития желчи, зуда, цирроза, гиперхолемии, синдрома неонатального респираторного дистресса, воспаления легких, повышенной концентрации желчных кислот в сыворотке, повышенной концентрации желчных кислот в печени, повышенного содержания билирубина в сыворотке, гепатоцеллюлярного повреждения, рубцевания печени, печеночной недостаточности, гепатомегалии, ксантомы, мальабсорбции, спленомегалии, диареи, панкреатита, гепатоцеллюлярного некроза, образования гигантских клеток, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного кровотечения, портальной гипертензии, потери слуха, утомляемости, потери аппетита, анорексии, дурного запаха, темной мочи, мягкого стула, стеатореи, остановки в весе и/или почечной недостаточности.

В некоторых вариантах больной ребенок представляет собой новорожденного, преждевременно рожденного, ребенка дошкольного возраста, ребенка школьного возраста, ребенка предпубертатного возраста, ребенка постпубертатного возраста, подростка или тинейджера до восемнадцати лет. В некоторых вариантах больной ребенок представляет собой новорожденного, преждевременно рожденного, ребенка дошкольного возраста или ребенка школьного возраста. В некоторых вариантах ребенок представляет собой новорожденного, преждевременно рожденного, ребенка или ребенка дошкольного возраста. В некоторых вариантах ребенок представляет собой новорожденного, преждевременно рожденного ребенка и малыша. В некоторых вариантах больной ребенок является новорожденным. В некоторых вариантах больной ребенок является малышом. В некоторых вариантах пациентом является больной ребенок дошкольного возраста.

В некоторых вариантах пациент является ребенком возраста менее 2 лет. В некоторых случаях любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей возраста 0–18 месяцев. В некоторых случаях любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей возраста 1–18

месяцев. В некоторых случаях любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей возраста 2–18 месяцев. В некоторых случаях любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей в возрасте 3–18 месяцев. В некоторых случаях любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей в возрасте 4–18 месяцев. В некоторых случаях любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей возраста 6–18 месяцев. В некоторых случаях любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей возраста 18–24 месяцев. В некоторых случаях любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей в возрасте 6–12 месяцев. В некоторых примерах любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей в возрасте 2–10 лет. В некоторых примерах ребенок имеет возраст менее примерно 10 лет. В некоторых примерах ребенок находится в возрасте примерно 10–17 лет.

В некоторых случаях примерах любые описанные способы и/или композиции распространяются на детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет.

В некоторых вариантах предложены терапевтические способы и композиции с применением соединений, которые ингибируют апикальный натрий-зависимый транспортер желчи (ASBT) или его терапевтически приемлемую соль или любой рекуперативный транспортер солей желчных кислот для лечения холестатического заболевания печени у детей или зуда или снижения концентрации желчных кислот в сыворотке. В некоторых случаях применение предложенных соединений снижает или ингибирует рециклинг солей желчных кислот в желудочно-кишечном тракте. В некоторых вариантах предложенные способы уменьшают соотношение желчных кислот/солей внутри энтероцита и/или повреждение подвздошной или гепатоцеллюлярной архитектуры в результате холестатического заболевания печени у детей и/или способствуют регенерации слизистой оболочки кишечника или печени. В некоторых вариантах ингибиторы переноса желчи являются несистемными препаратами. В других вариантах ингибиторы переноса желчи являются системными препаратами, поступающими несистемно. В других вариантах ингибиторы переноса желчи являются системными препаратами. В некоторых вариантах описанные ингибиторы переноса желчи повышают секрецию энтероэндокринных пептидов L-клетками кишечника.

В некоторых вариантах описанных выше способов ASBTI представляет собой соединение формулы I или его терапевтически приемлемую соль. В

некоторых вариантах описанных выше способов ASBTI является соединением формулы II или его терапевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах описанных выше способов ASBTI представляет собой соединение формулы III или его терапевтически приемлемую соль. В некоторых описанных выше способах ASBTI представляет собой соединение формулы IV или его терапевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах описанных выше способов ASBTI представляет собой соединение формулы V или его терапевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах описанных выше способов ASBTI представляет собой соединение формулы VI или формулы VID или его терапевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления тяжести холестатического заболевания печени у детей, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы I или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления зуда, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы I или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ повышения уровня энтероэндокринного пептида или гормона у пациента, страдающего холестатическим заболеванием печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы I или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы I или его терапевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления тяжести холестатического заболевания печени у детей, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы II или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления зуда, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы II или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ повышения уровня энтероэндокринного пептида или гормона у пациента,

страдающего холестатическим заболеванием печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы II или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы II или его терапевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления тяжести холестатического заболевания печени у детей, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы III или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых варианта предложен способ лечения или ослабления зуда, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы III или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ повышения уровня энтероэндокринного пептида или гормона у пациента, страдающего холестатическим заболеванием печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы III или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах преложено способ снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы III или его терапевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления холестатического заболевания печени у детей, включающий несистемное введение пациентуа терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы IV или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления зуда, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы IV или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ повышения уровня энтероэндокринного пептида или гормона у страдающих холестатическим заболеванием печени детей, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы IV или его терапевтически приемлемой

соли. В некоторых вариантах предложен способ снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы IV или его терапевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления холестатического заболевания печени у детей, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы V или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления зуда, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы V или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ повышения уровня энтероэндокринного пептида или гормона у пациента, страдающего холестатическим заболеванием печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы V или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы V или его терапевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления холестатического заболевания печени у детей, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы VI или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ лечения или ослабления зуда, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы VI или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ повышения уровня энтероэндокринного пептида или гормона у пациента, страдающего холестатическим заболеванием печени, включающий несистемное введение пациенту терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы VI или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени, включающий несистемное введение пациенту

терапевтически эффективного количества детской лекарственной формы ASBTI формулы VI или его терапевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах ASBTI является любым описанным здесь соединением, которое ингибирует рециклинг желчных кислот/солей в желудочно-кишечном тракте пациента. В некоторых вариантах ASBTI представляет собой (–)-(3R,5R)-*транс*-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-1,1-диоксид; («соединение 100A») или любую другую соль либо ее аналог. В некоторых описанных выше вариантах ASBTI представляет собой 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-дибутил-7-(диметиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксидо-1-бензотиазепин-5-ил]фенокси]бутил]4-аза-1-азониабцикло[2.2.2]октан метансульфонат («соединение 100B») или любую другую соль либо ее аналог. В некоторых вариантах ASBTI представляет собой N,N-диметилимидодикарбонимид диамид («100C») или любую другую соль либо ее аналог. В некоторых вариантах ASBTI представляет собой любой коммерческий препарат ASBTI, включая, но не ограничиваясь этим, SD-5613, A-3309, 264W94, S-8921, SAR-548304, BARI-1741, HMR-1453, TA-7552, R-146224 или SC-435. В некоторых вариантах ASBTI представляет собой 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-α-[N-((R)-1-карбоксо-2-метилтиоэтил]карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил]карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-метилпропил]карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил]карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил]карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил]карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-((R)-α-[N-(2-сульфоэтил]карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-

метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксиитил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-карбоксии-2-метилтиоэтил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-[N-((S)-2-гидрокси-1-карбоксиитил)карбамоил]пропил}карбамоил]бензил}-карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксиипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-{(R)-α-карбоксии-4-гидроксибензил}карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-(карбоксииметил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-1'-фенил-1'-[N'-(карбоксииметил)карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N'-(S)-1-карбоксиипропил]карбамоил]-4-гидроксибензил}-карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-1'-фенил-1'-[N'-(карбоксииметил)карбамоил]метил}-карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N'-(S)-1-карбоксииэтил]карбамоил]бензил}-карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; или его терапевтически приемлемую соль; 1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-бутил-7-(диметиламино)-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксидо-1-бензотиазепин-5-ил]фенил]амино]-5-оксопентил]амино]-1-дезоксии-D-глюцитол; или калий((2R,3R,4S,5R,6R)-4-бензилокси-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-бутил-7-диметиламино-3-этил-4-гидрокси-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]тиепин-5-ил)-фенил]-уреидо}-3,5-дигидрокси-тетрагидропиран-2-илметил)сульфат этанолат гидрат. В некоторых вариантах ASBTI представляет собой 264W94 (Glaxo), SC-435 (Pfizer), SD-5613 (Pfizer) или A3309 (Astra-Zeneca).

В некоторых вариантах предложены способы, включающие также введение второго компонента, выбранного из урсодиола, UDCA, холестираминовых смол, антигистаминных препаратов (например, гидроксизина, дифенгирдамина),

рифампина, налаксона, фенобарбитала, дронабиола (агонист CB1), метотрексата, кортикостероидов, циклоспорина, колхицинов, витамина E (TPGS), витаминов A, D, E или K необязательно с полиэтиленгликолем, цинка и смолы или секвестрантов для абсорбции желчных кислот или их аналогов. В некоторых вариантах предложенные способы включают также введение второго компонента, выбранного из желчной кислоты или соли с пониженной токсичностью или гидрофильных желчных кислот, таких как урсодиол, норурсодиол, урсодезоксихолевая кислота, холевая кислота, таурохолевая кислота, урсохолевая кислота, гликохолевая кислота, гликодезоксихолевая кислота, тауродезоксихолевая кислота, таурохолат, гликогендезоксихолевая кислота или тауроурсодезоксихолевая кислота.

В некоторых вариантах предложены детские лекарственные формы, такие как раствор, сироп, суспензия, эликсир, порошок для применения в виде суспензии или раствора, диспергируемая/шипучая таблетка, жевательная таблетка, жевательная конфета, леденец на палочке, фруктовый лед, пастилки, рассасывающиеся палочки, рассасывающиеся таблетки, растворимые порошки, капсулы из мягкого желатина и капсулы, наполненные порошками или гранулами.

В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 1–10 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 5–10 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 10–300 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет любую дозу примерно от 14 мкг/кг/сутки до примерно 280 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет любую дозу примерно от 14 мкг/кг/сутки до примерно 140 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 5–200 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 10–200 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 10–175 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 10–150 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 10–140 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 25–140 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 50–140 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 70–140 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 10–100 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 10 мкг/кг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI

ASBTI составляет примерно 0.5–1 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 1–4.5 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 1–4 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 1–3.5 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 1–3 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 1–2.5 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет примерно 1–2 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 0.5 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 1 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 1.5 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 2 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 2.5 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 3 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 3.5 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 4 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 4.5 мг/сутки. В некоторых вариантах детская доза ASBTI составляет 5 мг/сутки. В некоторых вариантах описанная здесь детская доза представляет собой дозу всей введенной композиции.

В некоторых вариантах детская лекарственная форма включает 0.5 мг ASBTI. В некоторых вариантах детская лекарственная форма содержит 1 мг ASBTI. В некоторых вариантах детская лекарственная форма содержит 2.5 мг ASBTI. В некоторых вариантах детская лекарственная форма содержит 5 мг ASBTI. В некоторых вариантах детская лекарственная форма содержит 10 мг ASBTI. В некоторых вариантах детская лекарственная форма содержит 20 мг ASBTI.

В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI дают ежедневно. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят один раз в сутки утром. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят один раз в полдень. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят один раз в сутки вечером или ночью. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят дважды в сутки. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят дважды в сутки утром и днем. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят дважды в сутки утром и вечером. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят дважды в сутки утром и ночью. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI дают дважды в сутки днем и вечером. В некоторых вариантах детскую

дозу ASBTI вводят дважды в сутки днем и ночью. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят три раза в сутки. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят трижды в сутки. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят четыре раза в сутки. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят четыре раза в сутки. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят через каждые четыре часа. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят через сутки. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят через сутки. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят три раза в неделю. В некоторых вариантах детскую дозу ASBTI вводят три раза в неделю.

В некоторых вариантах предложены способы и формы дозирования (например, дозы для перорального или ректального введения) для лечения холестатического заболевания печени или зуда у детей или для снижения концентрации желчных кислот в сыворотке, содержащие терапевтически эффективное количество ASBTI или его терапевтически приемлемой соли и носитель. В некоторых вариантах предложен способ лечения холестаза и/или холестатического заболевания печени, включающий пероральное введение пациенту терапевтически эффективного количества минимально абсорбируемого ASBTI или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах предложен способ лечения холестаза и/или холестатического заболевания печени, включающий пероральное введение пациенту терапевтически эффективного количества минимально абсорбируемого ASBTI или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах ASBTI или его соль являются минимально абсорбируемым ASBTI. В конкретных вариантах лекарственная форма представляет собой кишечный препарат, препарат для pH-зависимого высвобождения в подвздошной кишке, суппозиторий или другую подходящую форму.

В некоторых вариантах композиция, применяемая при лечении холестатического заболевания печени или зуда у детей или для снижения концентрации желчных кислот в сыворотке, содержит по меньшей мере одну лиофилизирующую добавку или смачивающий компонент. В некоторых вариантах композиция содержит ингибитор абсорции. В некоторых случаях ингибитор абсорбции представляет собой мукоадгезивный компонент (например, мукоадгезивный полимер). В некоторых вариантах мукоадгезивный компонент выбирают из метилцеллюлозы, поликарбофила, поливинилпирролидона, натрий карбоксиметилцеллюлозы и их комбинаций. В некоторых вариантах компонент,

повышающий секрецию энтероэндокринного пептида, ковалентно связан с ингибитором абсорции. В некоторых вариантах фармацевтическая композиция включает кишечнорастворимую оболочку. В некоторых вариантах описанная выше композиция, применяемая при лечении холестаза, холестатического заболевания печени или зуда, содержит носитель. В некоторых вариантах носитель пригоден для ректального введения. В некоторых вариантах любая описанная выше фармацевтическая композиция изготовлена в виде суппозитория, раствора для клизмы, ректальной пены или ректального геля. В некоторых вариантах любая описанная выше фармацевтическая композиция содержит носитель, пригодный для перорального введения.

В некоторых вариантах детскую лекарственную форму, содержащую ASBTI, вводят перорально. В некоторых вариантах ASBTI вводят в виде препарата с pH-зависимым высвобождением в подвздошной области, в результате которого ASBTI доставляется в дистальную область пациента, толстую кишку и/или прямую кишку. В некоторых вариантах ASBTI вводят в виде препарата с кишечнорастворимой оболочкой. В некоторых вариантах предложенная здесь пероральная доставка может включать хорошо известные специалистам препараты, обеспечивающие продолжительную или поддерживаемую доставку лекарства в желудочно-кишечный тракт по многим механизмам. Они включают, но не ограничиваются этим, pH-зависимое высвобождение препарата за счет изменения pH в тонком кишечнике, медленное разрушение таблетки или капсулы, удержание в желудке в зависимости от физических свойств препарата, биоадгезию дозы на слизистой оболочке кишечного тракта или высвобождение активного лекарства под действием ферментов. Ожидаемый эффект заключается в увеличении времени, в течение которого активные молекулы лекарства доставляются к центру действия (подвздошной области) путем варьирования дозы. Таким образом, препараты с кишечнорастворимой оболочкой и такие препараты с контролируемым высвобождением входят в объем настоящего изобретения. Подходящие кишечнорастворимые оболочки включают ацетат-фталат целлюлозы, поливинилацетат-фталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и анионные полимеры метакриловой кислоты и метилового эфира метакриловой кислоты.

В некоторых вариантах предложенные способы и композиции включают также введение секвестранта желчных кислот или связующего для уменьшения побочных эффектов в желудочно-кишечном тракте. В некоторых вариантах

способы включают введение лабильного секвестранта желчных кислот, который имеет малое сродство по крайней мере к одной желчной кислоте в толстой кишке или в прямой кишке пациента. В некоторых вариантах предложенный здесь лабильный секвестрант желчных кислот высвобождает желчную кислоту в толстой кишке или в прямой кишке человека. В некоторых вариантах предложенный здесь лабильный секвестрант желчных кислот не отщепляет желчную кислоту и препятствует ее выделению с фекалиями. В некоторых вариантах предложенный здесь лабильный секвестрант желчных кислот является несистемным лабильным секвестрантом желчных кислот. В некоторых вариантах несистемной лабильный секвестрант желчных кислот абсорбируется системно менее чем на 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой лигнин или модифицированный лигнин. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой поликатионный полимер или сополимер. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчных кислот представляет собой полимер или сополимер, содержащий одну или несколько N-алкенил-N-алкиламиногрупп; одну или несколько N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкилазаниевых групп; одну или несколько N,N,N-триалкил-N-алкенилазаниевых групп; холестирамин, колестипол или холесевеламор или их комбинацию.

В некоторых вариантах описанных выше способов детскую фармацевтическую форму, содержащую ASBTI, вводят перед едой. В некоторых вариантах описанных выше способов детскую фармацевтическую форму, содержащую ASBTI, вводят вместе с пищей или после еды.

В некоторых вариантах предложенные способы включают кроме того введение витаминных добавок для ребенка с холестатическим заболеванием печени, зудом или повышенным уровнем или концентрацией желчных кислот в сыворотке для компенсации пониженного потребления витаминов, в том числе жирорастворимых витаминов. В некоторых вариантах витаминные добавки включают жирорастворимые витамины. В некоторых вариантах жирорастворимые витамины включают витамины A, D, E или K.

В некоторых случаях любые описанные выше способы введения ASBTI снижают содержание желчных кислот/солей в энтероцитах у пациента. В некоторых вариантах описанные способы уменьшают аккумуляцию в подвздошной кишке пациента жирных кислот/солей в энтероцитах. В некоторых

случаях любые описанные выше способы введения ASBTI ингибируют транспорт жирных кислот/солей из подвздошного просвета пациента к энтероцитам. В некоторых случаях описанные выше способы введения ASBTI повышают содержание жирных кислот/солей в просвете подвздошной кишки у пациента. В некоторых случаях любые описанные выше способы введения ASBTI уменьшают повреждение у пациента кишечной (например, клеток подвздошной области) или гепатоклеточной (например, клеток печени) архитектуры, связанное с детским холестатическим заболеванием печени или с повышенной концентрацией желчных кислот в печени. В некоторых случаях любые описанные выше способы введения ASBTI приводят к регенерации слизистой оболочки кишечника или клеток печени, поврежденных холестазами и/или холестатическим заболеванием печени у ребенка, страдающего холестатическим заболеванием печени.

В некоторых вариантах предложены способы лечения холестатического заболевания печени у детей, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества детской фармацевтической формы, содержащей комбинацию ASBTI и урсодиола. В некоторых вариантах предложены способы лечения холестатического заболевания печени у детей, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества детской фармацевтической формы, содержащей комбинацию ASBTI, и смолы или секвестранта для абсорбции желчных кислот. В некоторых вариантах ASBTI вводят в комбинации с одним или более компонентами, выбранными из группы, состоящей из урсодиола, UDCA, урсодезоксихолевой кислоты, хенодезоксихолевой кислоты, холевой кислоты, таурохолевой кислоты, урсохолевой кислоты, гликохолевой кислоты, гликодезоксихолевой кислоты, тауродезоксихолевой кислоты, таурохолата, гликохенодезоксихолевой кислоты, тауроурсодезоксихолевой кислоты, холестираминовых смол, антигистаминных препаратов (например, гидроксизина, дифенилгидрамина), рифампина, налаксона, фенобарбитала, дронабинола (агонист CB1), метотрексата, кортикостероидов, циклоспорина, колхицинов, витамина E (TPGS), витаминов A, D, E или K необязательно с полиэтиленгликолем, цинка, смолы или секвестранта для абсорбции желчных кислот.

В некоторых вариантах предложенные способы включают также терапию частичной внешней билиарной диверсии (PEBD).

В некоторых вариантах предложен комплект, включающий любую описанную композицию (например, фармацевтическую композицию для

ректального введения) и устройство для локализованной доставки в прямую или толстую кишку. В некоторых вариантах такое устройство представляет собой шприц, контейнер или герметизированный контейнер.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

ФИГУРА 1. Пероральное введение крысам различных доз 264W94 повышает содержание фекальных желчных кислот. Концентрация фекальных желчных кислот повысилась в 6.5 раз при эффективной дозе ED₅₀ 0.17 мг/кг по сравнению с введением носителя. Содержание фекальных неэтерифицированных жирных кислот также несколько повысилось у крыс, которым вводили 264W94. Концентрация желчных кислот в плазме крыс, которым вводили 264W94, понижалась в зависимости от дозы.

ФИГУРА 2. Уровень желчных кислот в плазме крыс линии ZDF после введения возрастающих доз SC-435 и LUM002. Самцам крыс линии ZDF (n = 4) вводили инертный препарат, SC-435 (1, 10 или 30 мг/кг) или LUM002 (0.3, 1, 3, 10 или 30 мг/кг) перорально дважды в сутки в течение 2 недель. Уровень желчных кислот в плазме определяли в конце второй недели. Данные представлены в виде средних значений ± SEM.

ФИГУРА 3. Анализ рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым методом желчных кислот (SBA) у здоровых пациентов после перорального введения многократно возрастающей дозы LUM001. На графике показаны данные для групп, получавших дозы в 0.5 (n=16), 1.0 (n=8), 2.5 (n=8), 5.0 (n=8) и 10 (n=8) мг. В первый день кровь отбирали для исходной базовой линии примерно за 30 минут до и после завтрака и через 30 минут после ланча и обеда. Образцы получены на 14 день.

ФИГУРА 4. Анализ рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым методом фекальных желчных кислот у здоровых пациентов после введения пероральных доз LUM001. Образцы фекалий собирали для всех групп за исключением группы для подбора дозы 2.5 (2) и 5 мг (2) с 9-ого дня до 14-ого и с 23 дня до 28-ого.

ФИГУРА 5. Уровень желчных кислот в сыворотке, измеренный натощак и после еды у детей в возрасте до 12 лет. LUM001 вводили однократно в день (QD) утром в течение четырнадцати дней. У пациентов, получавших плацебо, средний уровень желчных кислот в сыворотке при измерении натощак составлял 8.6 мкмоль/л и пик желчных кислот в сыворотке после еды составил 11.9 мкмоль/л. У

пациентов, прошедших лечение препаратом LUM001, эти значения равны 6.5 мкмоль/л и 9.2 соответственно, т.е. снижение уровня составило 24 % и 23 %.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Желчные кислоты/соли играют критическую роль в активации пищеварительных ферментов и растворении жиров и жирорастворимых витаминов и заболеваниях печени, желчных протоков и кишечника. Желчные кислоты синтезируются в печени по многостадийному механизму. Гидроксильные группы присоединяются к специфическим центрам стероидной структуры, двойная связь в цикле холестерина В ослабляется и углеводородная цепь укорачивается на три атома углерода, что приводит к образованию карбоксильной группы на конце цепи. Наиболее распространенными желчными кислотами являются холевая кислота и хенодезоксихолевая кислота («первичные холевые кислоты»). Перед выделением гепатоцитами и образованием желчи желчные кислоты сочетаются либо с глицином (с образованием гликохолевой или гликохенодезоксихолевой кислот) или таурином (с образованием таурохолевой кислоты или таурохенодезоксихолевой кислоты). Сопряженные желчные кислоты называют желчными солями, и их амфипатическая природа делает их более эффективными детергентами, чем желчные кислоты. В желчи находят не желчные кислоты, а желчные соли.

Желчные кислоты экскретируются гепатоцитами в канальцы с образованием желчи. Канальцы дренируют в правый и левый желчные протоки и желчь попадает в желчный пузырь. Желчь выделяется из желчного пузыря и направляется в двенадцатиперстную кишку, где вносит свой вклад в метаболизм и разложение жиров. Соли желчных кислот реабсорбируются в терминальном отделе подвздошной кишки и возвращаются в печень через воротную вену. Соли желчных кислот часто совершают множественные энтерогепатические циркуляции до того, как они экскретируются в фекалии. Небольшая доля солей желчных кислот может быть реабсорбирована в проксимальном отделе кишечника в результате транспорта – либо пассивного, либо с помощью носителя. Наибольшая часть солей желчных кислот восстанавливаются в дистальном отделе подвздошной кишки с помощью натрий-зависимого апикально локализованного транспортера желчных кислот, называемого апикальным натрий-зависимым транспортером желчных кислот (ASBT). На базолатеральной поверхности энтероцита усеченная часть ASBT включается в векторный перенос

желчных кислот/солей при портальной циркуляции. Энтерогепатическая циркуляция завершается на базолатеральной поверхности гепатоцита в результате транспорта, в котором вначале участвует натрий-зависимый транспортер желчных кислот. Транспорт кишечной желчной кислоты играет ключевую роль в энтерогепатической циркуляции солей желчных кислот. Молекулярный анализ этого процесса недавно привел к серьезному прогрессу в понимании биологии, физиологии и патофизиологии транспорта желчных кислот в кишечнике.

Концентрация желчных кислот в просвете кишечника изменяется в зависимости от объема повторного поглощения в дистальном отделе кишечника. Желчные кислоты/соли влияют на рост бактериальной флоры в кишечнике. Здесь описаны конкретные композиции и способы, которые позволяют регулировать концентрацию желчных кислот в просвете кишечника и таким образом регулировать гепатоцеллюлярное повреждение, вызванное накоплением желчных кислот в печени.

В другом аспекте предложенные здесь композиции и способы повышают концентрацию желчных кислот в кишечнике. Повышенные концентрации желчных кислот/солей стимулируют последующую секрецию факторов, которые защищают и регулируют целостность кишечника, которая повреждается в результате детского холестаза и/или холестатического заболевания печени (например, холестатического заболевания печени, связанного с зудом, или холестатического заболевания печени, связанного с повышенной концентрацией желчных кислот в сыворотке или в печени).

В еще одном аспекте описанные здесь композиции и способы обладают преимуществами по сравнению с системно абсорбируемыми компонентами. В описанных здесь композициях и способах применяют ингибиторы ASBT, которые абсорбируются несистемно. Таким образом, эти композиции эффективны и тогда, когда они не покидают просвета кишечника, что уменьшает любую токсичность и/или побочные эффекты, связанные с системной абсорбцией. Описанные здесь препараты для детей имеют преимущество по сравнению с существующими фармацевтическими формами для взрослых в плане уменьшения ужасных побочных эффектов и более легкого соблюдения предписанного режима терапии.

В следующем аспекте описанные здесь композиции и способы стимулируют высвобождение энтероэндокринных гормонов GLP-2 и PYY. Повышенная секреция GLP-2 или PYY позволяет проводить профилактику или лечить детский холестаз

и/или холестатическое заболевание печени путем регулирования процесса адаптации, ослабления повреждений кишечника, уменьшения бактериальной транслокации, ингибирования высвобождения свободных кислородных радикалов, ингибирования образования провоспалительных цитокинов или любых их комбинаций.

Здесь описано применение ингибитора ASBT или любого рекупертивного транспортера солей жирных кислот, активного в желудочно-кишечном тракте (GI), для лечения или профилактики детского холестаза и/или холестатического заболевания печени. В некоторых вариантах описано применение ингибитора ASBT или любого рекупертивного транспортера солей жирных кислот, активного в желудочно-кишечном тракте (GI), для лечения или профилактики зуда у пациента. В некоторых вариантах здесь описано применение ингибитора ASBT или любого рекупертивного транспортера солей желчных кислот, активного в желудочно-кишечном тракте (GI), для снижения концентрации желчных кислот в сыворотке или печени у пациента. В некоторых вариантах предложенные способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора ASBT. В некоторых вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются несистемно. В некоторых таких вариантах такие ингибиторы транспорта желчных кислот включают фрагменты или группы, которые мешают, уменьшают или ингибируют системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах заряженные фрагменты или группы на соединениях мешают, уменьшают или ингибируют выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшают риск побочных эффектов, обусловленных системной абсорбцией. В некоторых других вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах предложенные здесь ASBTI приготовлены для несистемной доставки в дистальную подвздошную область. В некоторых вариантах ASBTI абсорбируется минимально. В некоторых вариантах ASBTI вводят несистемно в толстую кишку или прямую кишку пациента.

В некоторых вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются несистемно. В некоторых таких вариантах такие ингибиторы транспорта солей желчных кислот включают фрагмент или группу, которые мешают, уменьшают или ингибируют системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах заряженный фрагмент или группа на соединениях мешают, уменьшают или ингибируют вывод соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшают риск побочных эффектов, обусловленных системной абсорбцией. В некоторых других вариантах

такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах ASBTI приготовлены для несистемной доставки в дистальную подвздошную область. В некоторых вариантах ASBTI абсорбируется минимально. В некоторых вариантах ASBTI несистемно вводят в толстую кишку или прямую кишку пациента.

В некоторых вариантах системно абсорбируется менее 50 %, менее 40 %, менее 30 %, менее 20 %, менее 10 %, менее 9 %, менее 8 %, менее 7 %, менее 6 %, менее 5 %, менее 4 %, менее 3 %, менее 2 % или менее 1 % ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь ASBTI ингибируют захват солей желчных кислот рекуперативным транспортером солей желчных кислот в дистальном отделе желудочно-кишечного тракта (например, в дистальной подвздошной области, в толстой и/или прямой кишке).

В некоторых примерах ингибирование рециклинга солей желчных кислот приводит к повышенным концентрациям солей желчных кислот в просвете дистального желудочно-кишечного тракта или его частях (например, в дистальном отделе тонкого кишечника и/или в толстой и/или прямой кишке). Использованный здесь термин дистальный желудочно-кишечный тракт включает область от дистальной части подвздошной кишки до ануса. В некоторых вариантах описанные здесь соединения снижают содержание желчных кислот/солей внутри энтероцитов или их накопление. В некоторых вариантах описанные здесь соединения уменьшают повреждение геатоцеллюлярной или кишечной архитектуры, связанное с холестаазом и/или холестатическим заболеванием печени.

Микробиом у млекопитающих, запасы желчных кислот и метаболические взаимодействия

Интегральный метаболизм запасов желчных кислот в просвете кишечника приводит к сложным биохимическим взаимодействиям между клетками-хозяевами кишечной микрофлоры и симбионтами.

Желчные кислоты/соли синтезируются из холестерина в печени в результате полиферментного координированного процесса и являются ключевыми для абсорбции питательных жиров и жирорастворимых витаминов в кишечнике. Желчные кислоты/соли играют важную роль в поддержании функции кишечного барьера для профилактики разрастания кишечных бактерий и транслокации, а также инвазии кишечных бактерий в нижележащие ткани.

В нормальных условиях (т.е. когда ребенок не страдает холестаазом и/или холестатическим заболеванием печени) симбиотические кишечные

микроорганизмы (микробиом) тесно взаимодействуют с метаболизмом хозяина и являются важными показателями здоровья. Многие бактерии в кишке способны модифицировать и метаболизировать желчные кислоты/соли, и кишечная микрофлора влияет на системные процессы, такие как метаболизм и воспаление.

Желчные кислоты/соли обладают сильным противомикробным и противовирусным действием – их дефицит ведет к разрастанию бактерий и усиленной деконъюгации, что приводит к меньшей ресорбции в подвздошной области. У животных при поступлении конъюгированных желчных кислот с пищей прекращается разрастание бактерий, уменьшается транслокация бактерий к лимфоузлам и уменьшается эндотоксемия.

Соответственно описанные здесь способы и композиции позволяют заменить, устранить и/или перенаправить желчные кислоты/соли в различные области желудочно-кишечного тракта, что влияет (например, ингибирует или замедляет) на рост микроорганизмов, которые могут вызвать связанный с инфекцией холестаза и/или холестатическое заболевание печени.

Типы холестатических заболеваний печени у детей

Использованный здесь термин «холестаза» означает заболевание или симптомы, включающие нарушение образования желчи и/или ток желчи. Использованный здесь термин «холестатическое заболевание печени» означает заболевание печени, связанное с холестазом. Холестатические заболевания печени часто ассоциируются с разлитием желчи, утомляемостью и зудом. Биомаркеры холестатических заболеваний печени включают повышенные концентрации желчных кислот в сыворотке, повышенное содержание щелочной фосфатазы (AP) в сыворотке, повышенную гамма-глутамилтранспептидазу, повышенную прямую гипербилирубинемию и повышенный холестерин в сыворотке.

Холестатические заболевания печени можно разделить на две основные клиникopatологические категории – обструктивный, часто внепеченочный, холестаза и необструктивный, или внутрпеченочный холестаза. В первом случае холестаза возникает, когда ток желчи механически блокируется, как при камнях в желчном пузыре или опухоли, или как внепеченочная билиарная атрезия.

Последнюю группу с необструктивным внутрпеченочным холестазом в свою очередь можно подразделить на две основные подгруппы. В первой подгруппе холестаза возникает, когда процессы секреции желчи и модифицирования или синтеза компонентов желчи приводят к такому серьезному

вторичному гепатоцеллюлярному повреждению, что можно ожидать неспецифического нарушения многих функций, включая те, которые служат образованию желчи. Во второй подгруппе нельзя идентифицировать предполагаемую причину гепатоцеллюлярного повреждения. Холестаз у таких пациентов по-видимому возникает, когда конституционно нарушается одна из стадий секреции желчи или модифицирования или синтеза компонентов желчи. Такой холестаз считают первичным.

Соответственно предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации и/или регенерации слизистой оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у пациентов с холестазом и/или холестатически заболеванием печени. В некоторых таких вариантах способы включают повышение концентрации желчных кислот и/или GLP-2 в просвете кишечника.

Гиперхолемиа и повышенные уровни AP (щелочная фосфатаза), LAP (щелочная фосфатаза лейкоцитов), гамма GT (гамма-глутамилтранспептидаза) и 5'-нуклеотидазы являются химическими признаками холестаза и холестатических заболеваний печени. Соответственно предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации и/или регенерации слизистой оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у пациентов с гиперхолемией и повышенными уровнями AP (щелочная фосфатаза), LAP (щелочная фосфатаза лейкоцитов), гамма GT (гамма-глутамилтранспептидаза или GGT) и/или 5'-нуклеотидазы. В некоторых из таких вариантов способы включают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Также предложены способы и композиции для уменьшения гиперхолемии и повышенных уровней AP (щелочная фосфатаза), LAP (щелочная фосфатаза лейкоцитов), гамма GT (гамма-глутамилтранспептидаза) и/или 5'-нуклеотидазы, включающие уменьшение суммарного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

Зуд у детей часто связан с холестазом и холестатическим заболеванием печени. Было предположено, что зуд возникает из-за солей желчных кислот, действующих на периферические болевые афферентные нервы. Степень зуда варьируется у разных пациентов (т.е. некоторые пациенты более чувствительны к повышенному уровню желчных кислот/солей). Было показано, что у некоторых пациентов введение компонентов, которые снижают концентрацию желчных кислот в сыворотке, уменьшает зуд. Соответственно предложены способы и

композиции для стимулирования у пациентов с зудом эпителиальной пролиферации и/или регенерации слизистой оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике. В некоторых вариантах способы включают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Также предложены способы и композиции для лечения зуда, включающие уменьшение суммарного содержания желчных кислот путем экскретирования желчной кислоты в фекалии.

Другим симптомом холестаза и холестатического заболевания печени у детей является повышение концентрации связанного билирубина в сыворотке. Повышенная концентрация связанного билирубина в сыворотке приводит к разлитию желчи и темной моче. Степень повышения не важна диагностически, т.к. связь между уровнями связанного билирубина в сыворотке и тяжестью холестаза и холестатического заболевания печени не была установлена. Концентрация связанного билирубина редко превышает 30 мг/дл. Соответственно здесь предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации и/или регенерации слизистой оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у пациентов с повышенной концентрацией связанного билирубина. В некоторых вариантах способы включают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Также предложены способы и композиции для лечения повышенной концентрации связанного билирубина в сыворотке, включающие уменьшение суммарного содержания желчных кислот путем экскретирования желчных кислот в фекалии.

Повышенную концентрацию несвязанного билирубина в сыворотке также считают диагнозом холестаза и холестатического заболевания печени. Части сывороточного билирубина ковалентно связываются с альбумином (дельта-билирубин или билипротеин). Эта фракция может объяснить заметную пропорциональность между общим уровнем билирубина у пациентов и холестатическим разлитием желчи. Присутствие больших количеств дельта-билирубина указывает на хронический холестаз. Дельта-билирубин в пуповинной крови или крови новорожденных указывает на детский холестаз/холестатическое заболевание печени еще до рождения ребенка. Соответственно здесь предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации и/или регенерации слизистой оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у пациентов с повышенной концентрацией несвязанного билирубина или дельта-билирубина в сыворотке. В некоторых

вариантах способы включают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Также предложены способы и композиции для лечения повышенной концентрации несвязанного билирубина и дельта-билирубина в сыворотке, включающие уменьшение суммарного содержания желчных кислот путем экскретирования желчных кислот в фекалии.

Детский холестаз и холестатические заболевания печени приводят к гиперхолемии. В ходе метаболического холестаза гепатоциты сохраняют соли желчных кислот. Соли желчных кислот выделяются обратно из гепатоцитов в сыворотку, что приводит к увеличению концентрации солей желчных кислот в периферической циркуляции. Кроме того, поглощение солей желчных кислот, поступающих в печень с кровью портальной вены, не эффективно, т.к. приводит к вовлечению солей желчных кислот в периферическую циркуляцию. Соответственно здесь предложены композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации и/или регенерации слизистой оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у пациентов с гиперхолемией. В некоторых вариантах способы включают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Также предложены способы и композиции для лечения гиперхолемии, включающие уменьшение суммарного содержания желчных кислот путем экскретирования желчных кислот в фекалии.

Для некоторых, но не всех холестатических заболеваний характерна гиперлипидемия. При холестазах уровень холестерина в сыворотке повышен из-за уменьшения циркуляции солей желчных кислот, которые участвуют в метаболизме и разрушении холестерина. Удержание холестерина связано с повышением содержания холестерина в мембране и уменьшением текучести мембраны и функции мембраны. Кроме того, поскольку соли желчных кислот являются продуктами метаболизма холестерина, ослабление метаболизма холестерина приводит к уменьшению синтеза желчных кислот/солей. У детей с холестазом содержание холестерина в сыворотке находится в интервале примерно 1000–4000 мг/дл. Соответственно здесь предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации и/или регенерации слизистой оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у пациентов с гиперлипидемией. В некоторых вариантах способы включают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Также предложены способы и композиции для лечения

гиперлипидемии, включающие уменьшение суммарного содержания желчных кислот путем экскретирования желчных кислот в фекалии.

У пациентов с детским холестазом и холестатическим заболеванием печени развивается ксантома из-за отложения в коже избыточного циркулирующего холестерина. Развитие ксантомы более характерно для обструктивного холестаза, чем для гепатоцеллюлярного холестаза. Плоская ксантома сначала появляется вокруг глаз, затем в складках ладоней и подошв и затем на шее. Бугристые ксантомы связаны с хроническим и длительным холестазом. Соответственно предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации и/или регенерации слизистой оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у пациентов с ксантомами. В некоторых вариантах способы включают повышение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Также предложены способы и композиции для лечения ксантом, включающие уменьшение суммарного содержания желчных кислот путем экскретирования желчных кислот в фекалии.

У детей с хроническим холестазом одним из основных последствий детского холестаза и холестатического заболевания печени является остановка в увеличении веса ребенка. Остановка в привесе является следствием уменьшенной доставки солей желчных кислот в кишечник, что обуславливает неэффективность питания и абсорбции жиров, и пониженного поглощения витаминов (витамины E, D, K и A не абсорбируются при холестазе). Кроме того, доставка жира в толстую кишку может привести к толстокишечной секреции и диарее. Лечение остановки в привесе включает диету и введение длинноцепочечных триглицеридов, среднецепочечных триглицеридов и витаминов. Урсодезоксихолевая кислота, применяемая для лечения некоторых холестатических расстройств, не образует смешанных мицелл и не оказывает влияния на абсорбцию жиров. Соответственно предложены способы и композиции для стимулирования эпителиальной пролиферации и/или регенерации слизистой оболочки кишечника и/или усиления адаптивных процессов в кишечнике у пациентов (например, детей) с остановкой привеса. В некоторых вариантах способы включают увеличение концентрации желчных кислот в просвете кишечника. Также предложены способы и композиции для лечения остановки привеса, включающие уменьшение суммарного содержания желчных кислот путем экскретирования желчных кислот в фекалии.

Симптомы детского холестаза и холестатического заболевания печени лечили с помощью холеретических веществ (например, урсодиола), фенобарбиталов, кортикостероидов (например, преднизона и будесонида), иммунодепрессантов (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолята), сулиндака, безафибрата, тамоксифена и ламивудина. Соответственно в некоторых вариантах любые способы, раскрытые здесь, также включают введение дополнительного активного вещества, выбранного из: холеретических веществ (например, урсодиола), фенобарбиталов, кортикостероидов (например, преднизона и будестонида), иммунодепрессантов (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолята), сулиндака, безафибрата, тамоксифена, ламивудина и их комбинаций. В некоторых вариантах применяют способы лечения пациентов, не дающих реакции на лечение холеретическими веществами (например, урсодиолом), фенобарбиталами, кортикостероидами (например, преднизоном и будестонидом), иммунодепрессантами (например, азатиоприном, циклоспорином А, метотрексатом, хлорамбуцилом и микофенолятом), сулиндаком, безафибратом, тамоксифеном, ламивудином и их комбинациями. В некоторых вариантах применяют способы лечения пациентов, не дающих реакции на лечение холеретическими веществами. В некоторых вариантах применяют способы лечения пациентов, не дающих реакции на лечение урсодиолом.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC)

PFIC 1

PFIC 1 (известный также как болезнь Байлера или дефицит FIC1) связан с мутациями в гене ATP8B1 (также обозначенном FIC1). Этот ген, который кодирует Р-тип АТРаза, локализован на хромосоме человека 18 и также мутирует в более мягкий фенотип, доброкачественный вторичный внутрипеченочный холестаз типа 1 (BRIC1) и гренландский семейный холестаз. Белок FIC1 локализован на каналикулярной мембране гепатоцита, но внутри печени он в основном экспрессируется в холаңгиоциты. Р-тип АТРаза, по-видимому, является транспортером аминокислот, ответственного за поддержание обогащения фосфатидилсерином и фосфатидилэтаноламином на внутренней створке плазменной мембраны по сравнению с внешней створкой. Асимметричное распределение липидов в мембранном бислое выполняет функцию защиты от высоких концентраций солей желчных кислот в просвете канальцев. Атипичная функция протеина может косвенно нарушать билиарную секрецию желчных

кислот. Атипичная секреция желчных кислот/солей ведет к перегрузке гепатоцитов желчными кислотами.

PFIC-1 обычно наблюдается у детей (например, возраста 6–18 месяцев). У детей могут быть признаки зуда, разлития желчи, абдоминального вздутия живота, диареи, недостаточного питания и низкорослости. Биохимически пациенты с PFIC-1 характеризуются повышенным содержанием трансаминазы в сыворотке, повышенным билирубином, повышенными уровнями желчных кислот в сыворотке и низкими уровнями гамма-ГТ. У пациентов можно также наблюдать фиброз печени. У пациентов с PFIC-1 обычно не бывает пролиферации желчных протоков. У пациентов с PFIC-1 уже к 10 годам развивается болезнь печени в последней стадии. Никакие медицинские средства не дали хорошего результата при длительном лечении PFIC-1. Для уменьшения внепеченочных симптомов (например, недостаточность питания и остановка в весе) детям часто вводят среднецепочечные триглицериды и жирорастворимые витамины. Урсодиол оказался неэффективным для пациентов с PFIC-1.

В некоторых вариантах здесь раскрыты способы лечения PFIC-1 у пациентов, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI) или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются несистемно. В некоторых вариантах такие ингибиторы транспортера желчных солей включают фрагмент или группу, которая мешает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах заряженный фрагмент или группа в соединениях мешает, уменьшает или ингибирует выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшают риск побочных эффектов, обусловленных системной абсорбцией. В некоторых других вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах ASBTI приготовлены для несистемной доставки в подвздошную кишку. В некоторых вариантах ASBTI абсорбируются минимально. В некоторых вариантах ASBTI несистемно вводят в толстую или прямую кишку пациента. В некоторых вариантах также предложены способы, включающие введение терапевтически эффективного количества вторичной желчной кислоты (например, урсодиола), кортикостероида (например, преднизона и будестонида), иммунодепрессанта (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолята), сулиндака, безафибрата, тамоксифена, ламивудина и их любых комбинаций.

PFIC 2

PFIC 2 (также известный как синдром Байлера или дефицит BSEP) связан с мутациями в гене ABCB11 (также обозначенном BSEP). Ген ABCB11 кодирует АТФ-зависимый насос экспорта каналикулярных солей желчных кислот (BSEP) в печени человека и локализован на человеческой хромосоме 2. Белок BSEP, экспрессированный на каналикулярной мембране гепатоцита, является основным экспортером желчных кислот/солей, препятствующим экстремальным градиентам концентрации. Мутации в этом белке ответственны за пониженную секрецию билиарных солей желчных кислот, что ведет к описанному у больных пониженному току желчи и накоплению солей желчных кислот внутри гепатоцита с последующим тяжелым гепатоцеллюлярным нарушением.

PFIC-2 обычно наблюдается у детей (например, возраста 6–18 месяцев). У детей могут быть признаки зуда. Биохимически пациенты с PFIC-2 характеризуются повышенным содержанием трансаминаз в сыворотке, повышенным уровнем билирубина, повышенным уровнем желчных кислот в сыворотке и низким уровнем гамма-ГТ. У пациентов могут также наблюдаться портальное воспаление и врожденный гигантоклеточный гепатит. Кроме того у пациентов часто развивается гепатоцеллюлярная карцинома. Никакие медицинские средства не дали хорошего результата при длительном лечении PFIC-2. Для уменьшения внепеченочных симптомов (например, недостаточности питания и остановки привеса) детям часто вводят среднецепочечные триглицериды и жирорастворимые витамины. Урсодиол оказался неэффективным для пациентов с PFIC-2.

В некоторых вариантах здесь раскрыты способы лечения PFIC-2 у пациентов, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI) или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются несистемно. В некоторых вариантах такие ингибиторы транспортера желчных солей включают фрагмент или группу, которая мешает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах заряженный фрагмент или группа в соединениях мешает, уменьшает или ингибирует выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшают риск побочных эффектов, обусловленных системной абсорбцией. В некоторых других вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах ASBTI приготовлены для несистемной доставки в

подвздошную кишку. В некоторых вариантах ASBTI абсорбируются минимально. В некоторых вариантах ASBTI несистемно вводят в толстую или прямую кишку пациента. В некоторых вариантах также предложены способы, включающие введение терапевтически эффективного количества вторичной желчной кислоты (например, урсодиола), кортикостероида (например, преднизона и будестонида), иммунодепрессанта (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолята), сулиндака, беазафибрата, тамоксифена, ламивудина и любых их комбинаций.

PFIC 3

PFIC3 (также известный как дефицит MDR3) вызывается генетическим дефектом в гене ABCB4 (также называемом MDR3), локализованном на хромосоме 7. Класса III множественной лекарственной устойчивости (MDR3) Р-гликопротеин (P-gp) является фосфолипидным транслокатором, участвующим в билиарной фосфолипидной (фосфатидилхолин) экскреции в каналикулярную мембрану гепатоцита. PFIC3 возникает из-за токсичности желчи, в которой детергент солей желчных кислот не инактивирован фосфолипидами, что ведет к повреждению канальцев желчи и билиарного эпителия.

PFIC-3 также наблюдается в раннем детстве. В отличие от PFIC-1 и PFIC-2 пациенты имеют повышенные уровни гамма-ГТ. У пациентов также бывает портальное воспаление, фиброз, цирроз и массовая пролиферация желчных протоков. У пациентов также может развиваться внутрпеченочное желчекаменное заболевание. Урсодиол оказался эффективным в лечении или ослаблении PFIC-3.

В некоторых вариантах здесь раскрыты способы лечения PFIC-3 у пациентов, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ингибитора апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI) или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются несистемно. В некоторых вариантах такие ингибиторы транспортера желчных солей включают фрагмент или группу, которая мешает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах заряженный фрагмент или группа в соединениях мешает, уменьшает или ингибирует выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшает риск побочных эффектов, обусловленных системной абсорбцией. В некоторых других вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах ASBTI приготовлены для несистемной доставки в

подвздошную кишку. В некоторых вариантах ASBTI абсорбируются минимально. В некоторых вариантах ASBTI несистемно вводят в толстую или прямую кишку пациента. В некоторых вариантах также предложены способы, включающие введение терапевтически эффективного количества вторичной желчной кислоты (например, урсодиола), кортикостероида (например, преднизона и будестонида), иммунодепрессанта (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолята), сулиндака, безафибрата, тамоксифена, ламивудина и их любых комбинаций.

Доброкачественный вторичный внутрипеченочный холестаз (BRIC)

BRIC 1

BRIC1 вызывается генетическим дефектом белка FIC1 в каналикулярной мембране гепатоцитов. BRIC1 обычно связывают с нормальными уровнями холестерина в сыворотке и γ -глутамилтранспептидазы, но повышенным содержанием солей желчных кислот в сыворотке. Остаточная экспрессия FIC1 и функция связаны с BRIC1. Несмотря на вторичные атаки холестаза или холестатического заболевания печени, у большинства пациентов хроническая болезнь печени не прогрессирует. Во время атак у пациентов наблюдается сильное разлитие желчи, зуд, стеаторея и потеря веса. У некоторых пациентов находят камни в желчном пузыре, панкреатит и диабет.

BRIC 2

BRIC2 вызывается мутациями в ABCB11, которые приводят к дефективной экспрессии BSEP и/или функции в каналикулярной мембране гепатоцитов.

BRIC 3

BRIC3 относится к дефективной экспрессии и/или функции MDR3 в каналикулярной мембране гепатоцитов. У пациентов с дефицитом MDR3 обычно отмечают повышенные уровни γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке наряду с нормальным или слегка повышенным уровнем содержания желчных кислот.

Синдром Дубина-Джонсона (DJS)

Синдром DJS характеризуется конъюгированной гипербилирубинемией в результате унаследованной дисфункции MRP2. У больных пациентов функция печени сохраняется. Несколько различных мутаций были ассоциированы с этим состоянием, что приводит либо к полному отсутствию иммуногистохимически определяемого MRP2 у больных пациентов либо к ослабленной матурации белка и сортировке.

Приобретенные холестатические заболевания

Детский первичный склерозирующий холангит (PSC)

Детский PSC является хроническим воспалительным заболеванием печени, медленно прогрессирующем к последней стадии печеночной недостаточности у большинства больных пациентов. При детском PSC преобладает воспаление, фиброз и обструкция больших и среднего размера внутри- и внепеченочных канальцев.

Заболевание желчного пузыря

Желчекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных и требующих больших расходов заболеваний пищеварения и преобладает у 17 % кавказских женщин. Содержащие холестерин желчные камни являются основной формой желчных камней, и поэтому перенасыщение желчи холестерином является предпосылкой образования желчных камней. Мутации ABCB4 могут участвовать в патогенезе желчекаменной болезни.

Медикаментозный холестаза

Ингибирование функции BSEP лекарствами является важным механизмом медикаментозного холестаза, что приводит к накоплению в печени солей желчных кислот и последующему разрушению клеток печени. Было выявлено участие нескольких лекарств в ингибировании BSEP. Большинство этих препаратов, таких как гифампицин, циклоспорин, глибенкламид или троглитазон, непосредственно цис-ингибируют АТФ-зависимый конкурентный транспорт таурохолата, в то время как метаболиты эстрогена и прогестерона косвенно транс-ингибируют Bsep после секреции в канальцы желчи с помощью Mgp2. Альтернативно стимуляция MRP2 с участием лекарств может промотировать холестаза или холестатические заболевания печени из-за изменения состава желчи.

Холестаза, связанный с полностью парентеральным питанием

TPNAC является одним из наиболее серьезных клинических сценариев, когда холестаза или холестатические заболевания печени протекают быстро и приводят к ранней смерти. Дети, обычно недоношенные, которым делали резекцию кишки, зависят от TPN для роста, и у них часто наблюдается холестаза или холестатические заболевания печени, которые быстро прогрессируют с образованием фиброза, цирроза и портальной гипертензии, обычно до шестимесячного возраста. Степень холестаза или холестатического заболевания печени и шанс на выживание у таких детей связан с числом эпизодов сепсиса, которые, вероятно, инициируются вторичной бактериальной транслокацией по слизистой оболочке кишки. Хотя у таких детей присутствуют также

холестатические эффекты от внутривенных препаратов, медиаторы сепсиса вероятно сильнее всего влияют на изменении функции печени.

Синдром Алажиля

Синдром Алажиля является генетическим заболеванием, которое влияет на печень и другие органы. Он часто наблюдается в младенчестве (например, в возрасте 6–18 месяцев) и раннем детстве (например, в возрасте 3–5 лет) и может стабилизироваться после 10 лет. Симптомы могут включать хронический прогрессирующий холестаз, дуктопению, разлитие желчи, зуд, ксантомы, проблемы врожденного порока сердца, недостаточность желчных протоков, слабый линейный рост, гормональную резистентность, задний эмбриотоксон, аномалию Аксенфельда, пигментный ретинит, пупиллярные аномальности, шум в сердце, дефект перегородки предсердий, дефект межжелудочковой перегородки, незаращенный артериальный проток и тетралогию Фалло. Пациенты, у которых диагностировали синдром Алажиля, получали лечение урсодиолом, гидроксизинном, холестираминном, рифампицином и фенобарбиталом. Из-за пониженной способности абсорбировать жирорастворимые витамины пациентам с синдромом Алажиля вводят большие дозы поливитаминов.

В некоторых вариантах здесь раскрыты способы лечения синдрома Алажиля у пациентов, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI или его терапевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются несистемно.

В некоторых вариантах такие ингибиторы транспорта желчных солей включают фрагмент или группу, которая мешает, уменьшает или ингибирует системную абсорбцию соединения *in vivo*. В некоторых вариантах заряженный фрагмент или группа в соединениях мешает, уменьшает или ингибирует выход соединений из желудочно-кишечного тракта и уменьшает риск побочных эффектов, обусловленных системной абсорбцией.

В некоторых других вариантах такие ингибиторы ASBT абсорбируются системно. В некоторых вариантах ASBTI приготовлены для несистемной доставки в подвздошную кишку. В некоторых вариантах ASBTI абсорбируются минимально. В некоторых вариантах ASBTI несистемно вводят в толстую или прямую кишку пациента. В некоторых вариантах также предложены способы, включающие введение терапевтически эффективного количества вторичной желчной кислоты (например, урсодиола), кортикостероида (например, преднизона и будестонида), иммунодепрессанта (например, азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата,

хлорамбуцила и микофенолята), сулиндака, безафибрата, тамоксифена, ламивудина и их любых комбинаций

Билиарная атрезия

Билиарная атрезия является угрожающим жизни состоянием у детей, при котором желчные протоки внутри или снаружи печени не имеют нормальных устьев. При билиарной атрезии желчь захватывается, удерживается и разрушает печень. Разрушение печени ведет к рубцеванию, сокращению печеночной ткани и циррозу. Без лечения печень отказывает, и ребенку, чтобы остаться живым, необходима трансплантация печени. Существуют два вида билиарной атрезии – фетальная и перинатальная. Фетальная билиарная атрезия появляется, когда ребенок находится в утробе. Перинатальная билиарная атрезия встречается гораздо чаще и бывает неочевидной в период 2–4 недель после рождения.

Билиарная атрезия – операция по методу Казаи

Билиарную атрезию лечат хирургическим путем, называемым операцией Казаи, или трансплантацией печени. Метод Казаи обычно бывает первым лечением билиарной атрезии. Во время операции Казаи детский хирург удаляет поврежденные желчные протоки у ребенка и вводит для их замены петлю кишечника. Хотя операция Казаи может восстановить желчный проток и скорректировать многие проблемы, вызванные билиарной атрезией, хирургическим методом нельзя вылечить билиарную атрезию. Если операция Казаи прошла неудачно, ребенок обычно нуждается в трансплантации печени в течение 1–2 лет. Даже после удачной хирургической операции у большинства детей с билиарной атрезией в течение ряда лет медленно развивается цирроз и трансплантация печени необходима в переходном возрасте. Возможные осложнения после операции Казаи включают асциты, бактериальные холангиты, портальную гипертензию и зуд.

Билиарная атрезия после трансплантации

При полной атрезии трансплантация печени является единственной реальной возможностью. Хотя трансплантация печени при лечении билиарной атрезии обычно протекает успешно, трансплантация печени приводит к осложнениям, таким как отторжение органа. Кроме того, донорская печень может быть недоступна. Кроме того, у некоторых пациентов трансплантация печени может не принести успеха в лечении билиарной атрезии.

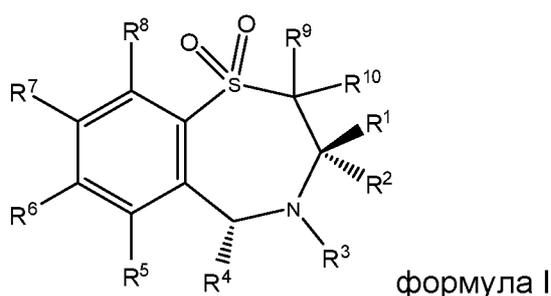
Ксантома

Ксантома – это состояние кожи, связанное с холестатическим заболеванием печени, при котором некоторые жиры задерживаются под поверхностью кожи. Холестаза приводит к нескольким нарушениям метаболизма жиров, приводящим к образованию атипичных частиц жира в крови, называемых липопротеином X. Липопротеин X образуется при обратном поступлении жиров печени в кровь из печени и не связывает рецепторы LDL для доставки холестерина в клетки по всему телу в отличие от обычных LDL. Липопротеин X усиливает образование холестерина в печени в пять раз и блокирует обычное удаление печенью частиц липопротеина из крови.

Соединения

В некоторых вариантах предложены ингибиторы ASBT, которые уменьшают или ингибируют рециклинг желчных кислот в дистальном желудочно-кишечном (GI) тракте, включая дистальную область подвздошной кишки, толстую и/или прямую кишку. В некоторых вариантах ASBTI абсорбируются системно. В некоторых вариантах ASBTI абсорбируются несистемно. В некоторых вариантах описанные здесь ASBTI модифицированы или замещены (например, группой -L-K) для несистемного применения. В некоторых вариантах любой ингибитор ASBT модифицирован или замещен одной или более заряженными группами (например, K) и необязательно одним или более линкерами (например, L), где L и K определены здесь.

В некоторых вариантах ASBTI, применяемый в описанных здесь способах, является соединением формулы I:



в которой:

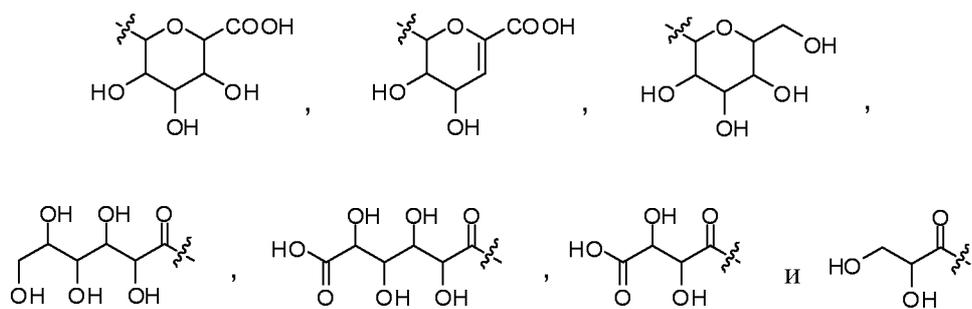
R¹ является C₁₋₆ алкильной группой с линейной цепью;

R² является C₁₋₆ алкильной группой с линейной цепью;

R³ представляет собой водород или группу OR¹¹, в которой R¹¹ является водородом, необязательно замещенной C₁₋₆ алкильной или C₁₋₆ алкилкарбонильной группой;

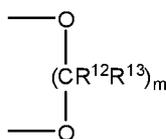
R^4 представляет собой пиридил или необязательно замещенный фенил или $-L_z-K_z$; где z равен 1, 2 или 3; каждый L представляет собой независимо замещенный замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный аминоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; каждый K является фрагментом, который препятствует абсорбции;

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и каждый выбирают из водорода, галогена, цианогруппы, R^5 -ацетилида, OR^{15} , необязательно замещенного C_{1-6} алкила, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ и $-W-R^{31}$, где W представляет собой O или NH и R^{31} выбирают из



где p является целым числом 1–4, n является целым числом 0–3 и R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила; или

R^6 и R^7 связаны с образованием группы



где R^{12} и R^{13} определены выше и m равен 1 или 2; и

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными и каждый выбирают из водорода или C_{1-6} алкила; солей, сольватов и их физиологически функциональных производных.

В некоторых вариантах соединение формулы I представляет собой соединение,

в котором

R^1 является C_{1-6} алкильной группой с линейной цепью;

R^2 является C_{1-6} алкильной группой с линейной цепью;

R^3 представляет собой водород или группу OR^{11} , в которой R^{11} представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную или C_{1-6} алкилкарбонильную группу;

R^4 представляет собой необязательно замещенный фенил;

R^5 , R^6 и R^8 независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного фтором, C_{1-4} алкокси, галогена или гидрокси;

R^7 выбирают из галогена, цианогруппы, R^{15} -ацетилида, OR^{15} , необязательно замещенного C_{1-6} алкила, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $HNCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_pR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ и $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$;

где p является целым числом 1–4, n является целым числом 0–3 и R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила; R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными и каждый выбирают из водорода или C_{1-6} алкила; и соли, сольваты и их физиологически функциональные производные.

В некоторых вариантах описанных здесь способов соединения формулы I представляет собой соединение,

в котором

R^1 является C_{1-6} алкильной группой с линейной цепью;

R^2 является C_{1-6} алкильной группой с линейной цепью;

R^3 представляет собой водород или группу OR^{11} , в которой R^{11} представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную или C_{1-6} алкилкарбонильную группу;

R^4 представляет собой незамещенный фенил;

R^5 представляет собой водород или галоген;

R^6 и R^8 независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного фтором, C_{1-4} алкокси, галогена или гидрокси;

R^7 выбирают из OR^{15} , $S(O)_nR^{15}$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , CHO , OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ и $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$; где p является целым числом 1–4, n является целым числом 0–3 и R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными и каждый выбирают из водорода или C_{1-6} алкила; и соли, сольваты и их физиологически функциональные производные.

В некоторых вариантах соединение формулы I является соединением, в котором

R^1 представляет собой метил, этил или *n*-пропил;

R^2 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил или *n*-пентил;

R^3 представляет собой водород или группу OR^{11} , в которой R^{11} представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную или C_{1-6} алкилкарбонильную группу;

R^4 представляет собой незамещенный фенил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 и R^8 независимо выбирают из водорода, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного фтором, C_{1-4} алкокси, галогена или гидрокси;

R^7 выбирают из OR^{15} , $S(O)_nR^{15}$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , CHO , OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ и $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$, где p является целым числом 1–4, n является целым числом 0–3 и R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными и каждый выбирают из водорода или C_{1-6} алкила; и соли, сольваты и их физиологически функциональные производные.

В некоторых вариантах соединение формулы I представляет собой соединение,

в котором

R^1 представляет собой метил, этил или *n*-пропил;

R^2 представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил или *n*-пентил;

R^3 представляет собой водород или группу OR^{11} , в которой R^{11} представляет собой водород, необязательно замещенную C_{1-6} алкильную или C_{1-6} алкилкарбонильную группу;

R^4 представляет собой незамещенный фенил;

R^5 представляет собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-4} алкокси, галоген или гидрокси;

R^7 представляет собой OR^{15} , где R^{15} является водородом или необязательно замещенным C_{1-6} алкилом;

R⁸ представляет собой водород или галоген;

R⁹ и R¹⁰ являются одинаковыми или разными и каждый выбирают из водород или C₁₋₆ алкила; и соли, сольваты и их физиологически функциональные производные.

В некоторых вариантах способов соединения формулы I представляет собой

(3R,5R)-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-7-Бром-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(3R,5R)-7-Бром-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7,8-диол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-7-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил 1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин -8-тиол 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-сульфоокислота 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8,9-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-Бутил-7,8-диэтокси-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-8-этокси-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид гидрохлорид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-карбальдегид-1,1-диоксид;

3,3-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

3,3-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-8-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

3,3-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,8-диол 1,1-диоксид;

(RS)-3,3-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-7,8-диметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-8-этокси-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол-1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-8-изопропокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-7,8,9-триметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4-ол 1,1-диоксид;

(3R,5R)-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-4,7,8-триол 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-4,7,8-триметокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид;

3,3-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

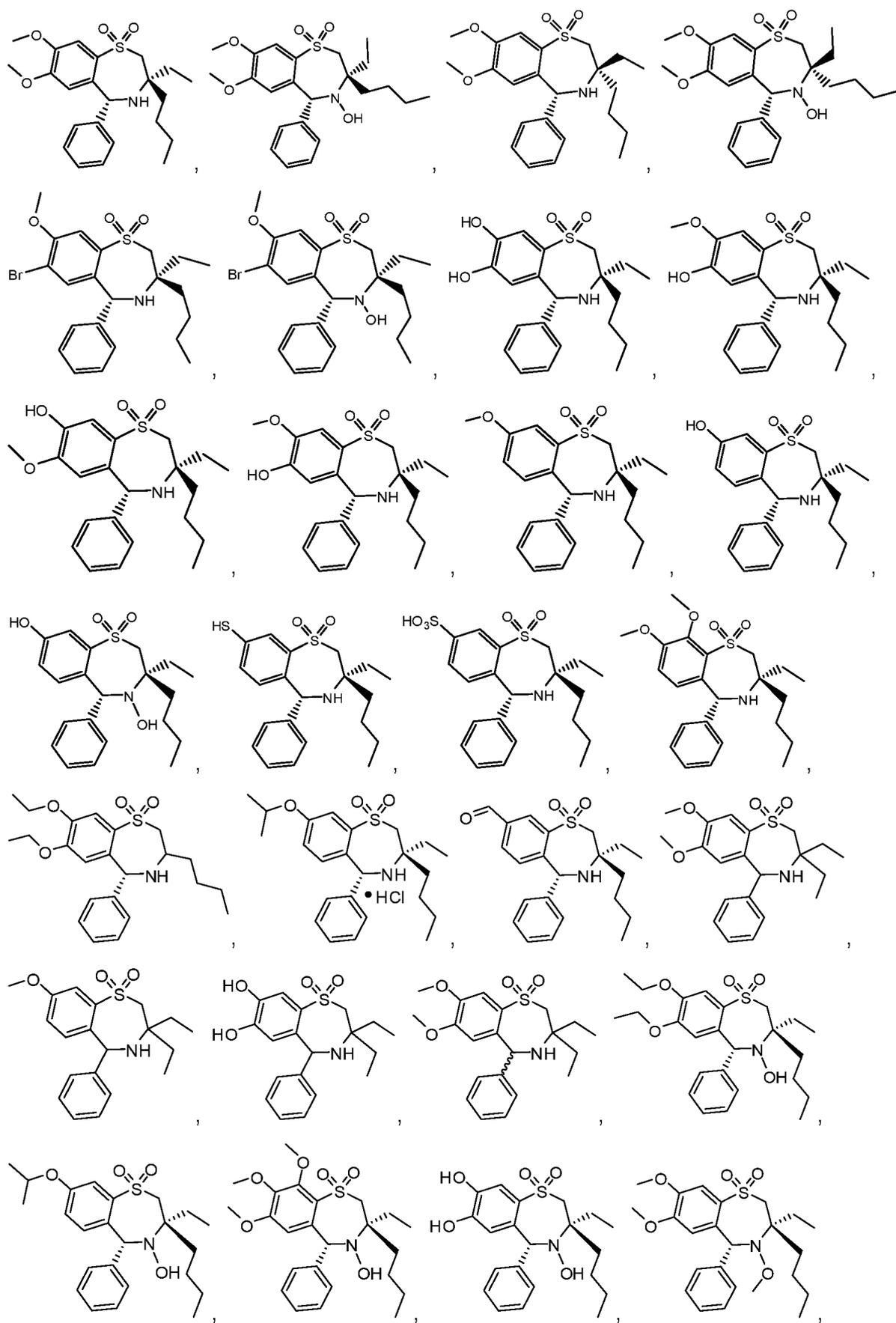
3,3-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-7-метокси-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

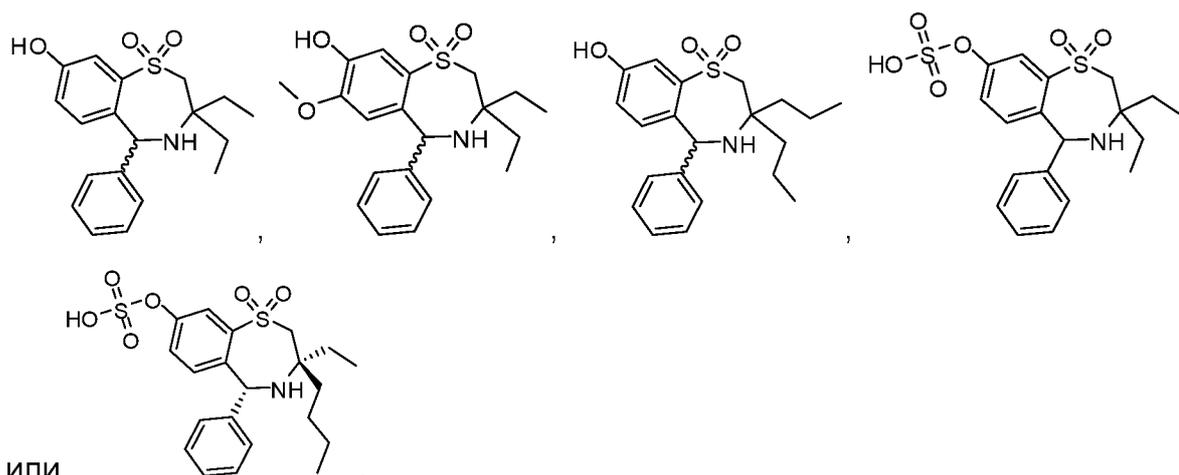
3,3-Дибутил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ол 1,1-диоксид;

(±)-*транс*-3-Бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин 8-ил гидросульфат; или

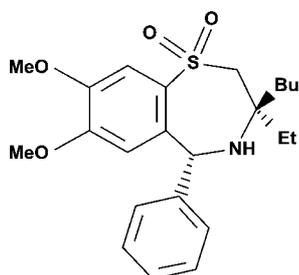
3,3-Диэтил-2,3,4,5-тетрагидро-1,1-диоксо-5-фенил-1,4-бензотиазепин-8-ил гидросульфат.

В некоторых вариантах соединение формулы I представляет собой

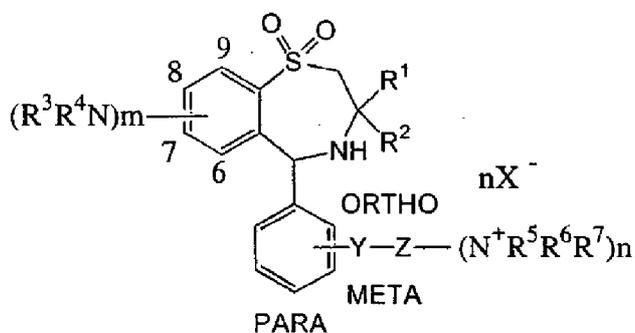




В некоторых вариантах соединение формулы I представляет собой

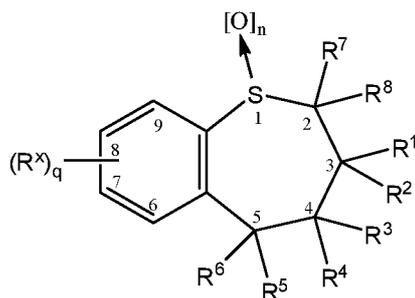


В некоторых вариантах соединение формулы I не является такой структурой как



где m представляет собой целое число 1 или 2 и каждый из R^3 и R^4 , которые могут быть разными, представляет собой алкильную группу с 1–5 атомами углерода.

В некоторых вариантах ASBTI, применяемый в описанных здесь способах, является соединением формулы II



Формула II

где:

q является целым числом 1–4;

n является целым числом 0–2;

R¹ и R² независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, алкиларила, арилалкила, алкокси, алкоксилкила, диалкиламина, алкилтио, (полиалкил)арила и циклоалкила,

где алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкиларил, арилалкил, алкокси, алкоксилкил, диалкиламин, алкилтио, (полиалкил)арил и циклоалкил необязательно содержат один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из OR⁹, NR⁹R¹⁰, N⁺R⁹R¹⁰R^wA⁻, SR⁹, S⁺R⁹R¹⁰A⁻, P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, CO₂R⁹, CN, галогена, оксогруппы и CONR⁹R¹⁰,

где алкил, алкенил, алкинил, алкиларил, алкокси, алкоксилкил, (полиалкил)арил и циклоалкил необязательно содержат один или более атомов углерода, которые заменены на O, NR⁹, N⁺R⁹R¹⁰A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁹A⁻, P⁺R⁹R¹⁰ A⁻ или фенилен,

где R⁹, R¹⁰ и R^w независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, арилалкила и алкиламмонийалкила; или

R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₁₀ циклоалкил;

R³ и R⁴ независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, ацилоксила, арила, гетероцикла, OR⁹, NR⁹R¹⁰, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹ и SO₃R⁹, где R⁹ и R¹⁰ описаны выше; или

R³ и R⁴ вместе представляют собой =O, =NOR¹¹, =S, =NNR¹¹R¹², =NR⁹ или =CR¹¹R¹²,

где R¹¹ и R¹² независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкенилалкила, алкиниладкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоалкоксилкила, циклоалкила, цианалкила, OR⁹, NR⁹R¹⁰, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, CO₂R⁹, CN, галогена, оксогруппы и CONR⁹R¹⁰, где R⁹ и R¹⁰ определены выше, при условии, что оба R³ и R⁴ не могут быть OH, NH₂ и SH, или

R¹¹ и R¹² вместе с атомами азота или углерода, к которым они присоединены, образуют цикл;

R^5 и R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из H, гетероцикла, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, OR^9 , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 и L_z-K_z ;

где z равен 1, 2 или 3; каждый L независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный аминоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; каждый K является фрагментом, который препятствует системной абсорбции;

где алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероцикл, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил могут содержать один или более заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, простого полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, галогена, оксо, R^{15} , OR^{13} , $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN , OM , SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)OM$, CR^{13} , $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$ и $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$,

где:

A^- представляет собой фармацевтически приемлемый анион и M представляет собой фармацевтически приемлемый катион, указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут дополнительно содержать один или более заместителей, которые выбирают из группы, состоящей из OR^7 , NR^7R^8 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , SO_3R^7 , CO_2R^7 , CN , оксо, $CONR^7R^8$, $N^+R^7R^8R^9A^-$, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, $P(O)R^7R^8$, $P^+R^7R^8R^9A^-$ и $P(O)(OR^7)OR^8$ и

где указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут необязательно содержать один или более атомов углерода, которые заменены на O, NR^7 , $N^+R^7R^8A^-$, S, SO, SO_2 , $S^+R^7A^-$, PR^7 , $P(O)R^7$, $P^+R^7R^8A^-$ или фенилен, и R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо

выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, арила, арилалкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, четвертичного гетероарилалкила и -G-T-V-W,

где алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, гетероцикл и полиалкил необязательно содержат один или более атомов углерода, которые заменены на O, NR⁹, N⁺R⁹R¹⁰A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁹A⁻, PR, P⁺R⁹R¹⁰A⁻, P(O)R⁹, фенилен, углевод, C₂-C₇ полиол, аминокислоту, пептид или полипептид, и

G, T и V каждый независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -N(H)-, замещенный или незамещенный алкил, -O-алкил, -N(H)-алкил, -C(O)N(H)-, -N(H)C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный алкенилалкил, алкинилалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный карбоксиалкил, замещенный или незамещенный карбоалкоксилкил или замещенный или незамещенный циклоалкил, и

W представляет собой четвертичный гетероцикл, четвертичный гетероарил, четвертичный гетероарилалкил, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻, OS(O)₂OM или S⁺R⁹R¹⁰A⁻, и

R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ необязательно содержат один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из сульфоалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, OR⁹, NR⁹R¹⁰, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, оксо, CO₂R⁹, CN, галогена, CONR⁹R¹⁰, SO₂OM, SO₂NR⁹R¹⁰, PO(OR¹⁶)OR¹⁷, P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻, S⁺R⁹R¹⁰A⁻ и C(O)OM,

где R¹⁶ и R¹⁷ независимо выбирают из заместителей, представляющих собой R⁹ и M; или

R¹⁴ и R¹⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл; и их выбирают из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, алкиламмонийалкила и арилалкила; и

R⁷ и R⁸ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и алкила; и один или более R^x независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, ацилоксила, арила, арилалкила, галогена, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, простого полиэфира,

четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, SO_3R^{13} , $S^+R^{13}R^{14}A^-$, $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN , OM , SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$, $C(O)OM$, COR^{13} , OR^{18} , $S(O)_n$ NR^{18} , $NR^{13}R^{18}$, $NR^{18}R^{14}$, $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, аминокислоты, пептида, полипептида и углевода,

где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, полиалкил, гетероцикл, ацилоксил, арилалкил, галогеналкил, простой полиэфир, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил могут дополнительно содержать заместители OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , оксогруппу, CO_2R^9 , CN , галоген, $CONR^9R^{10}$, SO_2OM , $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $S^+R^9R^{10}A^-$ или $C(O)M$, и

где R^{18} выбирают из группы, состоящей из ацила, арилалкоксихарбонила, арилалкила, гетероцикла, гетероарила, алкила,

причем ацил, арилалкоксихарбонил, арилалкил, гетероцикл, гетероарил, алкил, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил необязательно содержат один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , оксогруппы, CO_3R^9 , CN , галогена, $CONR^9R^{10}$, SO_3R^9 , SO_2OM , $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$ и $C(O)OM$,

где в группе R^x один или более атомов углерода необязательно заменены на O , NR^{13} , $N^+R^{13}R^{14}A^-$, S , SO , SO_2 , $S^+R^{13}A^-$, PR^{13} , $P(O)R^{13}$, $P^+R^{13}R^{14}A^-$, фенилен, аминокислоту, пептид, полипептид, углевод, простой полиэфир или полиалкил,

где в указанном полиалкиле, фенилене, аминокислоте, пептиде, полипептиде и углеводе один или более атомов углерода необязательно заменены на O , NR^9 , $R^9R^{10}A^-$, S , SO , SO_2 , $S^+R^9A^-$, PR^9 , $P^+R^9R^{10}A^-$ или $P(O)R^9$;

где четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил необязательно содержат одну или несколько групп, выбранных из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, простого полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, галогена, оксогруппы, OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN , OM , SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)OM$, COR^{13} , $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$ и $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$,

при условии, что оба R^5 , так и R^6 не могут быть водородом или SH ;

при условии, что когда R^5 или R^6 представляют собой фенил, то только один из R^1 или R^2 представляет собой H ;

при условии, что когда $q = 1$ и R^x является стирилом, анилидом или анилинкарбонилем, только один из R^5 или R^6 является алкилом; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

q является целым числом 1–4;

n равен 2;

R^1 и R^2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкокси, диалкиламино и алкилтио-групп,

где алкил, алкокси, диалкиламино и алкилтио группы необязательно содержат один или несколько заместителей, выбранных из группы, состоящей из OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , SO_2R^9 , CO_2R^9 , CN, галогена, оксо и $CONR^9R^{10}$;

каждый R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла и арилалкила;

R^3 и R^4 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, ацилоксила, OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 и SO_2R^9 , где R^9 и R^{10} определены выше;

R^{11} и R^{12} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкенилалкила, алкинилалкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоалкоксилкила, циклоалкила, цианалкила, OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , CO_2R^9 , CN, галогена, оксогруппы и $CONR^9R^{10}$, где R^9 и R^{10} определены выше, при условии, что оба R^3 и R^4 не могут быть OH, NH_2 и SH, или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота или углерода, к которому они присоединены, образуют цикл;

R^5 и R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, арила, циклоалкила, гетероцикла и $-L_z-K_z$;

где z равен 1 или 2; каждый L независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; каждый K является фрагментом, который препятствует системной абсорбции;

где алкил, арил, циклоалкил и гетероцикл могут быть иметь один или более заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из алкила, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила,

четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, галогена, оксогруппы, OR^{13} , $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , SO_2R^{13} , $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN , OM и CR^{13} ,

где:

A^- представляет собой фармацевтически приемлемый анион и M представляет собой фармацевтически приемлемый катион;

R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, арила, арилалкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила и четвертичного гетероалкила, где R^{13} , R^{14} и R^{15} необязательно замещены одной или более группами, выбранными из четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , оксо, CO_2R^9 , CN , галогена и $CONR^9R^{10}$; или

R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл; и

выбирают из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, алкиламмонийалкила и арилалкил; и

R^7 и R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и алкил; и один или более R^x независимо выбирают из группы, состоящей из H , алкила, ацилоксила, арила, арилалкил, галогена, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$ и COR^{13} ;

при условии, что оба R^5 и R^6 не могут быть водородом;

при условии, что когда R^5 или R^6 представляют собой фенил, только один из R^1 или R^2 является H ;

при условии, что когда $q=1$ и R^x представляет собой стирил, анилидо или анилинокарбонил, только один из R^5 или R^6 является алкил; или фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

q равен 1;

n равен 2;

R^x представляет собой $N(CH_3)_2$;

R^7 и R^8 независимо представляют собой H ;

R^1 и R^2 представляют собой алкил;

R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой OH;

R^5 представляет собой H и R^6 выбирают из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, OR^9 , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , и $-L_z-K_z$;

где z равен 1, 2 или 3; каждый L независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный аминоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; каждый K представляет собой фрагмент, который препятствует системной абсорбции;

где алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероцикл, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил могут содержать один или более заместителей независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, простого полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, галогена, оксогруппы, R^{15} , OR^{13} , $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM, SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)OM$, CR^{13} , $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$ и $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$,

где:

A^- представляет собой фармацевтически приемлемый анион и M представляет собой фармацевтически приемлемый катион, указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут кроме того содержать один или более заместителей, которые выбирают из группы, состоящей из OR^7 , NR^7R^8 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , SO_3R^7 , CO_2R^7 , CN, оксогруппы, $CONR^7R^8$, $N^+R^7R^8R^9A^-$, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, $P(O)R^7R^8$, $P^+R^7R^8R^9A^-$ и $P(O)(OR^7)OR^8$ и

где указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут необязательно содержать один

или более атомов углерода, которые заменены на O, NR⁷, N⁺R⁷R⁸A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁷A⁻, PR⁷, P(O)R⁷, P⁺R⁷R⁸A⁻ или фенилен, и R¹³, R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, арила, арилалкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, четвертичного гетероарилалкила и -G-T-V-W,

где алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, гетероцикл и полиалкил необязательно содержат один или более атомов углерода, которые заменены на O, NR⁹, N⁺R⁹R¹⁰A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁹A⁻, PR, P⁺R⁹R¹⁰A⁻, P(O)R⁹, фенилен, углевод, C₂–C₇ полиол, аминокислоту, пептид или полипептид, и

G, T и V каждый независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -N(H)-, замещенный или незамещенный алкил, -O-алкил, -N(H)-алкил, -C(O)N(H)-, -N(H)C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный алкенилалкил, алкинилалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный карбоксиалкил, замещенный или незамещенный карбоалкоксилкил, или замещенный или незамещенный циклоалкил, и

W представляет собой четвертичный гетероцикл, четвертичный гетероарил, четвертичный гетероарилалкил, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻, OS(O)₂OM или S⁺R⁹R¹⁰A⁻, и

R⁹ и R¹⁰ независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, арилалкила и алкиламмонийалкила;

R¹¹ и R¹² аге независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкенилалкила, алкинилалкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоалкоксилкила, циклоалкила, цианалкил, OR⁹, NR⁹R¹⁰, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, CO₂R⁹, CN, галогена, оксогруппы и CONR⁹R¹⁰, где R⁹ и R¹⁰ определены выше, при условии, что оба R³ и R⁴ не могут быть OH, NH₂ и SH, или

R¹¹ и R¹² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл;

R^{13} , R^{14} и R^{15} необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из сульфоалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , оксо, CO_2R^9 , CN, галогена, $CONR^9R^{10}$, SO_2OM , $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$, $S^+R^9R^{10}A^-$ и $C(O)OM$,

где R^{16} и R^{17} независимо выбраны из заместителей, представляющих собой R^9 и M ; или

R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл; и выбраны из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, алкиламмонийалкила и арилалкила;

или фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

q равен 1;

n равен 2;

R^x представляет собой $N(CH_3)_2$;

R^7 и R^8 независимо представляют собой H;

R^1 и R^2 независимо представляют собой C_1 – C_4 алкил;

R^3 представляет собой H и R^4 представляет собой OH;

R^5 представляет собой H и R^6 представляет собой арил, связанный с одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, простого полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, галогена, оксогруппы, R^{15} , OR^{13} , $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM, SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)OM$, CR^{13} , $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$ и $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$,

где A^- представляет собой фармацевтически приемлемый анион и M представляет собой фармацевтически приемлемый катион; кроме того указанные алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут содержать один или более заместителей, которые выбирают из группы, состоящей из OR^7 , NR^7R^8 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , SO_3R^7 , CO_2R^7 , CN, оксо, $CONR^7R^8$, $N^+R^7R^8R^9A^-$, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила,

четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, $P(O)R^7R^8$, $P^+R^7R^8R^9A^-$ и $P(O)(OR^7)OR^8$ и

где указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут необязательно содержать один или более атомов углерода, замещенных O, NR^7 , $N^+R^7R^8A^-$, S, SO, SO_2 , $S^+R^7A^-$, PR^7 , $P(O)R^7$, $P^+R^7R^8A^-$ или фенилен, и R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, арила, арилалкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, четвертичного гетероарилалкила и G-T-V-W,

где алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, гетероцикл и полиалкил необязательно содержат один или более атомов углерода, связанных с O, NR^9 , $N^+R^9R^{10}A^-$, S, SO, SO_2 , $S^+R^9A^-$, PR, $P^+R^9R^{10}A^-$, $P(O)R^9$, фенилен, углевод, C_2-C_7 полиол, аминокислоту, пептид или полипептид, и

G, T и V каждый независимо представляет собой связь, -O-, -S-, -N(H)-, замещенный или незамещенный алкил, -O-алкил, -N(H)-алкил, -C(O)N(H)-, -N(H)C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный арилалкил, замещенный или незамещенный алкенилалкил, алкинилалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный карбоксиалкил, замещенный или незамещенный карбоалкоксилкил или замещенный или незамещенный циклоалкил

W представляет собой четвертичный гетероцикл, четвертичный гетероарил, четвертичный гетероарилалкил, $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$, $OS(O)_2OM$ или $S^+R^9R^{10}A^-$, и

R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, арилалкила и алкиламмонийалкила;

R^{11} и R^{12} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкил, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкенилалкила, алкинилалкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоалкоксилкила, циклоалкила, цианалкила, OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , CO_2R^9 , CN, галогена, оксо и $CONR^9R^{10}$,

где R^9 и R^{10} определены выше при условии, что оба R^3 и R^4 не могут быть OH, NH_2 и SH, или

R^{11} и R^{12} вместе с атомом азота или углерода, к которому они присоединены, образуют цикл;

R^{13} , R^{14} и R^{15} необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из сульфоалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , оксо, CO_2R^9 , CN, галогена, $CONR^9R^{10}$, SO_2OM , $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$, $S^+R^9R^{10}A^-$ и $C(O)OM$,

где R^{16} и R^{17} независимо выбирают из заместителей, содержащих R^9 и M; или R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют цикл; и выбирают из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкил, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, алкиламмонийалкил и арилалкила;

или фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В некоторых вариантах соединение формулы II представляет соединение, в котором

R^5 и R^6 независимо выбирают из группы, состоящей из H, арила, гетероцикла, четвертичного гетероцикла и четвертичного гетероарила,

где арил, гетероарил, четвертичный гетероцикл и четвертичный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, простого полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, галогена, оксогруппы, OR^{13} , $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM, SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)OM$, COR^{13} , $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$, $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ и $-L_z-K_z$.

В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

R^5 или R^6 представляет собой $-Ar-(R^y)_t$

t равен целому числу из 0–5;

Ar выбирают из группы, состоящей из фенила, тиофенила, пиридила, пиперазинила, пиперонила, пирролила, нафтила, фуранила, атраценила, хинолинила, изохинолила, хиноксалинила, имидазолила, пиразолила, оксазолила, изокспзолила, пиримидинила, тиазолила, триазолила,

изотиазолила, индолила, бензоимидазолила, бензоксазолила, бензотиазолила и бензоизотиазолила; и

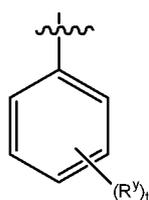
один или более R^y независимо выбирают из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, простого полиэфира, арила, галогеналкила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, галогена, оксогруппы, OR^{13} , $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN , OM , SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)OM$, COR^{13} , $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$, $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ и $-L_z-K_z$;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут дополнительно содержать один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN , оксо, $CONR^7R^8$, $N^+R^7R^8R^9A^-$, алкила, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, $P(O)R^7R^8$, $P^+R^7R^8A^-$ и $P(O)(OR^7)OR^8$ и/или фенилена;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, полиалкил, простой полиэфир, арил, галогеналкил, циклоалкил и гетероцикл могут необязательно содержать один или более атомов углерода, связанных с O , NR^7 , $N^+R^7R^8A^-$, S , SO , SO_2 , $S^+R^7A^-$, PR^7 , $P(O)R^7$, $P^+R^7R^8A^-$ или фенилен.

В некоторых вариантах в соединении формулы II представляет собой соединение, в котором

R^5 или R^6 представляет собой



В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором n равен 1 или 2. В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором R^1 и R^2 независимо представляют собой H или C_{1-7} алкил. В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором каждый C_{1-7} алкил независимо представляет собой этил, *n*-пропил, *n*-бутил или изобутил. В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором R^3 и R^4 независимо представляют собой H или OR^9 . В некоторых

вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором R^9 представляет собой H.

В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором один или более R^x находятся в положении 7, 8 или 9 бензольного кольца формулы II. В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором R^x находится в положении 7 бензольного кольца формулы II. В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором один или более R^x независимо выбирают из R^{13} и $NR^{13}R^{14}$.

В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой соединение, в котором

q равен 1 или 2;

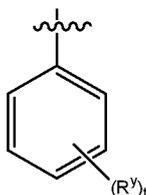
n равен 2;

R^1 и R^2 каждый представляет собой алкил;

R^3 представляет собой гидроксигруппу;

R^4 и R^6 представляют собой водород;

R^5 имеет формулу



где

t представляет собой целое число 0–5;

один или более R^y представляет собой OR^{13} или $OR^{13}R^{14}$;

R^{13} и R^{14} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, полиалкила, арила, арилалкила, циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила и четвертичного гетероарилалкила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, арилалкил, гетероцикл и полиалкил необязательно содержат один или более атомов углерода, связанных с O, NR^9 , $N^+R^9R^{10}A^-$, S, SO, SO₂, $S^+R^9A^-$, PR^9 , $P^+R^9R^{10}A^-$, $P(O)R^9$, фениленом, углеводом, аминокислотой, пептидом или полипептидом;

R^{13} и R^{14} необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранных из группы, состоящей из сульфоалкила, четвертичного гетероцикла, четвертичного гетероарила, OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 ,

$S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , оксогруппы, CO_2R^9 , CN, галогена, $CONR^9R^{10}$, SO_2OM , $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$, $S^+R^9R^{10}A^-$ или $C(O)OM$,

где А является фармацевтически приемлемым анионом и М является фармацевтически приемлемым катионом,

R^9 и R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из Н, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, ацила, гетероцикла, аммонийалкила, арилалкила и алкиламмонийалкила;

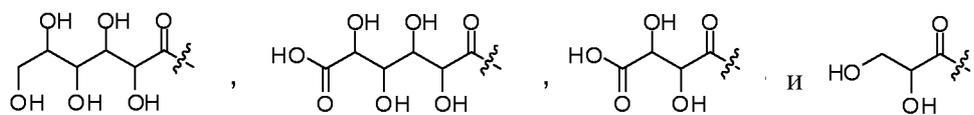
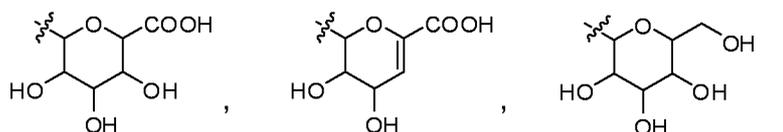
R^{11} и R^{12} независимо выбирают из группы, состоящей из Н, алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, алкенилалкила, алкинилалкила, гетероцикла, карбоксиалкила, карбоалкоксилкила, циклоалкила, цианалкила, OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , CO_2R^9 , CN, галогена, оксогруппы и $CONR^9R^{10}$, где R^9 и R^{10} определены выше при условии, что оба R^3 и R^4 не могут быть OH, NH_2 , и SH; или

R^{11} и R^{12} вместе с атомами азота или углерода, к которым они присоединены, образуют цикл, и

R^{16} и R^{17} независимо выбирают из заместителей R^9 и М;

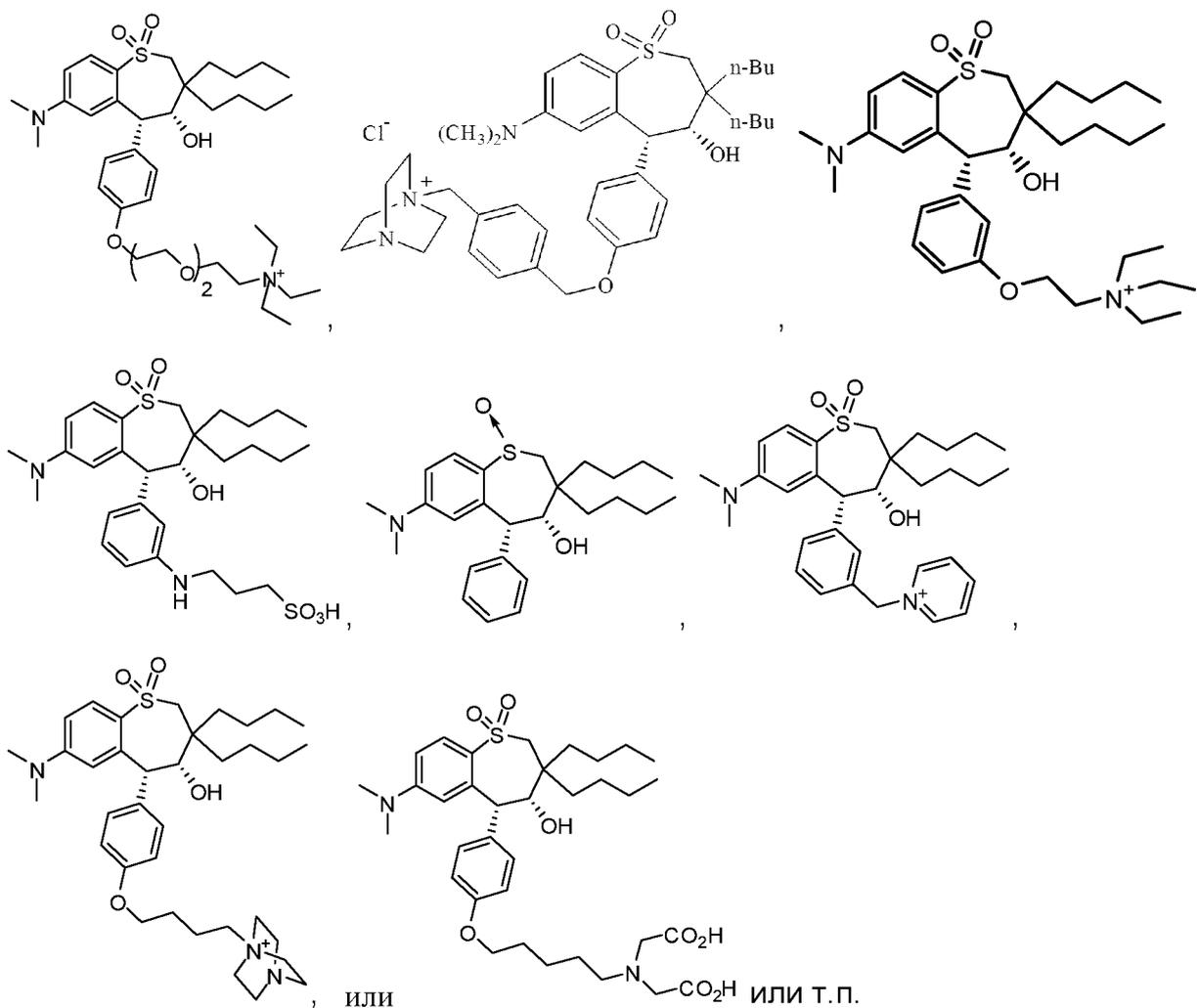
R^7 и R^8 представляют собой водород; и

один или более R^x независимо выбирают из группы, состоящей из алкокси, алкиламино и диалкиламино групп и $-W-R^{31}$, где W представляет собой О или NH и R^{31} выбирают из

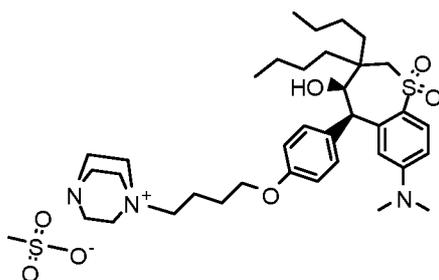


или их фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой



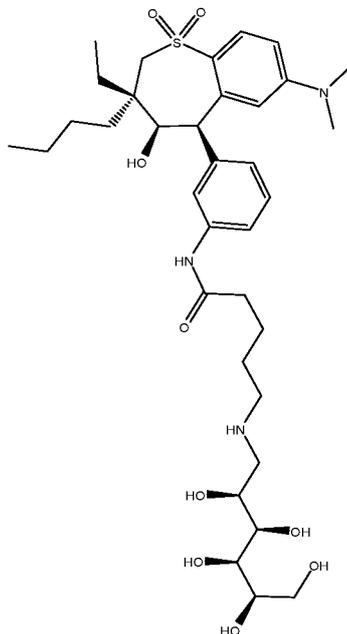
В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой



В некоторых вариантах ASBTI, применяемые в предложенных здесь способах, являются несистемными аналогами Соединения 100С. Некоторые предложенные соединения, являются модифицированными аналогами Соединения 100С или включают заряженную группу. В некоторых вариантах аналоги соединения 100С модифицированы или содержат заряженную группу, которая представляет собой аммоний (например, циклический или ациклический аммоний). В некоторых вариантах аммонийная группа не является

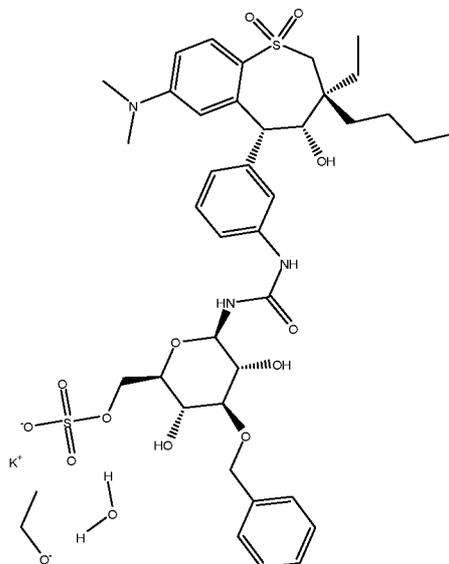
непротонированной аммонийной группой, которая содержит четвертичный атом азота.

В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой



В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой 1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-бутил-7-(диметиламино)-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксо-1-бензотиепин-5-ил]фенил]амино]-5-оксопентил]амино]-1-дезоксид-Д-глюцитол или SA HMR1741 (a.k.a. BARI-1741).

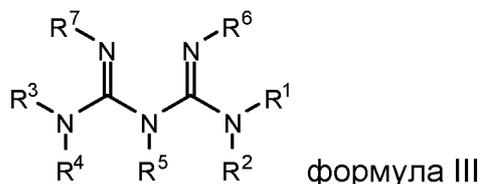
В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой



В некоторых вариантах соединение формулы II представляет собой ((2R,3R,4S,5R,6R)-4-бензилокси-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-бутил-7-диметиламино-3-этил-4-гидрокси-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]тиепин-5-ил)-фенил]-

уреидо}-3,5-дигидрокси-тетрагидро-пиран-2-илметил)сульфат калия этанолат, гидрат или SAR548304B (a.k.a. SAR-548304).

В некоторых вариантах ASBTI, применяемый в описанных здесь способах, представляет собой соединение формулы III:



где:

каждый R^1 , R^2 независимо представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкил-гетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-гетероциклоалкил, или $-L-K$; или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членное кольцо, которое необязательно замещено R^8 ;

каждый R^3 , R^4 независимо представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкил-гетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-гетероциклоалкил, или $-L-K$;

R^5 представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный

или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-гетероциклоалкил,

каждый R^6 , R^7 независимо представляет собой H, гидроксильную группу, алкил, алкокси, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкил-гетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил или $-L-K$; или R^6 и R^7 вместе образуют связь;

каждый X независимо представляет собой NH, S или O;

каждый Y независимо представляет собой NH, S или O;

R^8 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкил-циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкил-гетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил или $-L-K$;

L представляет собой A_n , где

каждый A независимо представляет собой NR^1 , $S(O)_m$, O, $C(=X)Y$, $Y(C=X)$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; где каждый m независимо равен 0–2;

n равен 0–7;

K представляет собой фрагмент, который препятствует системной абсорбции;

при условии, что по меньшей мере один из R¹, R², R³ или R⁴ представляет собой -L-K;

или их приемлемое пролекарство.

В некоторых вариантах соединения формулы III R¹ и R³ представляет собой -L-K. В некоторых вариантах R¹, R² и R³ представляют собой -L-K.

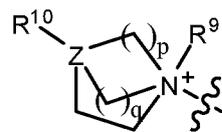
В некоторых вариантах по меньшей мере один из R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ представляет собой H. В некоторых вариантах R⁵, R⁶, R⁷ представляют собой H и R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой алкил, арил, алкиларил или гетероалкил. В некоторых вариантах R¹ и R² представляют собой H. В некоторых вариантах R¹, R², R⁵, R⁶ и R⁷ представляют собой H. В некоторых вариантах R⁶ и R⁷ вместе образуют связь. В некоторых вариантах R⁵, R⁶ и R⁷ представляют собой H, алкил или O-алкил.

В некоторых вариантах R¹ и R³ представляют собой -L-K. В некоторых вариантах R¹, R² и R³ представляют собой -L-K. В некоторых вариантах R³ и R⁴ представляют собой -L-K. В некоторых вариантах R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3–8-членное кольцо и кольцо замещено группой -L-K. В некоторых вариантах R¹ или R² или R³ или R⁴ представляют собой арил, необязательно замещенный группой -L-K. В некоторых вариантах R¹ или R² или R³ или R⁴ представляют собой алкил, необязательно замещенный группой -L-K. В некоторых вариантах R¹ или R² или R³ или R⁴ представляют собой алкиларил, необязательно замещенный группой -L-K. В некоторых вариантах R¹ или R² или R³ или R⁴ представляют собой гетероалкил, необязательно замещенный группой -L-K.

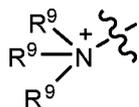
В некоторых вариантах L представляет собой C₁–C₇ алкил. В некоторых вариантах L представляет собой гетероалкил. В некоторых вариантах L представляет собой C₁–C₇ алкиларил. В некоторых вариантах L представляет собой C₁–C₇ алкиларил-C₁–C₇ алкил.

В некоторых вариантах, K представляет собой апротонную заряженную группу. В некоторых вариантах каждый K представляет собой аммоний. В некоторых вариантах каждый K представляет собой циклический непротонированный аммоний. В некоторых вариантах каждый K представляет собой ациклический непротонированный аммоний.

В некоторых вариантах каждый К представляет собой циклический непротонированный аммоний структуры:



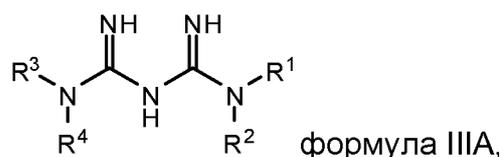
В некоторых вариантах К представляет собой ациклический непротонированный аммоний структуры:



где p , q , R^9 , R^{10} и Z определены выше. В некоторых вариантах p равен 1. В других вариантах p равен 2. В следующих вариантах p равен 3. В некоторых вариантах q равен 0. В других вариантах q равен 1. В некоторых других вариантах q равен 2.

Эти соединения также содержат 1, 2, 3 или 4 анионных противоиона, которые выбирают из Cl^- , Br^- , I^- , $R^{11}SO_3^-$, $(SO_3R^{11}SO_3^-)$, $R^{11}CO_2^-$, $(CO_2R^{11}CO_2^-)$, $(R^{11})_2(P=O)O^-$ или $(R^{11})(P=O)O_2^{2-}$, где R^{11} определен выше. В некоторых вариантах противоион представляет собой Cl^- , Br^- , I^- , $CH_2CO_2^-$, $CH_3SO_3^-$ или $C_6H_5SO_3^-$ или $CO_2^-(CH_2)_2CO_2^-$. В некоторых вариантах соединение формулы III содержит одну группу К и один противоион. В других вариантах соединение формулы III содержит одну группу К, и две молекулы соединения формулы III имеют один противоион. В еще одних вариантах соединение формулы III содержит две группы К и два противоиона. В других вариантах соединение формулы III содержит одну группу К, включающую два аммония, и два противоиона.

Также здесь описаны соединения формулы IIIA:



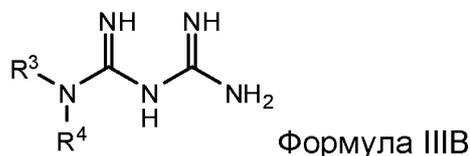
где:

каждый R^1 , R^2 независимо представляет собой H, замещенный или незамещенный алкил или -L-K; или R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3–8-членное кольцо, необязательно замещенное R^8 ; и R^3 , R^4 , R^8 , L и K определены выше.

В некоторых вариантах соединений формулы IIIA L представляет собой A_n , где каждый A представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный гетероалкил и n равен 0–7. В некоторых

отдельных вариантах соединения формулы IIIA R¹ представляет собой H. В некоторых вариантах формулы IIIA R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3–8-членный цикл, который необязательно содержит заместитель -L-K.

Также здесь описаны соединения формулы IIIB:

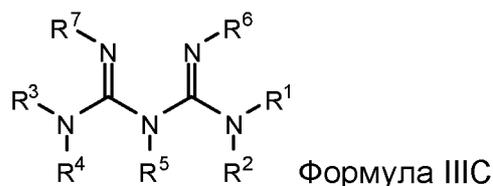


где:

каждый R³, R⁴ независимо представляют собой H, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкил-арил или -L-K; и R¹, R², L и K определены выше.

В некоторых вариантах формулы IIIB R³ представляет собой H. В некоторых вариантах каждый из R³ и R⁴ представляет собой -L-K. В некоторых вариантах R³ представляет собой H и R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, содержащий одну или две группы -L-K.

В некоторых вариантах ASBTI, применяемые в описанных здесь способах, представляют собой соединения формулы IIIC



где:

каждый R¹, R² независимо представляет собой H, гидроксильную, алкильную, алкоксильную, -C(=X)YR⁸, -YC(=X)R⁸, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил или -L-K; или R¹ и R² вместе с атомом

азота, к которому они присоединены, образуют 3–8-членный цикл, который необязательно содержит заместитель R^8 ;

каждый из R^3 , R^4 независимо представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил или $-L-K$;

R^5 представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил,

каждый их R^6 , R^7 независимо представляет собой H, гидрокси, алкил, алкокси, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилгетероарил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил или $-L-K$; или R^6 и R^7 вместе образуют связь;

каждый X независимо представляет собой NH, S или O;

каждый Y независимо представляет собой NH, S или O;

R^8 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный алкиларил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный алкилциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный

алкил-гетероарил, замещенный или незамещенный гетеоциклоалкил, замещенный или незамещенный алкилгетероциклоалкил или -L-K;

L представляет собой A_n , где

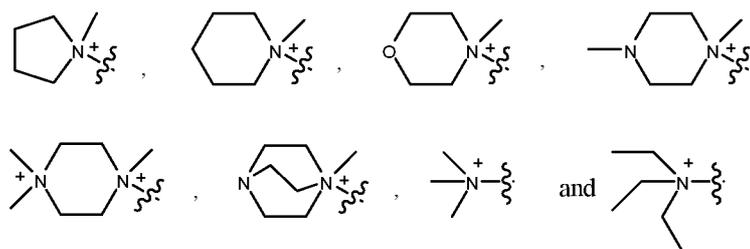
каждый A независимо представляет собой NR^1 , $S(O)_m$, O, $C(=X)Y$, $Y(C=X)$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный циклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкил; где каждый m независимо равен 0–2;

n равен 0–7;

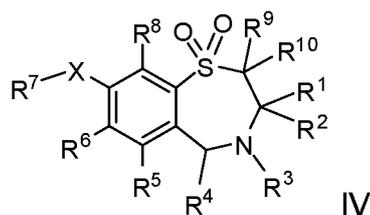
K представляет собой фрагмент, который препятствует системной абсорбции;

или терапевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах формул I, II или III K выбирают из следующих структур



В некоторых вариантах ASBTI, применяемые в описанных здесь способах, представляет собой соединение формулы IV:



где

R^1 представляет собой прямоцепочечную C_{1-6} алкильную группу;

R^2 представляет собой прямоцепочечную C_{1-6} алкильную группу;

R^3 представляет собой водород или группу OR^{11} , в которой R^{11} представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкилкарбонил;

R^4 представляет собой пиридил или необязательно замещенный фенил;

R^5 , R^6 и R^8 являются одинаковыми или разными и каждый выбирают из:

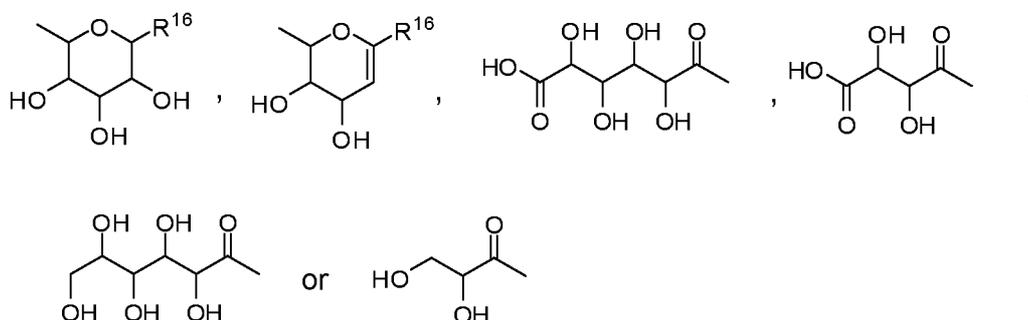
водорода, галогена, цианогруппы, R^{15} -ацетилада, OR^{15} , необязательно замещенного C_{1-6} алкила, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ и $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$, где

p равен целому числу 1–4,

n равен целому числу 0–3 и

R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного C^{1-6} алкила;

R^7 представляет собой группу формулы



где гидроксильные группы могут быть замещены ацетилом, бензилом или (C_1-C_6) -алкилом- R^{17} ,

где алкил может быть замещен одной или более гидроксильными группами;

R^{16} представляет собой $-COOH$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O$ -ацетил, $-COOMe$ или $-COOEt$;

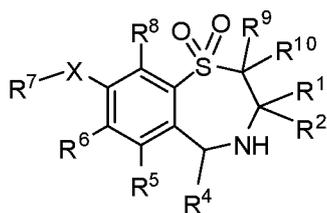
R^{17} представляет собой H , $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$ или $COOR^{18}$;

R^{18} представляет собой (C_1-C_4) -алкил или $-NH-(C_1-C_4)$ -алкил;

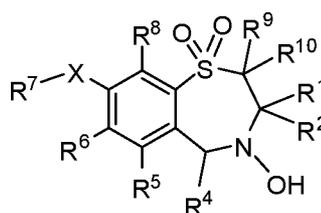
X представляет собой $-NH$ или $-O-$; и

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными и каждый представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; и их соли.

В некоторых вариантах соединение формулы IV имеет структуру формулы IVA или формулы IVB:



Формула IVA

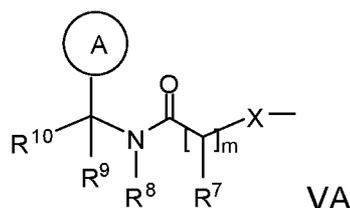


Формула IVB

R^z выбирают из галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, карбоксила, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоида, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алканоилоксила, $N-(C_{1-6}$ алкил)аминогруппы, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂аминогруппы, C_{1-6} алканоиламиногруппы, $N-(C_{1-6}$ алкил)карбамоила, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂карбамоила, C_{1-6} алкил $S(O)_a$, где a равен 0–2, C_{1-6} алкоксикарбонила, $N-(C_{1-6}$ -алкил)сульфамоида и $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂сульфамоида;

n равен 0–5;

один из R^4 и R^5 представляет собой группу формулы (VA):



R^3 и R^6 и другой из R^4 и R^5 независимо выбирают из водорода, галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, амина, карбоксила, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоида, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алканоилоксила, $N-(C_{1-6}$ алкил)аминогруппы, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂аминогруппы, C_{1-6} алканоиламиногруппы, $N-(C_{1-6}$ алкил)карбамоила, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂карбамоила, C_{1-6} алкил $S(O)_a$, где a равен 0–2, C_{1-6} алкоксикарбонила, $N-(C_{1-6}$ -алкил)сульфамоида и $N,N-(C_{1-6}$ алкил)₂сульфамоида,

где R^3 и R^6 и другой из R^4 и R^5 может быть необязательно замещен по углероду одной или более группами R^{17} ;

X представляет собой $-O-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)_b-$ или $-CH(R^a)-$;

где R^a представляет собой водород или C_{1-6} алкил и b равен 0–2;

цикл A представляет собой арил или гетероарил;

где цикл A представляет собой необязательно замещенный по углероду одной или более группами, выбранными из R^{18} ;

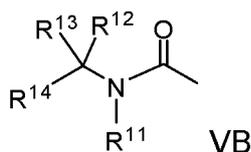
R^7 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, карбоциклил или гетероциклил;

где R^7 представляет собой необязательно замещенный по углероду одним или более заместителями, выбранными из R^{19} ; и где, если указанный гетероцикл содержит $-NH-$ группу, атом азота может быть необязательно связан с группой, выбранной из R^{20} ;

R^8 представляет собой водород or C_{1-6} алкил;

R^9 представляет собой водород or C_{1-6} алкил;

R^{10} представляет собой водород, галоген, нитрогруппу, цианогруппу, гидроксигруппу, амин, карбамоил, меркаптогруппу, сульфамойл, гидроксиминокарбонил, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкинил, C_{1-10} алкокси, C_{1-10} алканоил, C_{1-10} алканоилоксил, $N-(C_{1-10}$ алкил)аминогруппу, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂аминогруппу, $N,N,N-(C_{1-10}$ алкил)₃аммоний, C_{1-10} алканоиламиногруппу, $N-(C_{1-10}$ алкил)карбамоил, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂карбамоил, C_{1-10} алкил $S(O)_a$, где a равен 0–2, $N-(C_{1-10}$ алкил)сульфамойл, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂сульфамойл, $N-(C_{1-10}$ алкил)сульфамойламиногруппу, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂сульфамойламиногруппу, C_{1-10} алкоксикарбониламиногруппу, карбоциклил, карбоциклил C_{1-10} алкил, гетероциклил, гетероциклил C_{1-10} алкил, карбоциклил- $(C_{1-10}$ алкилен)_p- R^{21} - $(C_{1-10}$ алкилен)_q- или гетероциклил- $(C_{1-10}$ алкилен)_r- R^{22} - $(C_{1-10}$ алкилен)_s-; где R^{10} необязательно замещен по углероду одной или более группами, выбранными из R^{23} ; и где, если указанный гетероциклил содержит -NH-группу, то атом азота может необязательно иметь заместитель, выбранный из R^{24} ; или R^{10} является группой формулы (VB):



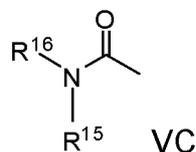
где:

R^{11} представляет собой водород или C_{1-6} -алкил;

R^{12} и R^{13} независимо выбирают из водорода, галогена, карбамоила, сульфамойла, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкинила, C_{1-10} алканоила, $N-(C_{1-10}$ алкил)карбамоила, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂карбамоила, C_{1-10} алкил $S(O)_a$, где a равен 0–2, $N-(C_{1-10}$ алкил)сульфамойла, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂сульфамойла, $N-(C_{1-10}$ алкил)сульфамойламина, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂сульфамойламина, карбоциклила или гетероциклила; где R^{12} и R^{13} независимо могут необязательно содержать один или более заместителей при атоме углерода, выбранных из R^{25} ; и где, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, азот может необязательно содержать заместитель, выбранный из R^{26} ;

R^{14} выбирают из водорода, галогена, карбамоила, сульфамойла, гидроксиминокарбонила, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{1-10} алканоила, $N-(C_{1-10}$ алкил)карбамоила, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂карбамоила, C_{1-10} алкил $S(O)_a$, где a равен 0–2, $N-(C_{1-10}$ алкил)сульфамойла, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂сульфамойла, $N-(C_{1-10}$ алкил)сульфамойламина, $N,N-(C_{1-10}$ алкил)₂сульфамойламина, карбоциклила, карбоциклил C_{1-10} алкила, гетероциклила, гетероциклил C_{1-10} алкила, карбоциклил- $(C_{1-10}$ алкилен)_p- R^{27} - $(C_{1-10}$

алкилен)_q- или гетероциклил-(C₁₋₁₀ алкилен)_r-R²⁸-(C₁₋₁₀ алкилен)_s-; где R¹⁴ может необязательно содержать один или более заместителей при атоме углерода, выбранных из R²⁹; и где, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, атом азота может необязательно содержать заместитель, выбранный из R³⁰; или R¹⁴ представляет собой группу формулы (VC):



R¹⁵ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; и R¹⁶ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; где R¹⁶ может необязательно содержать один или более заместителей при атоме углерода, выбранных из R³¹;

или R¹⁵ и R¹⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; где указанный гетероциклил может необязательно содержать один или более заместителей R³⁷ при атоме углерода; и где, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, атом азота может быть необязательно связан с группой R³⁸;

m равен 1–3; где R⁷ могут быть одинаковыми или разными;

R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ и R³⁷ независимо выбирают из галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, карбамоила, меркаптогруппы, сульфоамила, гидроксиминокарбонила, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₁₋₁₀ алкокси, C₁₋₁₀ алканоила, C₁₋₁₀ алканоилоксила, N-(C₁₋₁₀ алкил)аминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂аминогруппы, N,N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₃ аммония, C₁₋₁₀ алканоиламиногруппы, N-(C₁₋₁₀ алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂карбамоила, C₁₋₁₀ алкилS(O)_a, где a равен 0–2, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоамила, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂сульфоамила, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоамиламиногруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂сульфоамиламиногруппы, C₁₋₁₀ алкоксикарбониламиногруппы, карбоциклила, карбоциклилC₁₋₁₀ алкила, гетероциклила, гетероциклилC₁₋₁₀ алкила, карбоциклил-(C₁₋₁₀ алкилен)_p-R³²-(C₁₋₁₀ алкилен)_q- или гетероциклил-(C₁₋₁₀ алкилен)_r-R³³-(C₁₋₁₀ алкилена)_s-; где R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ и R³⁷ могут независимо содержать один или более заместителей при атоме углерода R³⁴; и где, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, атом азота может быть необязательно связан с группой, выбранной из R³⁵;

R^{21} , R^{22} , R^{27} , R^{28} , R^{32} или R^{33} независимо выбирают из $-O-$, $-NR^{36}-$, $-S(O)_x-$, $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$, $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$, $-OC(O)N=C-$, $-NR^{36}C(O)-$ или $-C(O)NR^{36}-$; где R^{36} выбирают из водорода или C_{1-6} алкила, и x равен 0–2;

p , q , r и s независимо выбирают из 0–2;

R^{34} выбирают из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, карбамоила, уреидогруппы, аминогруппы, нитрогруппы, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоида, трифторметила, трифторметоксила, метила, этила, метоксила, этоксила, винила, аллила, этинила, формила, ацетила, формамидогруппы, ацетиламиногруппы, ацетоксила, метиламиногруппы, диметиламиногруппы, N -метилкарбамоила, N,N -диметилкарбамоила, метилтиогруппы, метилсульфинила, мезила, N -метилсульфамоида, N,N -диметилсульфамоида, N -метилсульфамоидаминогруппы и N,N -диметилсульфамоидаминогруппы;

R^{20} , R^{24} , R^{26} , R^{30} , R^{35} и R^{38} независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, карбамоила, $N-(C_{1-6}$ алкил)карбамоила, $N,N-(C_{1-6}$ алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила; и

где «гетероарил» представляет собой полностью ненасыщенный цикл или бицикл из 3–12 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбирают из азота, серы или кислорода, причем гетероарил, если не указано иное, может быть связан атомом углерода или азота;

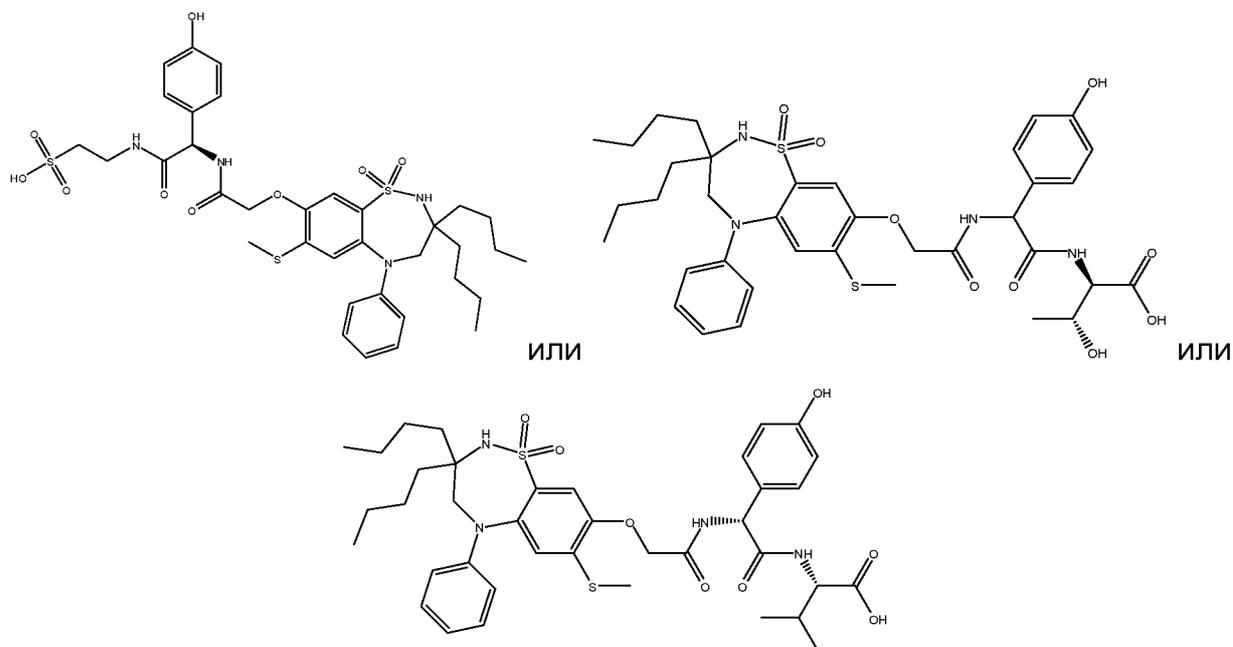
где «гетероциклил» является насыщенным, частично насыщенным или ненасыщенным, моно- или бициклическим соединением, содержащим 3–12 атомов, в котором по меньшей мере один атом выбирают из азота, серы или кислорода, причем гетероциклил, если не указано иное, может быть связан с атомом углерода или азота, где группа $-CH_2-$ необязательно может быть связана с группой $-C(O)-$ и атом серы в цикле необязательно может быть в окисленном состоянии в виде S -оксида; и

где «карбоциклил» является насыщенным, частично насыщенным или ненасыщенным, моно- или бициклическим углеродным соединением, содержащим 3–12 атомов; где группа $-CH_2-$ может быть необязательно связана с группой $-C(O)-$; или фармацевтически приемлемой солью или гидролизуемым *in vivo* сложным эфиром или амидом, образовавшимися на доступных карбоксильной или гидроксильной группах.

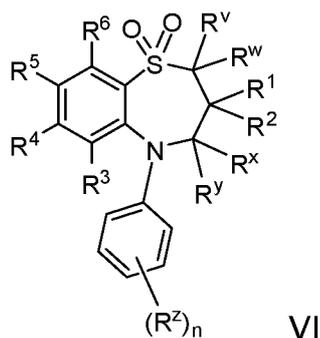
В некоторых вариантах соединение формулы V представляет собой 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N -{(R)- α -[N -((R)-1-карбокси-2-

метилтио-этил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-метилпропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксопропил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксоэтил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]бензил}-карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксоэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-карбоксо-2-метилтиоэтил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-[N-((S)-2-гидрокси-1-карбоксоэтил)карбамоил]пропил}-карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-метилпропил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-карбоксопропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-{(R)-α-карбоксо-4-гидроксибензил}карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N-(карбоксиметил)карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин, или его соль.

В некоторых вариантах соединение формулы V представляет собой:



В некоторых вариантах ASBTI, применяемый в описанных здесь способах, представляет собой соединение формулы VI:



где:

R^v и R^w независимо выбирают из водорода или C_{1-6} алкила;

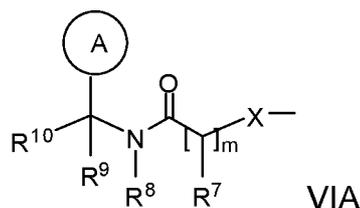
один из R^1 и R^2 выбирают из водорода или C_{1-6} алкила, а другой выбирают из C_{1-6} алкила;

R^x и R^y независимо выбирают из водорода или C_{1-6} алкила или один из R^x и R^y независимо выбирают из водорода или C_{1-6} алкила, а другой является гидроксигруппой или C_{1-6} алкокси,

R^z выбирают из галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, карбамоила, меркаптогруппы, сульфоамила, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алканоилоксила, N -(C_{1-6} алкил)аминогруппы, N,N -(C_{1-6} алкил)₂аминогруппы, C_{1-6} алканоиламиногруппы, N -(C_{1-6} алкил)карбамоила, N,N -(C_{1-6} алкил)₂карбамоила, C_{1-6} алкил $S(O)_a$, где a равен 0–2, C_{1-6} алкоксикарбонила, N -(C_{1-6} алкил)сульфоамила и N,N -(C_{1-6} алкил)₂сульфоамила;

n равен 0–5;

один из R⁴ и R⁵ представляет собой группу формулы (VIA):



R³ и R⁶ и другой из R⁴ и R⁵ независимо выбирают из водорода, галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, карбоксила, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоида, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алканоила, C₁₋₆ алканоилоксила, N-(C₁₋₆ алкил)аминогруппы, N,N-(C₁₋₆ алкил)₂аминогруппы, C₁₋₆ алканоиламиногруппы, N-(C₁₋₆ алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₆ алкил)₂карбамоила, C₁₋₆ алкилS(O)_a, где a равен 0–2, C₁₋₆ алкоксикарбонила, N-(C₁₋₆ алкил)сульфамоида и N,N-(C₁₋₆ алкил)₂сульфамоида; где R³ и R⁶ и другой из R⁴ и R⁵ может быть необязательно замещен по атому углерода одним или более группами R¹⁷;

X представляет собой -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- или -CH(R^a)-; где R^a представляет собой водород или C₁₋₆ алкил и b равен 0–2;

цикл А является арилом или гетероарилом; где цикл А необязательно содержит один или более заместителей при атоме углерода, выбранных из R¹⁸;

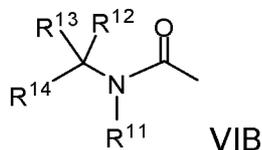
R⁷ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, карбоциклил или гетероциклил, где R⁷ необязательно содержит один или более заместителей при атоме углерода, выбранных из R¹⁹; и где, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, атом азота может необязательно связан с группой, выбранной из R²⁰;

R⁸ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R⁹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹⁰ представляет собой водород, галоген, нитрогруппу, цианогруппу, гидроксигруппу, аминогруппу, карбамоил, меркаптогруппу, сульфамоил, гидроксиминокарбонил, C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, C₁₋₁₀ алкокси, C₁₋₁₀ алканоил, C₁₋₁₀ алканоилоксил, N-(C₁₋₁₀ алкил)аминогруппу, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂аминогруппу, N,N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₃заммоний, C₁₋₁₀ алканоиламиногруппу, N-(C₁₋₁₀ алкил)карбамоил, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂карбамоил, C₁₋₁₀ алкилS(O)_a, где a равен 0–2, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфамоил, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂сульфамоил, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфамоиламиногруппу, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂сульфамоиламиногруппу, C₁₋₁₀ алкоксикарбониламиногруппу, карбоциклил, карбоциклилC₁₋₁₀ алкил, гетероциклил, гетероциклилC₁₋₁₀ алкил, карбоциклил-(C₁₋₁₀ алкилен)_p-R²¹-(C₁₋₁₀

алкилен)_q или гетероциклил-(C₁₋₁₀ алкилен)_r-R²²-(C₁₋₁₀ алкилен)_s; где R¹⁰ необязательно содержит один или более заместителей при атоме углерода, выбранных из R²³; и где, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, атом азота может необязательно иметь заместитель, выбранный из R²⁴; или R¹⁰ является группой формулы (VIB):



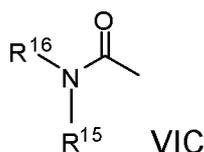
где:

R¹¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹² и R¹³ независимо выбирают из водорода, галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, карбамоила, меркаптогруппы, сульфоаминогруппы, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₁₋₁₀ алкокси, C₁₋₁₀ алканоила, C₁₋₁₀ алканоилоксила, N-(C₁₋₁₀ алкил)аминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)аминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)аминогруппы, C₁₋₁₀ алканоиламиногруппы, N-(C₁₋₁₀ алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)карбамоила, C₁₋₁₀ алкилS(O)_a, где a равен 0–2, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоаминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоаминогруппы, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоаминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоаминогруппы, карбоциклила или гетероциклила; где R¹² и R¹³ независимо могут необязательно содержать один или более заместителей при атоме углерода, выбранных из R²⁵; и где, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, атом азота может быть необязательно связан с группой, выбранной из R²⁶;

R¹⁴ выбирают из водорода, галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, карбамоила, меркаптогруппы, сульфоаминогруппы, гидроксиминокарбонила, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₁₋₁₀ алкокси, C₁₋₁₀ алканоила, C₁₋₁₀ алканоилоксила, N-(C₁₋₁₀ алкил)аминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)аминогруппы, N,N,N-(C₁₋₁₀ алкил)заммония, C₁₋₁₀ алканоиламиногруппы, N-(C₁₋₁₀ алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)карбамоила, C₁₋₁₀ алкилS(O)_a, где a равен 0–2, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоаминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоаминогруппы, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоаминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфоаминогруппы, C₁₋₁₀ алкоксикарбониламиногруппы, карбоциклила, карбоциклилC₁₋₁₀ алкила, гетероциклила, гетероциклилC₁₋₁₀ алкила, карбоциклил-(C₁₋₁₀ алкилен)_p-R²⁷-(C₁₋₁₀ алкилен)_q- или гетероциклил-(C₁₋₁₀ алкилен)_r-R²⁸-(C₁₋₁₀ алкилен)_s; где R¹⁴ может быть необязательно содержать один или более заместителей при атоме углерода, выбранных из R²⁹; и где, если указанный гетероциклил содержит группу

-NH-, атом азота может необязательно быть связан с группой, выбранной из R³⁰; или R¹⁴ представляет собой группу формулы (VIC):



R¹⁵ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹⁶ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; где R¹⁶ может необязательно содержать один или более заместителей при атоме углерода, выбранных из R³¹;

n равен 1–3; где значения R⁷ могут быть одинаковыми или разными;

R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹ или R³¹ независимо выбирают из галогена, нитро, циано, гидроксигруппы, аминогруппы, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоида, гидроксиминокарбонила, амидиногруппы, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, C₁₋₁₀ алкокси, C₁₋₁₀ алканоила, C₁₋₁₀ алканоилоксила, (C₁₋₁₀ алкил)зсила, N-(C₁₋₁₀ алкил)аминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)аминогруппы, N,N,N-(C₁₋₁₀ алкил)заммония, C₁₋₁₀ алканоиламиногруппы, N-(C₁₋₁₀ алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂карбамоила, C₁₋₁₀ алкил S(O)_a, где a равен 0–2, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфамоида, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂сульфамоида, N-(C₁₋₁₀ алкил)сульфамоидаминогруппы, N,N-(C₁₋₁₀ алкил)₂сульфамоидаминогруппы, C₁₋₁₀ алкоксикарбониламиногруппы, карбоциклила, карбоциклилC₁₋₁₀ алкила, гетероциклила, гетероциклилC₁₋₁₀ алкила, карбоциклил-(C₁₋₁₀ алкилен)_p-R³²-(C₁₋₁₀ алкилен)_q- или гетероциклил-(C₁₋₁₀ алкилен)_r-R³³-(C₁₋₁₀ алкилен)_s-; где R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹ или R³¹ независимо могут необязательно содержать один или более заместителей R³⁴ при атоме углерода; и где, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, атом азота может быть необязательно связан с группой, выбранной из R³⁵;

R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² или R³³ независимо выбирают из -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- или -C(O)NR³⁶-; где R³⁶ выбирают из водорода или C₁₋₆ алкила, и x равен 0–2;

p, q, r и s независимо выбирают из 0–2;

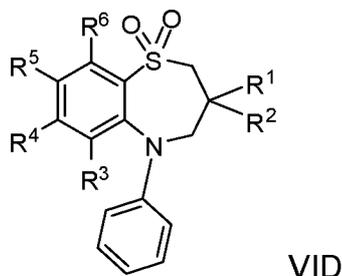
R³⁴ выбирают из галогена, гидроксигруппы, циано, карбамоила, уреидогруппы, аминогруппы, нитрогруппы, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоида, трифторметила, трифторметоксила, метила, этила, метоксила, этоксила, винила, аллила, этинила, формила, ацетила, формамида, ацетиламиногруппы, ацетоксила, метиламиногруппы, диметиламиногруппы, N-метилкарбамоила, N,N-

диметилкарбамоила, метилтиогруппы, метилсульфинила, мезила, N-метилсульфамоила, N,N-диметилсульфамоила, N-метилсульфамоиламиногруппы и N,N-диметилсульфамоиламиногруппы;

R^{20} , R^{24} , R^{26} , R^{30} или R^{35} независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алканоила, C_{1-6} алкилсульфонила, C_{1-6} алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C_{1-6} алкил)карбамоила, N,N-(C_{1-6} алкил)карбамоила, бензила, бензилоксикарбонила, бензоила и фенилсульфонила;

или фармацевтически приемлемую соль, сольват или сольват такой соли либо гидролизуемый *in vivo* сложный эфир, образовавшийся при его доступной карбоксильной или гидроксильной группе, или гидролизуемый *in vivo* амид, образовавшийся при его доступной карбоксильной группе.

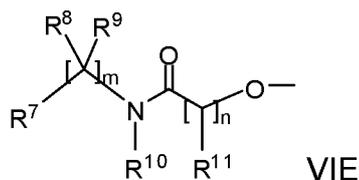
В некоторых вариантах соединение формулы VI имеет структуру формулы VID:



VID

где:

R^1 и R^2 независимо выбирают из C_{1-6} алкила; один из R^4 и R^5 представляет собой группу формулы (VIE):



VIE

R^3 и R^6 и другие из R^4 и R^5 независимо выбирают из водорода, галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, карбоксила, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоида, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алканоила, C_{1-4} алканоилоксила, N-(C_{1-4} алкил)аминогруппы, N,N-(C_{1-4} алкил)2аминогруппы, C_{1-4} алканоиламиногруппы, N-(C_{1-4} алкил)карбамоила, N,N-(C_{1-4} алкил)2карбамоила, C_{1-4} алкилS(O)_a, где a равен 0–2, C_{1-4} алкоксикарбонила, N-(C_{1-4} алкил)сульфамоила и N,N-(C_{1-4} алкил)2сульфамоила; где R^3 и R^6 и другие из R^4 и R^5 могут необязательно содержать один или более заместителей R^{14} при атоме углерода;

и N,N-(C₁₋₄ алкил)₂сульфамоила; где R¹⁴ и R¹⁶ независимо могут необязательно содержать один или более заместителей R¹⁸;

R¹⁵ и R¹⁷ независимо выбирают из галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, карбоксила, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоила, C₁₋₄ алкила, C₂₋₄ алкенила, C₂₋₄ алкинила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алканоила, C₁₋₄ алканоилоксила, N-(C₁₋₄ алкил)аминогруппы, N,N-(C₁₋₄ алкил)₂аминогруппы, C₁₋₄ алканоиламиногруппы, N-(C₁₋₄ алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₄ алкил)₂карбамоила, C₁₋₄ алкилS(O)_a, где a равен 0–2, C₁₋₄ алкоксикарбонила, N-(C₁₋₄ алкил)сульфамоила и N,N-(C₁₋₄ алкил)₂сульфаноила, карбоциклила, гетероциклила, сульфогруппы, сульфиногруппы, амидиногруппы, фосфогруппы, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) или -P(O)(OR^e)(R^f), где R^e и R^f независимо выбирают из C₁₋₆ алкила; где R¹⁵ и R¹⁷ независимо могут необязательно содержать один или более заместителей R¹⁹; и где, если указанный гетероциклил содержит группу -NH-, атом азота может необязательно иметь один или более заместителей R²³;

R¹⁸, R¹⁹ и R²⁵ независимо выбирают из галогена, гидроксигруппы, цианогруппы, карбамоила, уреидогруппы, аминогруппы, нитрогруппы, карбоксила, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоила, трифторметила, трифторметоксила, метила, этила, метоксила, этоксила, винила, аллила, этинила, метоксикарбонила, формила, ацетила, формамидогруппы, ацетиламиногруппы, ацетоксила, метиламиногруппы, диэтиламиногруппы, N-метилкарбамоила, N,N-диметилкарбамоила, метилтиогруппы, метилсульфинила, мезила, N-метилсульфамоила и N,N-диметилсульфамоила;

R²⁰, R²¹, R²², R²³ и R²⁶ независимо представляют собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алканоил, C₁₋₄ алкилсульфонил, сульфонил, сульфамоил, N-(C₁₋₄ алкил)сульфамоил, N,N-(C₁₋₄ алкил)₂сульфамоил, C₁₋₄ алкоксикарбонил, карбамоил, N-(C₁₋₄ алкил)карбамоил, N,N-(C₁₋₄ алкил)₂карбамоил, бензил, фенэтил, бензоил, фенилсульфонил и фенил;

R²⁴ выбирают из галогена, нитрогруппы, цианогруппы, гидроксигруппы, аминогруппы, карбоксила, карбамоила, меркаптогруппы, сульфамоила, C₁₋₄ алкила, C₂₋₄ алкенила, C₂₋₄ алкинила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алканоила, C₁₋₄ алканоилоксила, N-(C₁₋₄ алкил)аминогруппы, N,N-(C₁₋₄ алкил)₂аминогруппы, C₁₋₄ алканоиламиногруппы, N-(C₁₋₄ алкил)карбамоила, N,N-(C₁₋₄ алкил)₂карбамоила, C₁₋₄ алкилS(O)_a, где a равен 0–2, C₁₋₄ алкоксикарбонила, N-(C₁₋₄ алкил)сульфамоила и N,N-(C₁₋₄ алкил)₂сульфамоила, карбоциклила, гетероциклила; где R²⁴ независимо может необязательно содержать один или более заместителей R²⁵; и

где, если указанный гетероцикл содержит группу -NH-, атом азота может быть необязательно связан с одной или более группами R²⁶;

где любая насыщенная циклическая группа представляет собой полностью или частично насыщенный 3–12 атомный цикл или бицикл, из которых 0–4 атома выбраны из азота, серы или кислорода, которые могут быть связаны с атомом углерода или азота;

где любой гетероцикл представляет собой насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный, 3–12 атомный цикл и бицикл, в котором по меньшей мере один атом выбирают из азота, серы или кислорода, которые могут быть связаны с атомом углерода или азота, где -CH₂- группа может необязательно содержать заместитель -C(O)- или атомы серы цикла могут быть необязательно окислены с образованием S-оксида; и

где любой карбоцикл представляет собой насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный, 3–12 атомный цикл и бицикл, где -CH₂- группа может необязательно содержать заместитель -C(O)-;

или его терапевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах соединение формулы IV представляет собой 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-1'-фенил-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N'-(S)-1-карбоксиипропил]карбамоил]-4-гидроксипропил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-1'-фенил-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоил]метил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-{(R)-α-[N'-(S)-1-карбоксииэтил]карбамоил]бензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин; или его соль.

В некоторых вариантах любое описанное здесь соединение ковалентно связывается с желчной кислотой любым подходящим способом. В некоторых вариантах описанные здесь соединения ковалентно связаны с циклодекстрином или биоразлагаемым полимером (например, полисахаридом).

В некоторых вариантах описанные здесь соединения абсорбируются несистемно. Более того, предложенные соединения ингибируют рециклинг желчных кислот в желудочно-кишечном тракте пациента. В некоторых вариантах описанные здесь соединения не могут переноситься из просвета кишки и/или взаимодействовать с ASBT. В некоторых вариантах описанные здесь соединения

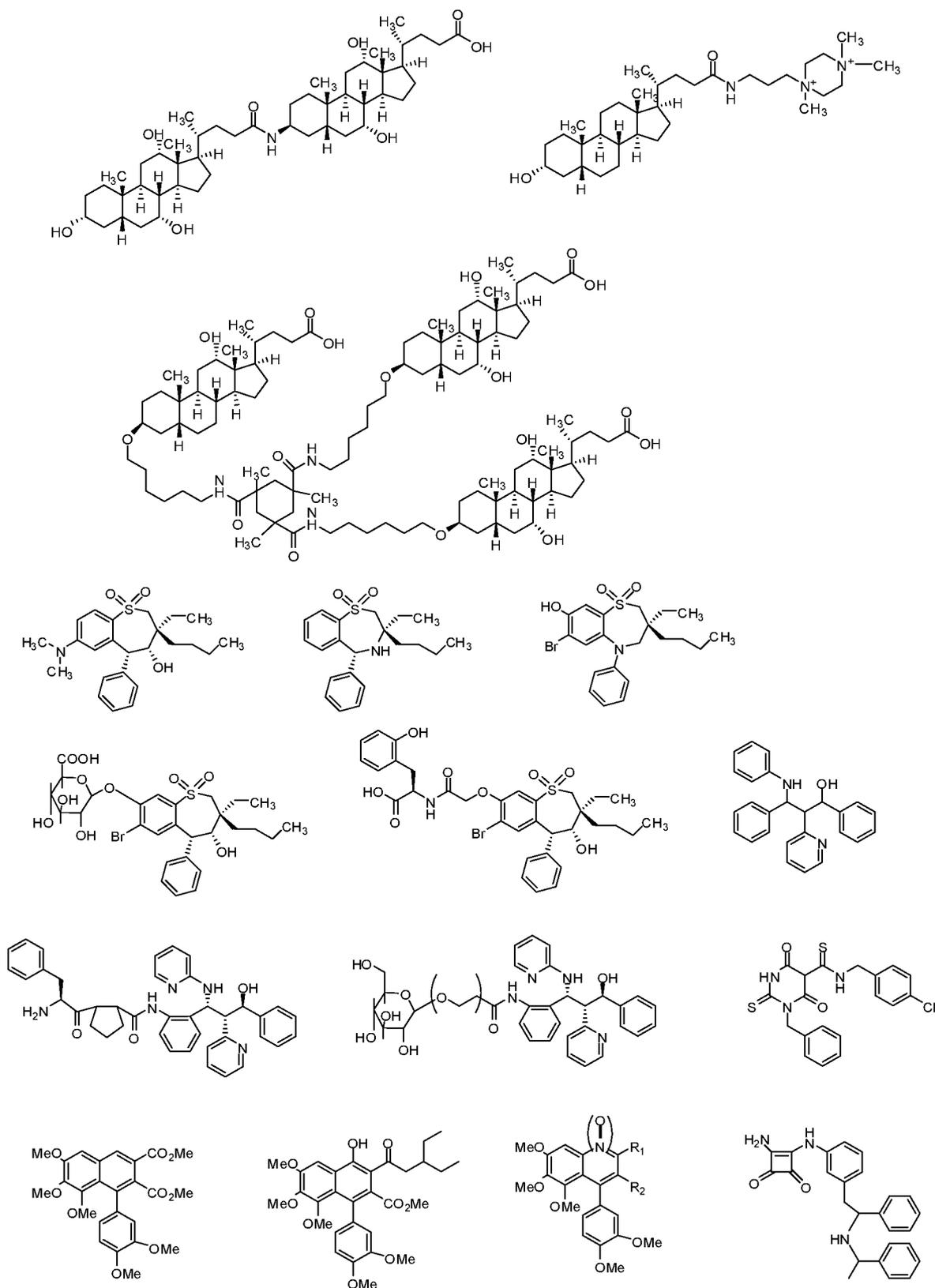
не влияют или влияют минимально на усвоение жиров и/или их абсорбцию. В некоторых вариантах введение терапевтически эффективного количества любого описанного здесь соединения не приводит к нарушениям желудочно-кишечного тракта или лактацидозу у пациента. В некоторых вариантах описанные здесь соединения вводят перорально. В некоторых вариантах ASBTI высвобождается в просвете кишки. Пригодный для способов ASBTI может быть прямым ингибитором, аллостерическим ингибитором или частичным апикальным натрий-зависимым ингибитором транспортера желчных кислот.

В некоторых вариантах соединения, которые ингибируют ASBT или любые рекуперативные транспортеры желчных кислот, представляют собой соединения, описанные в EP1810689, патентах США №№ 6458851, 7413536, 7514421, предварительных патентных заявках США №№ 2002/0147184, 2003/0119809, 2003/0149010, 2004/0014806, 2004/0092500, 2004/0180861, 2004/0180860, 2005/0031651, 2006/0069080, 2006/0199797, 2006/0241121, 2007/0065428, 2007/0066644, 2007/0161578, 2007/0197628, 2007/0203183, 2007/0254952, 2008/0070888, 2008/0070892, 2008/0070889, 2008/0070984, 2008/0089858, 2008/0096921, 2008/0161400, 2008/0167356, 2008/0194598, 2008/0255202, 2008/0261990, WO 2002/50027, WO2005/046797, WO2006/017257, WO2006/105913, WO2006/105912, WO2006/116499, WO2006/117076, WO2006/121861, WO2006/122186, WO2006/124713, WO2007/050628, WO2007/101531, WO2007/134862, WO2007/140934, WO2007/140894, WO2008/028590, WO2008/033431, WO2008/033464, WO2008/031501, WO2008/031500, WO2008/033465, WO2008/034534, WO2008/039829, WO2008/064788, WO2008/064789, WO2008/088836, WO2008/104306, WO2008/124505 и WO2008/130616; описанные здесь соединения, которые ингибируют рекуперативный транспорт желчных кислот, включены здесь ссылками.

В некоторых вариантах соединения, которые ингибируют ASBT или любые рекуперативные транспортеры желчных кислот, представляют собой соединения, описанные в патентах WO93/16055, WO94/18183, WO94/18184, WO96/05188, WO96/08484, WO96/16051, WO97/33882, WO98/38182, WO99/35135, WO98/40375, WO99/64409, WO99/64410, WO00/01687, WO00/47568, WO00/61568, DE 19825804, WO00/38725, WO00/38726, WO00/38727 (включая такие соединения со структурой 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензотиаепин-1,1-диоксида), WO00/38728, WO01/66533, WO02/50051, EP0864582 (например, (3R,5R)-3-бутил-3-этил-1,1-диоксидо-5-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензотиазепин-8-ил-(β-D-глюкопираносидуроновая

кислота), WO94/24087, WO98/07749, WO98/56757, WO99/32478, WO99/35135, WO00/20392, WO00/20393, WO00/20410, WO00/20437, WO01/34570, WO00/35889, WO01/68637, WO01/68096, WO02/08211, WO03/020710, WO03/022825, WO03/022830, WO03/0222861, JP10072371, патентах США №№ 5910494; 5723458; 5817652; 5663165; 5998400; 6465451, 5994391; 6107494; 6387924; 6784201; 6875877; 6740663; 6852753; 5070103, 6114,22, 6020330, 7179792, EP251315, EP417725, EP489-423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595, EP869121, EP1070703, WO04/005247, соединения, раскрытые как IBAT-активные, в статье *Drugs of the Future*, 24, 425–430 (1999), *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 5837–5852, (2005) и *Current Medicinal Chemistry*, 13, 997–1016, (2006); описанные здесь соединения, которые ингибируют рекуперативный транспорт желчных кислот, включены здесь ссылкой.

В некоторых вариантах соединения, которые ингибируют ASBT или любой рекуперативный транспортер желчных кислот, представляют собой бензотиапины, бензотиазепины (включая 1,2-бензотиазепины; 1,4-бензотиазепины; 1,5-бензотиазепины; и/или 1,2,5-бензотиадиазепины). В некоторых вариантах соединения, которые ингибируют ASBT или любой рекуперативный транспортер желчных кислот, включают и не ограничиваются этим: S-8921 (раскрыты в EP597107, WO 93/08155), 264W94 (GSK) раскрыты в WO 96/05188; SC-435 (1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-дибутил-7-(диметиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксидо-1-бензотиаепин-5-ил]фенокси]бутил]4-аза-1-азонийбицикл-[2.2.2]октан метансульфонат), SC-635 (Searle); 2164U90 (3-бутил-3-этил-2,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-1,4-бензотиазепин 1,1-диоксид); BARI-1741 (Aventis SA), AZD 7508 (Astra Zeneca); Бариксибат (11-(D-глюконамидо)-N-{2-[(1S,2R,3S)-3-гидрокси-3-фенил-2-(2-пиридил)-1-(2-пиридиламино)пропил]фенил}ундеканамид) или т.п. или их комбинации. В некоторых вариантах ASBTI представляет собой:



В некоторых вариантах описанные здесь соединения содержат один или более хиральных центров. Поэтому здесь включены все стереоизомеры. В различных вариантах описанные здесь соединения присутствуют в оптически активной или рацемической формах. Следует иметь в виду, что соединения по данному изобретению включают рацемические, оптически активные,

региоизомерные или стереомерные формы или их комбинации, которые обладают описанными здесь терапевтически важными свойствами. Оптически активные формы получают любым подходящим способом, включая в качестве неограничивающих примеров разделение рацематов путем перекристаллизации, синтез из оптически активных исходных материалов, хиральный синтез или хроматографическое разделение с применением хиральной стационарной фазы. В некоторых вариантах в качестве описанных здесь терапевтических соединений применяют смеси одного или нескольких изомеров. В некоторых вариантах описанные здесь соединения содержат один или более хиральных центров. Эти соединения получают любыми способами, включая энантиоселективный синтез и/или разделение смеси энантиомеров и/или диастереомеров. Соединения и их изомеры разделяют любыми способами, включая в качестве неограничивающих примеров химические способы, ферментативные способы, фракционную кристаллизацию, дистилляцию, хроматографию и т.п.

Описанные здесь соединения и другие родственные соединения с различными заместителями синтезируют с применением описанных здесь методик и материалов и как описано, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1–17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1–5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1–40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (которые все включены здесь ссылками для). Общие методы получения описанных здесь соединений модифицируют путем применения соответствующих компонентов и условий для введения различных фрагментов, представленных в предлагаемых формулах. При этом применяют следующие синтетические методы.

Образование ковалентных связей по реакции электрофила с нуклеофилом

Для введения новых функциональных групп или заместителей описанные здесь соединения модифицируют, используя различные электрофилы и/или нуклеофилы. В таблице А, озаглавленной «Примеры соединений с ковалентными связями и их прекурсоров», приведены выбранные неограничивающие примеры соединений с ковалентными связями и функциональных групп прекурсоров, которые образуют ковалентные связи. Таблицу А применяют как руководство по

комбинированию различных электрофилов и нуклеофилов, способных образовывать ковалентные связи. Функциональные группы прекурсоров показаны в виде электрофильных и нуклеофильных групп.

Таблица А: Примеры веществ с ковалентными связями и их прекурсоров

Соединение с ковалентными связями	Электрофил	Нуклеофил
Карбоксамиды	Активированные сложные эфиры	Амины/анилины
Карбоксамиды	Ацилазиды	Амины/анилины
Карбоксамиды	Ацилгалогениды	Амины/анилины
Сложные эфиры	Ацилгалогениды	Спирты/фенолы
Сложные эфиры	Ацилнитрилы	Спирты/фенолы
Карбоксамиды	Ацилнитрилы	Амины/анилины
Имины	Альдегиды	Амины/анилины
Гидразоны	Альдегиды или кетоны	Гидразины
Оксимы	Альдегиды или кетоны	Гидроксимины
Алкиламины	Алکیلгалогениды	Амины/анилины
Сложные эфиры	Алکیلгалогениды	Карбоновые кислоты
Тиозфиры	Алکیلгалогениды	Тиолы
Простые эфиры	Алکیلгалогениды	Спирты/фенолы
Тиозфиры	Алکیلсульфонаты	Тиолы
Сложные эфиры	Алکیلсульфонаты	Карбоновые кислоты
Простые эфиры	Алکیلсульфонаты	Спирты/фенолы
Сложные эфиры	Ангидриды	Спирты/фенолы
Карбоксамиды	Ангидриды	Амины/анилины
Тиофенолы	Арилгалогениды	Тиолы
Ариламины	Арилгалогениды	Амины
Тиозфиры	Азиндины	Тиолы
Борные эфиры	Боронаты	Гликоли
Карбоксамиды	Карбоновые кислоты	Амины/анилины
Сложные эфиры	Карбоновые кислоты	Спирты
Гидразины	Гидразиды	Карбоновые кислоты
N-ацилмочевины или ангидриды	Карбдиимиды	Карбоновые кислоты
Сложные эфиры	Диазоалканы	Карбоновые кислоты
Тиозфиры	Эпоксиды	Тиолы
Тиозфиры	Галогенацетамиды	Тиолы
Аммотриазины	Галогентиазины	Амины/анилины
Триазиновые эфиры	Галогентиазины	Спирты/фенолы
Амидины	Имидозфиры	Амины/анилины
Мочевины	Изоцианаты	Амины/анилины
Уретаны	Изоцианаты	Спирты/фенолы
Тиомочевины	Изотиоцианаты	Амины/анилины
Тиозфиры	Малеинимиды	Тиолы
Эфиры фосфористой кислоты	Фосфорамидиты	Спирты
Силиловые эфиры	Силилгалогениды	Спирты
Алкиламины	Эфиры сульфокислот	Амины/анилины

Тиозфиры	Эфиры сульфокислот	Тиолы
Сложные эфиры	Эфиры сульфокислот	Карбоновые кислоты
Простые эфиры	Эфиры сульфокислот	Спирты
Сульфонамиды	Сульфонилгалогениды	Амины/анилины
Эфиры сульфокислот	Сульфонилгалогениды	Фенолы/спирты

Применение защитных групп

В приведенных реакциях бывает необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксильные, аминогруппы, иминогруппы, тиольные или карбоксильные группы, которые желательно сохранить в конечном продукте, во избежание их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы применяют для блокирования некоторых или всех реакционноспособных фрагментов, с тем чтобы помешать таким группам участвовать в химических реакциях до тех пор, пока защитная группа не будет удалена. В некоторых вариантах считается, что каждую защитную группу можно удалить разными способами. Защитные группы, которые отщепляют в условиях, совершенно непригодных для других групп, удовлетворяют требованиям удаления различными способами.

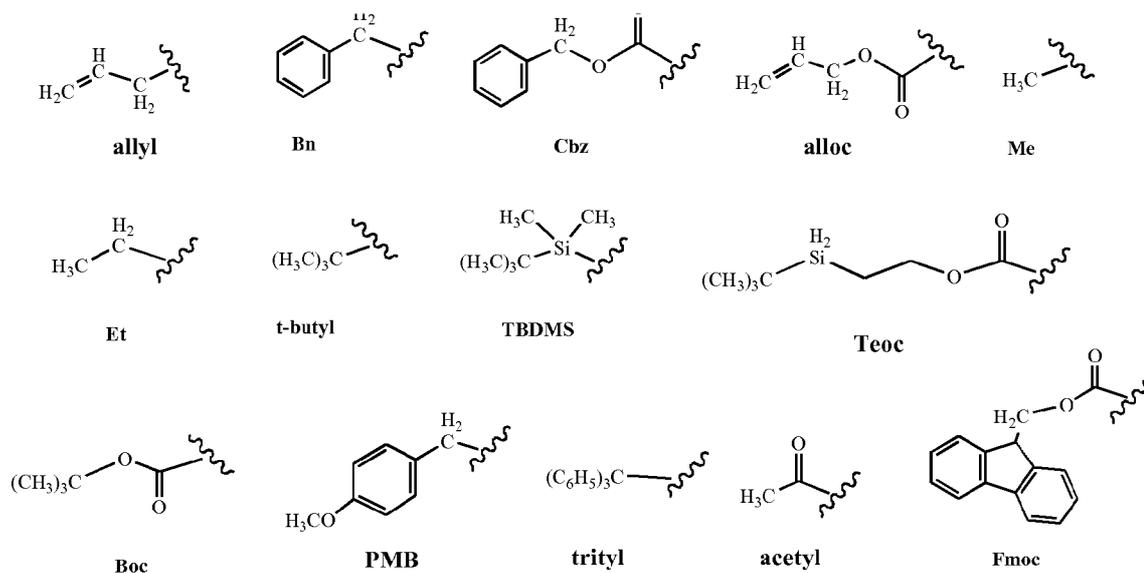
В некоторых вариантах защитные группы удаляют в кислых, основных, восстановительных условиях (таких как, например, гидрогенолиз) и/или окислительных условиях. Такие группы, как тритильная, диметокситритильная, ацетальная и *трет*-бутилдиметилсилильная, лабильны в кислых условиях, и их применяют для защиты карбоксильных и гидроксильных реакционноспособных фрагментов в присутствии аминогрупп, защищенных карбобензоксилом (Cbz), который удаляют гидрогенолизом, и 9-флуоренилметоксикарбонильными (Fmoc) группами, которые лабильны в присутствии оснований. Реакционноспособные фрагменты карбоновых кислот и гидроксильные группы блокируют основными лабильными группами, такими как (не ограничиваясь этим) метильные, этильные и ацетильные группы в присутствии аминов, блокированных кислотными лабильными группами, такими как *трет*-бутилкарбаматные или карбаматные группы, которые устойчивы как в кислой, так и основной средах, но удаляются путем гидролиза.

В некоторых вариантах реакционноспособные фрагменты карбоксильных и гидроксильных групп блокируют защитными группами, которые удаляют гидролизом, и такими, как бензильная группа, в то время как аминогруппы, способные образовывать водородные связи с кислотами, блокируют основными лабильными группами, такими как Fmoc. Реакционноспособные фрагменты

карбоксильных групп защищают этерификацией, как здесь показано, превращая их в алкиловые эфиры, либо блокируют защитными группами, удаляемыми в окислительных условиях, такими как 2,4-диметоксибензильная группа, в то время как присутствующие аминогруппы блокируют лабильными по фтору силилкарбаматами.

Аллильные блокирующие группы применяют в присутствии кислотных и основных защитных групп, т.к. первые устойчивы и в дальнейшем удаляются в присутствии металлических или π -кислотных катализаторов. Например, защиту блокированной аллилом карбоновой кислоты снимают путем Pd⁰-катализируемой реакции в присутствии защитных групп – лабильного в кислотных условиях *tert*-бутилкарбамата или лабильного в основной среде аминаоцетата. Еще одним видом защитной группы является смола, содержащая присоединенное соединение или интермедиат. Поскольку остаток соединен со смолой, то функциональная группа оказывается блокированной и не вступает в реакцию. Освобожденная от смолы функциональная группа доступна для реакции.

Типичные блокирующие/защитные группы выбирают из следующих:

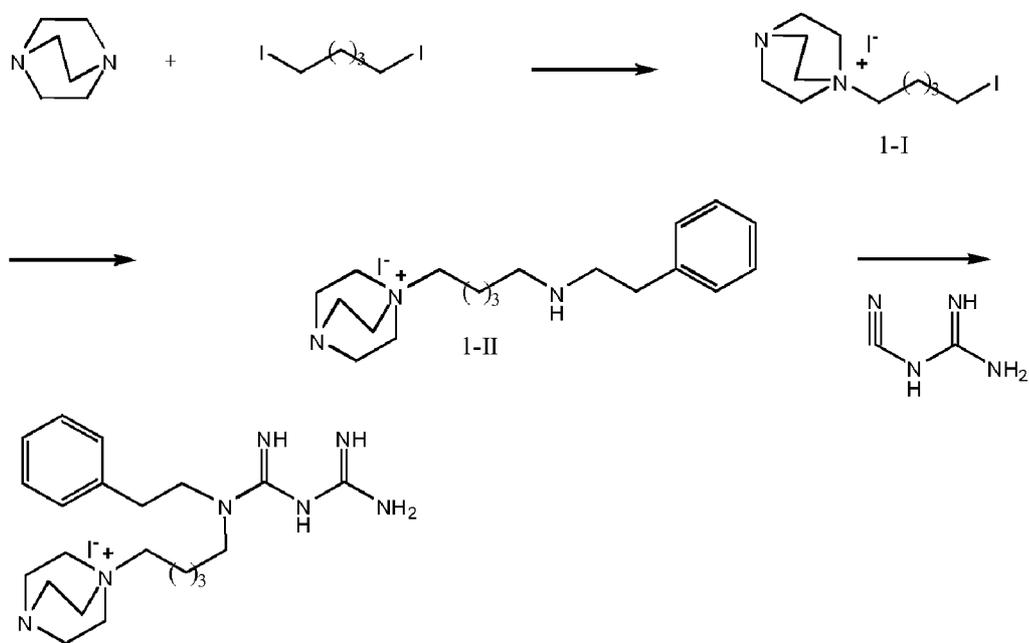


Другие защитные группы и подробное описание методик, применяемых для введения и удаления защитных групп, приведены в книге Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены здесь ссылкой.

В некоторых вариантах описанные здесь ASBTI получают, как описано, например, в WO 96/05188, патентах США №№ 5994391; 7238684; 6906058;

6020330; и 6114322. В некоторых вариантах описанные здесь ASBTI синтезируют из коммерчески доступных исходных соединений или получают по приведенным здесь методикам. В некоторых вариантах описанные здесь соединения получают по схеме 1:

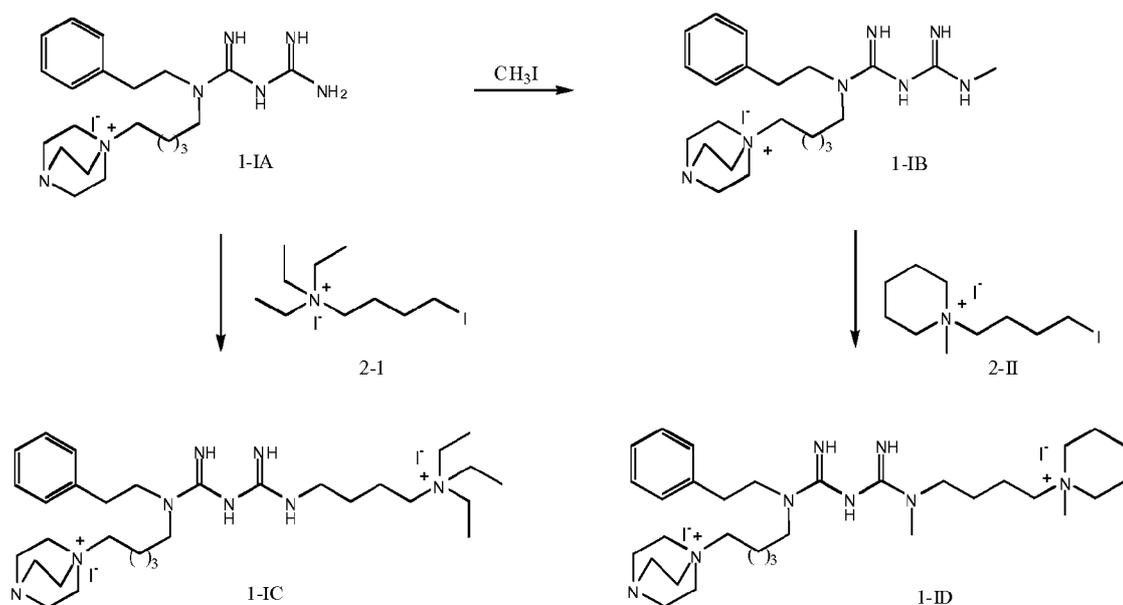
Схема 1:



В некоторых вариантах синтез начинается с реакции 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана с 4-йод-1-хлорбутаном с образованием соединения структуры 1-I. Такие соединения получают любым способом, например, так, как описано в статье Tremont, S. J. et. al., J. Med. Chem. 2005, 48, 5837–5852. Затем соединения структуры 1-I вводят в реакцию с фенилэтиламином и получают соединение структуры 1-II. Соединение структуры 1-II затем вводят в реакцию с дициандиамидом с образованием соединения формулы I.

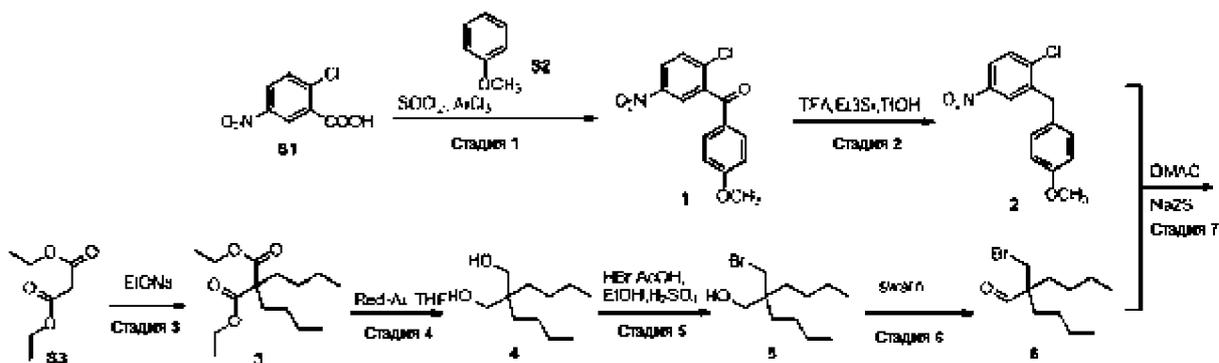
В некоторых вариантах первое соединение формулы III вводят в последующую реакцию и получают второе соединение формулы III, как показано в схеме 2.

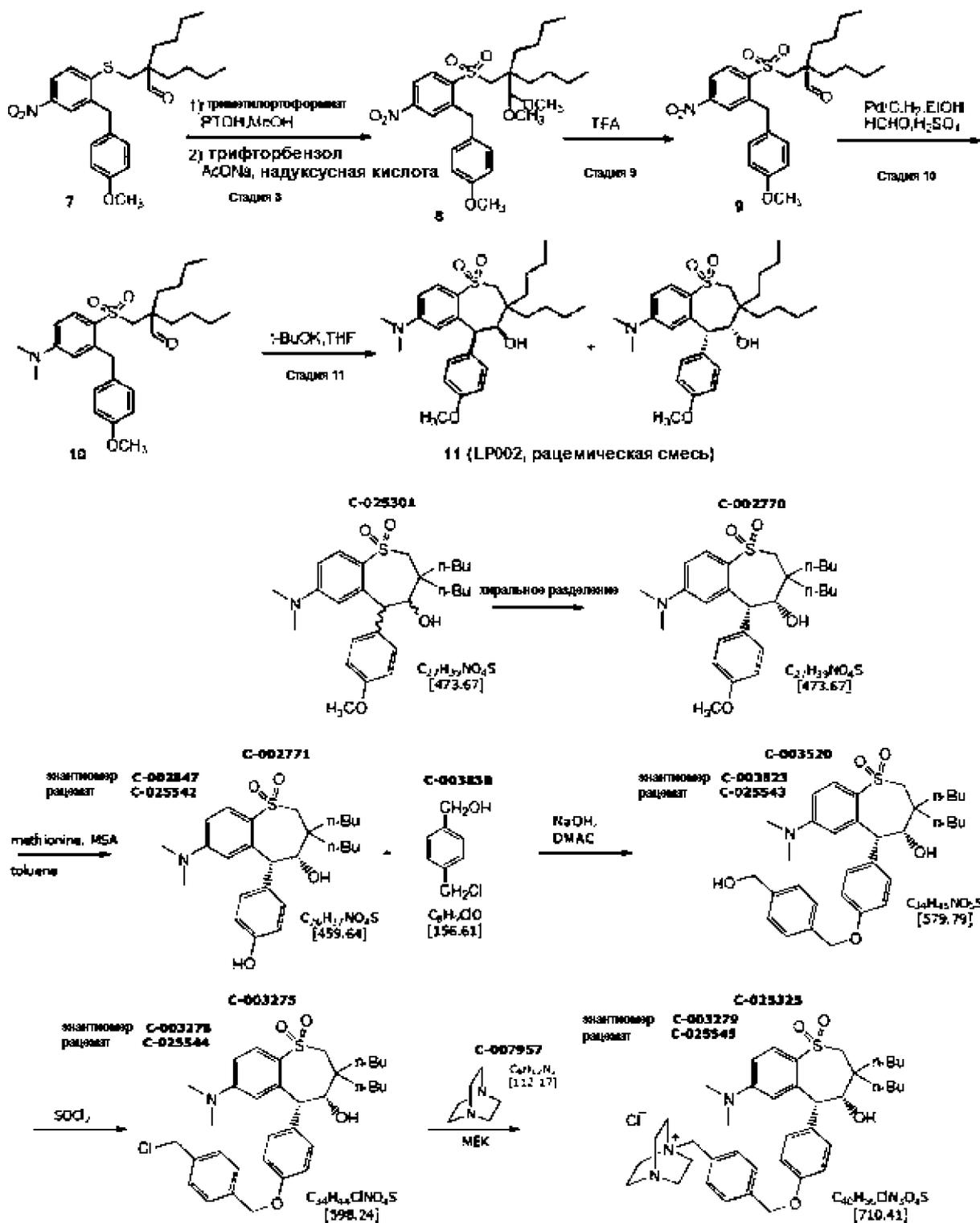
Схема 2:



Первое соединение формулы III (1-IA) алкилируют йодистым метилом с образованием второго соединения формулы III (1-IB). Алкилирование соединения 1-IB соединением структуры 2-II приводит к следующему соединению формулы III (IC). В альтернативном варианте первое соединение формулы III (1-IA) алкилируют соединением структуры 2-I с образованием второго соединения формулы III (1-IC).

В некоторых вариантах описанные здесь соединения получают способом, приведенным на схеме 3:





Общие определения

Использованный здесь термин «желчная кислота» включает стероидные кислоты (и/или соответствующий карбоксилатный анион) и их соли из желчи животных (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, урсодиол, тауроурсодезоксихолевую кислоту, гликоурсодезоксихолевую кислоту, 7-В-метилхолевую кислоту, метиловый эфир литохолевой кислоты, хенодезоксихолат, литохолевую кислоту, литохолат и т.п. Таурохолевую кислоту и/или таурохолат называют здесь ТСА. Любая использованная здесь ссылка на желчную кислоту включает ссылку на одну и только одну желчную кислоту, одну или несколько желчных кислот или по меньшей мере одну желчную кислоту. Поэтому термины «желчная кислота», «соль желчной кислоты», «желчная кислота/соль», «желчные кислоты», «соли желчных кислот» и «желчные кислоты/соли», если не указано иное, применяют взаимозаменяемо. Любая использованная здесь ссылка на желчную кислоту включает ссылку на желчную кислоту или ее соль. Кроме того, фармацевтически приемлемые сложные эфиры желчных кислот необязательно применяют как описанные здесь «желчные кислоты», например, желчные кислоты/соли, связанные с аминокислотой (например, с глицином или таурином). Другие сложные эфиры желчных кислот включают, например, замещенный или незамещенный алкиловый эфир, замещенные или незамещенные гетероалкиловые эфиры, замещенные или незамещенные ариловые эфиры, замещенные или незамещенные гетероариловые эфиры и т.п. Например, термин «желчная кислота» включает холевую кислоту, связанную с глицином либо таурином: гликохолат и таурохолат соответственно (и их соли). Любая использованная здесь ссылка на желчную кислоту включает ссылку на идентичное синтетическое или природное соединение. Кроме того, следует иметь в виду, что любая использованная здесь единичная ссылка на компонент (желчную кислоту или иное) включает ссылку на один и только один, один или более или по меньшей мере один из таких компонентов. Аналогично любая использованная здесь многократная ссылка включает ссылку на один и только один, один или более или по меньшей мере один их таких компонентов, если не отмечено другое. Кроме того, описанные здесь миметики желчных кислот/солей представляют собой соединения, которые имитируют агонистические сигнальные свойства желчной кислоты/соли, особенно на рецепторах TGR5 (GPBAR1, BG37, Ахор109). Примеры включают включенное здесь описание их в WO 2010/014836. В некоторых вариантах миметики желчных кислот включают тритерпеноид, такой как олеаноевая кислота, урсоловая кислота и т.п.

Термин «субъект», «пациент» или «индивидуум» применяют здесь взаимозаменяемо, и он относится к млекопитающим и не млекопитающим, например, страдающим описанными здесь заболеваниями. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются этим, любой член класса млекопитающих: люди, приматы, такие как шимпанзе, другие обезьяны; сельскохозяйственные животные, такие как коровы, лошади, овцы, козы, свиньи; домашние животные, такие как кролики, собаки и кошки; лабораторные животные, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. Примеры не млекопитающих включают, но не ограничиваются этим, птиц, рыб и т.п. В одном варианте предложенных здесь способов и композиций млекопитающее является человеком.

Если не указано иное, следующие использованные в данной заявке термины, включая описание и формулу, определены, как показано ниже, по отношению к «ребенку» или «пациенту детского возраста», включая новорожденных (дети возраста 0–4 недели), малышей (дети возраста от 4 недель до 2 лет), детей (возраст 2–5 лет), детей возраста 6–11 лет и подростков (12–18 лет).

Использованный здесь термин «примерно» включает любое значение в пределах 10% от приведенного значения.

Использованный здесь термин «между» включает нижнее и верхнее значения интервала.

Использованный здесь термин «толстая кишка» включает слепую кишку, восходящую ободочную кишку, печеночный изгиб, селезеночный угол и сигмовидную кишку.

Использованный здесь термин «композиция» включает раскрытие как композиции, так и композиции, введенной описанным здесь способом. Кроме того, в некоторых вариантах композиция по данному изобретению включает «препарат», фармацевтическую пероральную или ректальную форму, как здесь описано.

Использованные здесь термины «лечить» или «лечение» и другие грамматические эквиваленты включают ослабление, ингибирование или уменьшение симптомов, уменьшение или ингибирование тяжести состояния, уменьшение частоты заболевания, уменьшение или ингибирование рецидива, отсрочка начала заболевания, отсрочка рецидива болезни, смягчение или ослабление симптомов заболевания или состояния, ослабление основных причин

симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, ослабление симптомов заболевания или состояния, вызов регрессии заболевания или состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Термины также включают достижение терапевтического эффекта. Под терапевтическим эффектом понимают устранение или ослабление основного заболевания, которое является объектом лечения, и/или устранение или ослабление одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, приводящее к улучшению состояния пациента.

Использованные здесь термины «предотвращение», «препятствие» или «предупреждение» или другие грамматические эквиваленты включают предотвращение дополнительных симптомов, предотвращение основных причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, и включают также профилактику. Кроме того, эти термины отражают достижение профилактического эффекта. Для достижения профилактического эффекта композиции необязательно вводят пациенту при риске развития конкретного заболевания, когда у пациента проявляется один или более физиологических симптомов болезни, или вводят пациенту при риске рецидива болезни.

При рассмотрении способов лечения и профилактики комбинацией не предполагается, что описанные здесь компоненты будут ограничены конкретной природой комбинации. Например, описанные здесь компоненты необязательно вводят в комбинации как простые смеси, а также химические гибриды. Примером последнего является случай, где компонент ковалентно связан с целевым носителем или активным лекарством. Ковалентное связывание можно осуществлять многими способами, такими, но не только, как применение выпускаемых промышленностью поперечно-сшивающих компонентов. Кроме того, при лечении комбинациями их необязательно вводят по отдельности или совместно.

Использованные здесь термины «фармацевтическая комбинация», «введение дополнительной терапии», «введение дополнительного терапевтического компонента» и т.п. относятся к фармацевтической терапии, обусловленной смешением или комбинированием более одного активного компонента, которая включает фиксированную и нефиксированную комбинации

активных компонентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что по меньшей мере один из описанных здесь компонентов и по меньшей мере один второй компонент вводят пациенту одновременно в форме единичного вещества или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что по меньшей мере один из описанных здесь компонентов и по меньшей мере один второй компонент вводят пациенту в виде отдельных порций одновременно, согласованно либо последовательно в разное время, причем такое введение обеспечивает эффективный уровень присутствия двух или нескольких компонентов в организме пациента. В некоторых случаях второй компонент вводят однократно или в течение некоторое время, после чего компонент вводят однократно или через некоторое время. В других случаях второй компонент вводят через некоторое время, после чего вводят оба компонента – первый и второй. В следующих вариантах компонент вводят один раз или через некоторое время, после чего второй компонент вводят однократно или через некоторое время. Оба компонента применимы для коктейль-терапии, например, путем введения трех или нескольких активных компонентов.

Использованные здесь термины «совместное введение», «введенный в комбинации с» и их грамматические эквиваленты означают введение выбранных терапевтических компонентов одному пациенту и включают режимы введения, при которых компоненты вводят одинаковыми или разным способами, а также в одно и то же время или в разное время. В некоторых вариантах описанные здесь компоненты вводят совместно с другими компонентами. Эти термины включают введение животному двух или нескольких компонентов, с тем чтобы оба реагента и/или их метаболиты присутствовали в животном одновременно. Они включают одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях и/или введение в композиции, в которой присутствуют оба компонента. Таким образом, в некоторых вариантах описанные здесь и другие компоненты вводят в виде одной композиции. В некоторых вариантах описанные здесь и другие компоненты добавляют к композиции.

Использованные здесь термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному количеству по меньшей мере одного введенного компонента, которое дает желаемый результат, например, ослабляет до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, нуждающиеся в лечении. В некоторых случаях результатом является уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или

течения заболевания или любое другое желательное изменение биологической системы. В некоторых случаях «эффективным количеством» для применения в терапии является указанное здесь количество композиции, содержащей компонент, которое необходимо для достижения клинически заметного ослабления болезни. «Эффективное» количество в каждом отдельном случае определяют любым способом, таким как опыты с постепенным увеличением дозы.

Использованные здесь термины «вводить», «введение» и т.п. относятся к способам доставки компонентов или композиций в нужное место для осуществления биологического воздействия. Эти способы включают, но не ограничиваются этим, пероральное введение, введение в двенадцатиперстную кишку, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное введение и введение в прямую кишку. Способы введения, которые необязательно применяют для компонентов в описанных здесь способах, можно найти в таких источниках, как, например, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa. В некоторых вариантах описанные здесь компоненты и композиции вводят перорально.

Использованный здесь термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, которое не блокирует биологическую активность или свойства описанных здесь компонентов и относительно нетоксичен (т.е. токсичность вещества не превышает значительно его пользу). В некоторых случаях фармацевтически приемлемое вещество можно вводить пациенту, не вызывая значительных нежелательных биологических эффектов или заметного нежелательного взаимодействия с любыми компонентами композиции, в которой оно содержится.

Использованный здесь термин «носитель» относится к сравнительно нетоксичным химическим компонентам, которые в некоторых случаях облегчают внедрение компонента в клетки или ткани.

Использованный здесь термин «несистемный» или «минимально абсорбируемый» относится к низкой системной биодоступности и/или абсорбции введенного соединения. В некоторых примерах соединение несистемного действия представляет собой соединение, которое в основном абсорбируется несистемно. В некоторых вариантах описанные здесь композиции ASBTI доставляют ASBTI в дистальную область подвздошной кишки, толстую кишку

и/или прямую кишку и абсорбируются несистемно (например, существенная часть ASBTI абсорбируется несистематически). В некоторых вариантах несистемная абсорбция соединения несистемного действия 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. %). В некоторых вариантах несистемная абсорбция несистемного соединения составляет < 10 % введенной дозы. В некоторых вариантах несистемная абсорбция несистемного соединения составляет < 15 % введенной дозы. В некоторых вариантах несистемная абсорбция несистемного соединения составляет < 25 % введенной дозы. При альтернативном подходе несистемный ASBTI представляет собой соединение с более низкой системной биодоступностью по сравнению с системной биодоступностью систематического ASBTI (например, соединений 100A, 100C). В некоторых вариантах биодоступность описанного здесь несистемного ASBTI составляет < 30 %, < 40 %, < 50 %, < 60 % или < 70 % биодоступности ASBTI системного действия (например, соединения 100A, 100C).

При альтернативном подходе описанные здесь композиции составлены так, чтобы системно доставлять < 10 % введенной дозы ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции составлены так, чтобы системно доставлять < 20 % введенной дозы ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции составлены так, чтобы системно доставлять < 30 % введенной дозы ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции составлены так, чтобы системно доставлять < 40 % введенной дозы ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции составлены так, чтобы системно доставлять < 50 % введенной дозы ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции составлены так, чтобы системно доставлять < 60 % введенной дозы ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции составлены так, чтобы системно доставлять < 70 % введенной дозы ASBTI. В некоторых вариантах системную абсорбцию определяют любым способом, включая оценку общего количества циркулирующего вещества, количества обнаруженного вещества после введения и т.п.

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 взаимозаменямо с термином транспортер желчных кислот в подвздошной области (IBAT).

Термин «повышенная секреция энтероэндокринного пептида» относится к достаточному увеличению уровня энтероэндокринного пептида, например, при лечении любого заболевания или описанного здесь заболевания. В некоторых вариантах повышенная секреция энтероэндокринного пептида изменяет или ослабляет симптомы холестаза или холестатического заболевания печени.

В различных вариантах описанные здесь фармацевтически приемлемые соли включают в качестве неограничивающих примеров нитрат, хлорид, фосфат, сульфат, ацетат, гексафторфосфат, цитрат, глюконат, бензоат, пропионат, бутират, сульфосалицилат, малеат, лаурат, малат, фумарат, сукцинат, тартрат, амсонат, памоат, *п*-толуолсульфонат, мезилат и т.п. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают в качестве неограничивающих примеров соли щелочноземельных металлов (например, кальция или магния), соли щелочных металлов (например, натрий- или калий-зависимые), соли аммония и т.п.

Термин «необязательно замещенный» или «замещенный», означает, что рассматриваемая группа содержит одну или несколько дополнительных групп. В некоторых вариантах одну или несколько дополнительных групп по отдельности и независимо выбирают из амида, сложного эфира, алкила, циклоалкила, гетероалкила, арила, гетероарила, гетероалициклила, гидроксильной, алкоксильной, арилоксильной, алкилтиогруппы, арилтиогруппы, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, сложного эфира, алкилсульфона, арилсульфона, цианогруппы, галогена, алкоила, алкоилоксигруппы, изоцианатогруппы, тиоцианатогруппы, изотиоцианатогруппы, нитрогруппы, галогеналкила, фторалкила, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы, амидогруппы.

«Алкильная группа» относится к алифатической углеводородной группе. Ссылка на алкильную группу включает «насыщенный алкил» и/или «ненасыщенный алкил». Насыщенная или ненасыщенная алкильная группа включает разветвленную, прямоцепочечную или циклическую группу. В качестве примера алкил включает метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, пентил, изопентил, неопентил и гексил. В некоторых вариантах алкильная группа включает, но не ограничивается этим, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, гексил, этенил, пропенил, бутенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п. «Низший алкил» – это C₁–C₆ алкил. В «гетероалкильной» группе любой один атом углерода алкильной группы замещен гетероатомом с соответствующим числом

присоединенных атомов водорода (например, CH_2 группа замещена на группу NH или O).

Термин «алкилен» относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из приведенных выше одновалентных алкильных групп может стать алкиленом в результате отрыва от алкила второго атома водорода. В одном варианте алкилен представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ алкилен. В другом варианте алкилен представляет собой $\text{C}_1\text{--C}_6$ алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются этим, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и т.п.

«Алкокси» группа относится к (алкил)O-группе, где алкил определен здесь.

Термин «алкиламин» относится к группе $-\text{N}(\text{алкил})_x\text{H}_y$, где алкил определен здесь, а x и y выбирают из группы $x=1, y=1$ и $x=2, y=0$. Если $x=2$, алкильные группы вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно образуют циклическую систему.

«Амид» является химическим фрагментом формулы $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ или $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$, где R выбирают из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного с атомом углерода в цикле) гетероалициклила (связанного с атомом углерода в цикле).

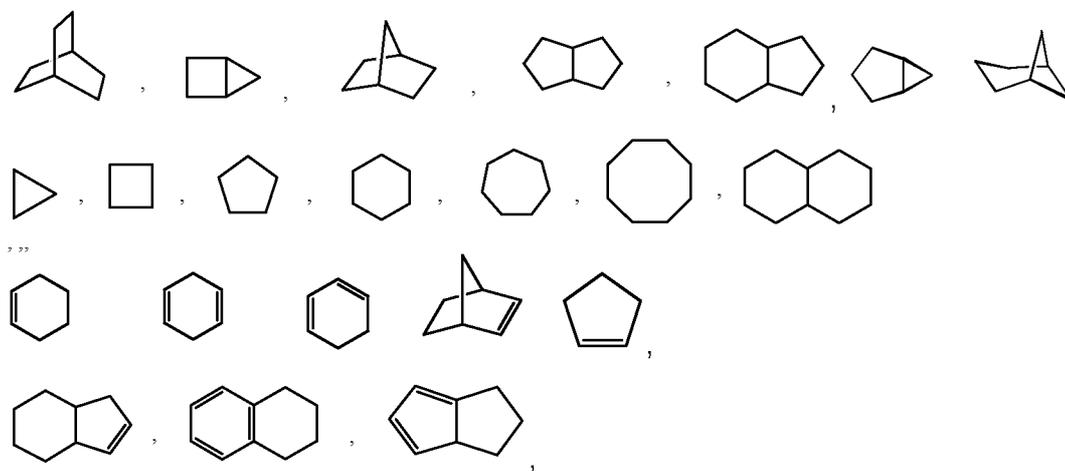
Термин «сложный эфир» относится к химическому фрагменту формулы $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, где R выбирают из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероалициклила.

Использованный здесь термин «арил» относится к ароматическому циклу, где каждый атом, образующий цикл, является атомом углерода. Описанные здесь арильные циклы включают циклы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более атомов углерода. Арильные группы могут необязательно иметь заместители. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются этим, фенил нафталинил.

Термин «ароматический» относится к плоскому циклу с делокализованной системой π -электронов, содержащей $4n+2$ π -электронов, где n является целым числом. Ароматические циклы могут содержать пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более атомов. Ароматические циклы могут необязательно иметь заместители. Термин «ароматический» включает как карбоцилические арильные («арил», например, фенил), так и гетероциклические арильные (или «гетероарильные» или «гетероароматические») группы, (например, пиридин).

Термин включает моноциклическую или полициклическую группу с конденсированными циклами (т.е. циклы, в которых обобщены соседние пары атомов углерода).

Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому радикалу, причем каждый атом из атомов, образующих цикл (т.е. скелетных атомов), является атомом углерода. В различных вариантах циклоалкилы бывают насыщенными или частично ненасыщенными. В некоторых вариантах циклоалкилы конденсированы с ароматическим циклом. Циклоалкильные группы включают группы с 3–10 атомами. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, следующие фрагменты:

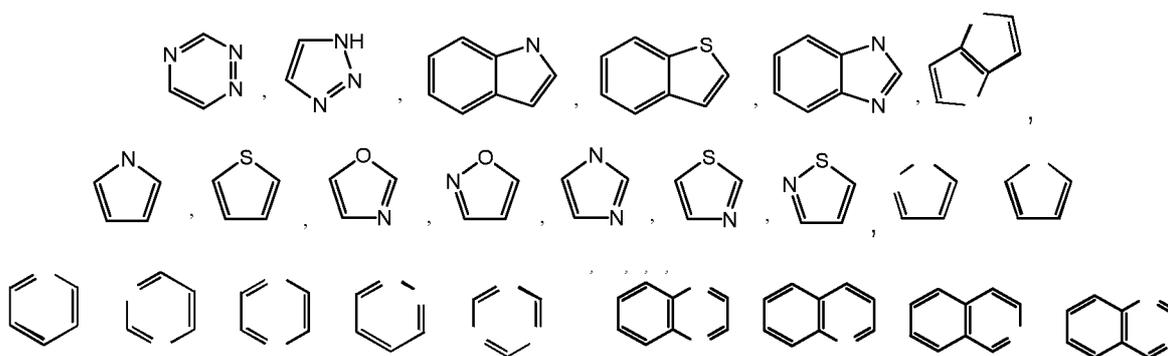


и т.п. Моноциклические циклоалкилы включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин «гетероцикло» относится к гетероароматическим и гетероалициклическим группам, содержащим от одного до четырех гетероатомов, каждый из которых выбирают из O, S и N. В некоторых случаях каждая гетероциклическая группа содержит 4–10 атомов в циклической системе при условии, что цикл указанной группы не содержит двух соседних атомов O или S. Неароматические гетероциклические группы включают группы с 3 атомами в циклической системе, но ароматические гетероциклические группы должны включать по меньшей мере 5 атомов в циклической системе. Гетероциклические группы включают бензо-конденсированные циклические системы. Примером 3-членной гетероциклической группы является азиридилил (полученный из азиридина). Примером 4-членной гетероциклической группы является азетидинил (получен из азетидина). Примером 5-членной гетероциклической группы является тиазолил. Примером 6-членной гетероциклической группы является пиридил и

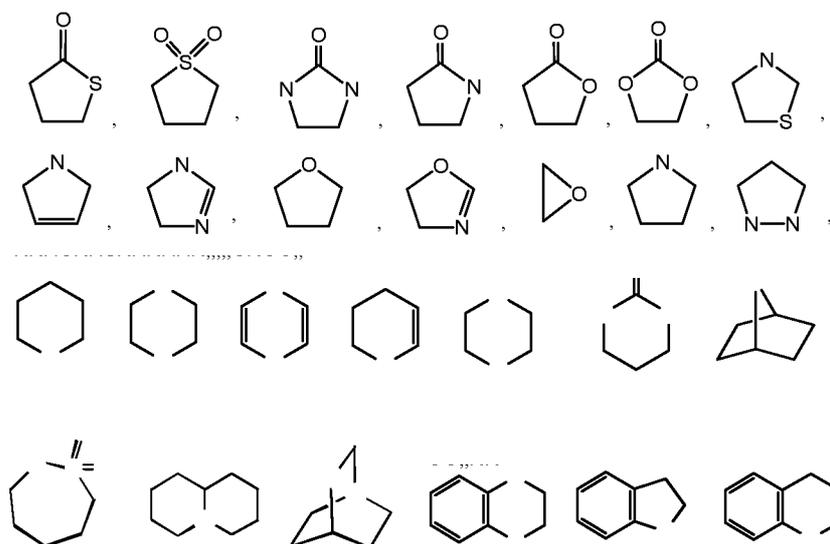
примером 10-членной гетероциклической группы является хинолил. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолил, тиоморфолил, тиооксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, diaзепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил и хинолизил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил.

Термины «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматическая» группа относятся к арильной группе, которая включает один или более гетероатомов в цикле, выбранных из азота, кислорода и серы. N-содержащий «гетероароматический» или «гетероарильный» фрагмент относится к ароматической группе, в которой по меньшей мере один из атомов циклического скелета является атомом азота. В некоторых вариантах гетероарильные группы являются моноциклическими или полициклическими. Иллюстрирующие примеры гетероарильных групп включают следующие:



и т.п.

«Гетероалициклическая» группа или «гетероцикло-» группа относится к циклоалкильной группе, в которой по меньшей мере один атом цикла является гетероатомом, выбранным из азота, кислорода и серы. В различных вариантах радикалы содержат также арил или гетероарил. Иллюстрирующие примеры гетероциклогрупп, также относящиеся к неароматическим гетероциклам, включают:



и т.п. Термин гетероалициклический также включает все циклические формы углеводов, включая, но не ограничиваясь этим, моносахариды, дисахариды и олигосахариды.

Термин «гало» или, альтернативно, «галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

Термины «галогеналкил» и «галогеноксил» включают алкильные и алкокси-структуры, которые содержат один или более атомов галогена. В одних вариантах, где в группу входят более одного галогена, галогены являются одинаковыми или разными. Термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают галогеналкильные и галогеналкоксигруппы соответственно, причем галоген является фтором.

Термин «гетероалкил» включает необязательно замещенные алкильные, алкенильные и алкинильные радикалы, которые включают один или более атомов цикла, отличных от углерода, например, кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинаций. В некоторых вариантах гетероатомы находятся в любых внутренних положениях гетероалкильной группы. Примеры включают, но не ограничиваются этим, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, -CH=CH-O-CH_3 , $\text{-Si(CH}_3\text{)}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH=N-}$

OCH_3 и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах до двух гетероатомов расположены последовательно, например, в $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

«Циано» группа относится к $-\text{CN}$ группе.

«Изоцианато» группа относится к $-\text{NCO}$ группе.

«Тиоцианато» группа относится к $-\text{CNS}$ группе.

«Изотиоцианато» относится к $-\text{NCS}$ группе.

«Алкоилокси» относится к $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ группе.

«Алкоил» относится к $\text{RC}(=\text{O})-$ группе.

Использованный здесь термин «модулировать» относится к тому, что воздействует (например, увеличивает, повышает или поддерживает на определенном уровне).

Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что рассматриваемая группа может содержать одну или несколько дополнительных групп, независимо выбранных из C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, арила, гетероарила, C_2-C_6 гетероалициклической группы, гидрокси, C_1-C_6 алкокси, арилоксила, арилалкокси, аралкилоксила, арилалкилоксила, C_1-C_6 алкилтиогруппы, арилтиогруппы, C_1-C_6 алкилсульфоксида, арилсульфоксида, C_1-C_6 алкилсульфона, арилсульфона, цианогруппы, галогена, C_2-C_8 ацила, C_2-C_8 ацилоксила, нитрогруппы, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 фторалкила и аминогруппы, включая C_1-C_6 алкиламиногруппу, и их производных с защитой. Например, необязательным заместителем может быть L^sR^s , где каждый L^s независимо выбирают из связи, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})-$, или $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{ алкенил})-$; и каждый R^s независимо выбирают из H , (C_1-C_4 алкила), (C_3-C_8 циклоалкила), гетероарила, арила и C_1-C_6 гетероалкила. Необязательно замещенные неароматические группы могут содержать одну или несколько оксогрупп ($=\text{O}$). Защитные группы, которые могут образовать защищенные производные указанных заместителей, известны специалистам в данной области и их можно найти в приведенных выше ссылках, например, Greene and Wuts. В некоторых вариантах описанные здесь алкильные группы необязательно содержат заместитель O , который связан с двумя соседними атомами углерода (т.е. образуется эпоксид).

Использованные здесь термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относятся к достаточному количеству терапевтически активного компонента для обеспечения желаемого эффекта у

пациента. В некоторых вариантах «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» ASBTI относится к достаточному количеству ASBTI для лечения холестаза или холестатического заболевания печени у пациента.

L-Клетки

Заявители установили, что большую роль в восстановлении играют энтероэндокринные L-клетки. Ключевую роль для иммунитета играет также эпителиальный барьер. Следующий продукт сплайсинга пре-проглюкагона A - GLP-2 - выделяется энтероэндокринными L-клетками в дистальном отделе тонкого кишечника и, как было показано, улучшает заживление ран кишечника с участием TGF- β (противовоспалительный цитокин TGF- β), на который лучше реагирует тонкий кишечник, чем толстый кишечник. Было также показано, что GLP-2 ослабляет дисфункцию барьера, вызванную экспериментальным стрессом и пищевой аллергией. Также L-клетки активируются питательными веществами в просвете кишечника, и барьерные нарушения, наблюдаемые в TPN, могут частично отражать гиперсекрецию в отсутствие энтерального стимула. Кроме того, GLP-2 также по меньшей мере частично ответственен за рост и адаптацию, наблюдаемые в моделях короткого кишечника. Поэтому аномальная функция энтероэндокринных клеток (ЕЕС) может предрасполагать к воспалительным заболеваниям желудочно-кишечного (GI) тракта и основное действие nutrient-EEC-vagal направлено на поврежденную кишку, как это предполагается в приведенных вариантах.

L-клетки распределены по эпителиальному слою от двенадцатиперстной до прямой кишки при наибольшем количестве клеток в подвздошной кишке, толстой кишке и прямой кишке. Они характеризуются морфологией открытых клеток при открытии апикальных микроворсинок в просвет и с секреторными пузырьками, расположенными по соседству с базолатеральной мембраной и поэтому находящимися в прямом контакте с питательными веществами в просвете кишечника. Кроме того, L-клетки расположены вблизи нейронов и микроваскулярного русла кишечника, вследствие чего на L-клетку влияют как нервные, так гормональные сигналы. Как и глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) и глюкагоноподобный пептид 2 (GLP-2), L-клетки также секретируют пептид YY (PYY) и глутамат. Клетки являются только одним членом гораздо большего семейства энтероэндокринных клеток, которые секретируют ряд гормонов, включая грелин, GIP, холецистокин, соматостатин и секретин, которые участвуют в локальной координации кишечной физиологии, а также играют более широкую

роль в регулировании высвобождения цитокина и/или регулировании адаптивных процессов, смягчении повреждений кишечника, уменьшении бактериальной транслокации, ингибировании высвобождения свободных кислородных радикалов или любой их комбинации. L-клетки неравномерно распределены в желудочно-кишечном тракте при более высоких концентрациях в дистальной области желудочно-кишечного транта (например, в дистальной области подвздошной кишки, в толстой и прямой кишке).

Желчные кислоты

Желчь содержит воду, электролиты и множество молекул органических веществ, включая желчные кислоты, холестерин, фосфолипиды и билирубин. Желчь секретируется печенью и находится в желчном пузыре и в результате сокращения желчного пузыря при питании жирной пищей проходит через желчный проток в кишечник. Желчные кислоты/соли критичны для пищеварения и абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов в тонком кишечнике. Взрослый человек выделяет 400–800 мл желчи в сутки. Секрецию желчи можно рассматривать как двухстадийный процесс. Вначале гепатоциты секретируют желчь в каналцы, из которых она попадает в желчные протоки, и эта печеночная желчь содержит большие количества желчных кислот, холестерина и других органических веществ. Затем по мере продвижения желчи по желчным протокам она модифицируется в результате добавления водного, богатого бикарбонатом секрета из протоковых клеток эпителия. При нахождении в желчном пузыре желчь сгущается обычно в пять раз.

Наиболее низкий ток желчи наблюдается натощак, и основная часть ее возвращается в желчный пузырь, где она концентрируется. Когда кашица из переваренной пищи поступает в тонкий кишечник, кислота, 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) является гормоном, который стимулирует сокращения желчного пузыря и общего желчного протока, благодаря чему желчь поступает в кишку. Наиболее сильным стимулом высвобождения холецистокинина является присутствие жира в двенадцатиперстной кишке. Секретин является гормоном, выделяемым в ответ на кислоту в двенадцатиперстной кишке, и стимулирует билиарные клетки желчного протока к секретированию бикарбоната и воды, которые расширяют объем желчи и усиливают ее поток в кишечник.

Желчные кислоты/соли являются производными холестерина. Вводимый как часть пищи или синтезируемый в печени холестерин превращается в гепатоцитах в желчные кислоты/соли. Примеры таких желчных кислот/солей включают холевую и хенодезоксихолевую кислоты, которые затем реагируют с аминокислотой (такой как глицин или таурин) с образованием конъюгированной формы, которая активно секретируется в каналцы. Наиболее распространенные соли желчных кислот человека представляют собой холаты и дезоксихолаты, и обычно они конъюгируют либо с глицином, либо с таурином, образуя соответственно гликохолаты или таурохолаты.

Свободный холестерин не растворяется в водных растворах, однако в желчи он становится растворимым из-за присутствия желчных кислот/солей и липидов. Печеночный синтез желчных кислот/солей объясняет наибольшую часть превращений холестерина в теле человека. В человеческом организме примерно 500 мг холестерина превращается в желчные кислоты/соли и ежедневно выводится с желчью. Поэтому секреция в желчь является основным механизмом выведения холестерина. Большие количества желчных кислот/солей ежедневно секретируются в кишечник, но теряются только сравнительно малые их количества. Это объясняется тем, что примерно 95 % желчных кислот/солей, поступающих в двенадцатиперстную кишку, абсорбируется обратно в кровь в подвздошной кишке по механизму, известному как «энтерогепатическая рециркуляция».

Венозная кровь из подвздошной кишки поступает непосредственно в портальную вену и, следовательно, по синусоидным капиллярам печени. Гепатоциты весьма эффективно экстрагируют желчные кислоты/соли из синусоидальной крови и их малая часть выходит из здоровой печени в системную циркуляцию. Затем желчные кислоты/соли транспортируются через гепатоциты и заново секретируются в каналцы. Суммарный эффект этой энтерогепатической рециркуляции состоит в том, что каждая молекула соли желчной кислоты используется примерно 20 раз, часто два или раза во время одной фазы пищеварения. Биосинтез желчи представляет основной метаболический путь холестерина, что соответствует более половины примерно от 800 мг/сутки холестерина, которые человек среднего возраста использует в процессах метаболизма. Для сравнения синтез стероидных гормонов поглощает только примерно 50 мг холестерина в сутки. Более 400 мг соли желчной кислоты необходимо секретировать в кишечник в сутки, и это достигается путем

рециклинга солей желчных кислот. Основная часть солей желчных кислот, секретлируемых в верхнюю часть тонкого кишечника, абсорбируется вместе с пищевыми липидами, которые эмульгируются в нижней части тонкого кишечника. Они отделяются от пищевых липидов и возвращаются в печень для повторного использования. Таким образом, рециклинг способствует секреции 20–30 г соли желчных кислот в тонкий кишечник в сутки.

Желчные кислоты/соли являются амфипатическими, причем часть, полученная из холестерина, содержит как гидрофобные (жирорастворимые) так и полярные (гидрофильные) фрагменты, в то время как конъюгат с аминокислотой обычно является полярным и гидрофильным. Амфипатическая природа обеспечивает выполнение желчными кислотами/солями двух важных функций: эмульгирование липидных агрегатов и растворение и транспорт липидов в водной среде. Желчные кислоты/соли действуют как детергенты для частиц пищевого жира, вызывая разрушение глобул жира или эмульгирование. Эмульгирование важно, т.к. оно заметно увеличивает поверхность жира, доступную для переработки с помощью липаз, которые не могут проникнуть внутрь липидных капель. Кроме того, желчные кислоты/соли являются носителями липидов и способны растворять многие липиды с образованием мицелл, что критично для транспорта и абсорбции жирорастворимых витаминов.

Фармацевтические композиции и способы их использования

В некоторых вариантах описанные здесь композиции вводят для доставки пациенту компонентов, повышающих секрецию энтероэндокринных пептидов. В некоторых вариантах любые описанные здесь композиции предназначены для доставки в подвздошную, прямую и/или толстую кишку. В более конкретных вариантах композиция предназначена для несистемной или локальной доставки в прямую и/или толстую кишку. Следует понимать, что использованный здесь термин доставка в толстую кишку включает доставку в сигмовидную кишку, поперечноободочную кишку и/или восходящую толстую кишку. В еще более конкретных вариантах композиция предназначена для несистемной или локальной доставки в прямую и/или толстую кишку и вводится ректально. В других конкретных вариантах композиция предназначена для несистемной или локальной доставки в прямую и/или толстую кишку и вводится перорально.

В некоторых вариантах предложена композиция, включающая компонент для увеличения секреции энтероэндокринного пептида и необязательно

фармацевтически приемлемый носитель для облегчения симптомов детского холестаза или холестатического заболевания печени.

В некоторых вариантах такая композиция включает компонент для усиления секреции энтероэндокринного пептида и ингибитор абсорбции. В конкретных вариантах ингибитор абсорбции ингибирует абсорбцию (по меньшей мере одного) специфического компонента, повышающего секрецию энтероэндокринного пептида, с которым он объединен. В некоторых вариантах композиция включает компонент для усиления секреции энтероэндокринного пептида, ингибитор абсорбции и носитель (например, носитель для перорального введения или ректального введения в зависимости от способа предполагаемого введения). В некоторых вариантах композиция включает компонент для повышения секреции энтероэндокринного пептида, ингибитор абсорбции и носитель и один или более ингибиторов абсорбции холестерина, энтероэндокринный пептид, ингибитор пептидазы, лиофилизирующий компонент и смачивающий компонент.

В других вариантах описанную здесь композицию вводят перорально для несистемной доставки активного компонента - соли желчной кислоты в прямую и/или толстую кишку, включая сигмовидную кишку, поперечноободочную кишку и/или восходящую толстую кишку. В конкретных вариантах композиции для перорального введения представляют собой, например, пероральные лекарственные формы с оболочкой, либо такие пероральные формы, как таблетки и/или капсулы. Следует понимать, что термины «пациент» или «индивидуум» применяют здесь взаимозаменяемо и включают, например, людей и пациентов, нуждающихся в лечении.

Ингибиторы абсорбции

В некоторых вариантах описанные здесь композиции для несистемной доставки ASBTI включают также ингибитор абсорбции. Используемый здесь термин ингибитор абсорбции включает компонент или группу компонентов, которые ингибируют абсорбцию желчных кислот/солей.

Ингибиторы абсорбции желчных кислот (также названные здесь компонентами для ингибирования абсорбции) включают в качестве неограничивающих примеров анионообменные матрицы, полиамины, полимеры, содержащие четвертичные амины, четвертичные соли аммония, полимеры полиаллиламинов и сополимеры, колесевелам гидрохлорид, CholestaGel полимер (N,N,N-триэтил-6-(2-пропенидамино)-1-гексанаминий хлорида с (хлорметил)оксираном, 2-пропен-1-амин и N-2-пропенил-1-деканамин

гидрохлорид, циклодекстрины, хитозан, производные хитозана, углеводы, которые связывают желчные кислоты, липиды, которые связывают желчные кислоты, белки, белковые вещества, которые связывают желчные кислоты, и антитела и альбумины, которые связывают желчные кислоты. Пригодные циклодекстрины включают такие, которые связывают желчные кислоты/соли, как, в качестве неограничивающего примера, β -циклодекстрин и гидроксипропил- β -циклодекстрин. Пригодные белки включают такие, которые связывают желчные кислоты/соли, как, в качестве неограничивающего примера, альбумин коровьей сыворотки, яичный альбумин, казеин, α -1 кислый гликопротеин, желатин, белки сои, арахиса, миндаля и растительные белки пшеницы.

В некоторых вариантах ингибитором абсорбции является холестирамин. В конкретных вариантах холестирамин объединяют с желчной кислотой. Холестирамин – это ионообменная смола, является полимером стирола, содержащим четвертичные аммонийные группы, поперечно-сшитые дивинилбензолом. В других вариантах ингибитором абсорбции является колестипол. В конкретных вариантах колестипол объединяют с желчной кислотой. Колестипол, ионообменная смола, является сополимером диэтиленотриамин и 1-хлор-2,3-эпоксипропана.

В некоторых вариантах описанных композиций и способов ASBTI связывают с ингибитором абсорбции, в то время как в других вариантах ASBTI и ингибитор абсорбции являются отдельными молекулярными формами. В конкретных вариантах модельная желчная кислота или модифицированная желчная кислота связываются с описанным здесь ингибитором абсорбции желчных кислот.

Ингибиторы абсорбции холестерина

В некоторых вариантах описанная здесь композиция необязательно включает по меньшей мере один ингибитор абсорбции холестерина. Подходящие ингибиторы абсорбции холестерина включают в качестве не ограничивающих примеров эзетимиб (SCH 58235), аналоги эзетимиба, ингибиторы АСТ, стигмастанил фосфорилхолин, аналоги стигмастанил фосфорилхолина, ингибиторы абсорбции холестерина на основе β -лактамов, сульфатные полисахариды, неомицин, спонины растений, стеролы растений, полученный из фитостанола FM-VP4, ситостанол, β -ситостерол, ингибиторы ацил-CoA:холестерин-O-ацилтрансферазы (ACAT), авасимиб, имплитапид, стероидные гликозиды и т.п. Подходящие аналоги эзетимиба включают в качестве неограничивающего примера SCH 48461, SCH 58053 и т.п. Подходящие

ингибиторы АСТ включают в качестве неограничивающего примера анилиды триметоксиалифатических кислот типа С1-976, 3-[децилдиметилсилил]-N-[2-(4-метилфенил)-1-фенилэтил]пропанамида, мелинамида и т.п. Ингибиторы абсорбции холестерина на основе β-лактама включают в качестве неограничивающего примера (3R-4S)-1,4-бис-(4-метоксифенил)-3-(3-фенилпропил)-2-азетидинон и т.п.

Ингибиторы пептидазы

В некоторых вариантах описанные здесь композиции необязательно включают по меньшей мере один ингибитор пептидазы. Такие ингибиторы пептидазы включают, но не ограничиваются этим, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), нейтральные ингибиторы эндопептидазы и ингибиторы превращения фермента. Подходящие ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) включают в качестве неограничивающего примера Вилдаглиптин – (2S)-1-{2-[(3-гидрокси-1-адамантил)амино]ацетил}-пирролидин-2-карбонитрил, Ситаглиптин – (3R)-3-амино-1-[9-(трифторметил)-1,4,7,8-тетразабицикло[4.3.0]нона-6,8-диен-4-ил]-4-(2,4,5-трифторфенил)бутан-1-он и Саксаглиптин – (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-амино-2-(3-гидрокси-1-адамантил)ацетил]-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонитрил. Такие нейтральные ингибиторы эндопептидазы включают, но не ограничиваются этим, Кандоксатрилат и Экадотрил.

Лиофилизующие компоненты/смачивающие компоненты

В некоторых вариантах описанные здесь композиции необязательно включают лиофилизирующий компонент. В некоторых вариантах лиофилизирующий компонент применяют для улучшения распределения композиции в толстой и прямой кишке. Подходящие лиофилизирующие компоненты включают в качестве неограничивающего примера гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, коллоидный диоксид кремния, пропиленгликоль, циклодекстрины, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, полиоксиэтилированные глицериды, поликарбофил, ди-*n*-октиловые эфиры, Cetiol™OE, эфиры алифатических спиртов и полиалкиленгликоля, Aethoxal™B), 2-этилгексилпальмитат, Cegesoft™C 24) и сложные изопропиловые эфиры алифатических кислот.

В некоторых вариантах описанные здесь композиции необязательно включают смачивающий компонент. В некоторых вариантах смачивающий компонент применяют для улучшения смачиваемости композиции в толстой и

прямой кишке. Подходящие смачивающие компоненты включают в качестве неограничивающего примера ионные или неионные поверхностно-активные вещества. В некоторых вариантах поверхностно-активные вещества выбирают, в качестве неограничивающего примера, из SLS, полочсамеров (например, полочсамера 188), полисорбатов (например, 20 или 80), стеарилгептаноата, сложных эфиров каприловой/каприновой кислот, сложных эфиров насыщенных алифатических спиртов C_{12} – C_{18} , изостеарилдиглицерида изостеариновой кислоты, натрийдодецилсульфата, изопропилмиристата, изопропилпальмитата и смеси изопропилмиристат/изопропилстеарат/изопропилпальмитат.

Витамины

В некоторых вариантах предложенные здесь способы включают также введение одного или нескольких витаминов.

В некоторых вариантах витамин представляет собой витамины А, В1, В2, В3, В5, В6, В7, В9, В12, С, D, Е, К, фолевую кислоту, пантотеновую кислоту, ниацин, рибофлавин, тиамин, ретинол, бета каротин, пиридоксин, аскорбиновую кислоту, холекальциферол, цианкобаламин, токоферолы, филохинон, менахинон.

В некоторых вариантах витамин является жирорастворимым, таким как витамины А, D, Е, К, ретинол, бета-каротин, холекальциферол, токоферолы, филохинон. В предпочтительных вариантах жирорастворимым витамином является токоферола полиэтиленгликольсукцинат (TPGS).

Секвестранты/связующие желчных кислот

В некоторых вариантах секвестрант лабильной желчной кислоты зависит от фермента. В некоторых вариантах фермент является бактериальным. В некоторых вариантах фермент является бактериальным ферментом, который содержится в высокой концентрации в толстой или прямой кишке человека по сравнению с концентрацией в тонком кишечнике. Примеры систем, активирующих микрофлору, включают лекарственные формы, содержащие пектин, галатоманнан и/или Azo гидрогели и/или конъюгаты гликозидов (например, конъюгаты с D-галактозидом, β -D-ксилопиранозидом и т.п.) с активным компонентом. Примеры ферментов микрофлоры желудочно-кишечного тракта включают бактериальные гликозидазы, такие, как D-галактозидаза, β -D-глюкозидаза, β -L-арабинофуранозидаза, β -D-ксилопиранозидаза или т.п.

В некоторых вариантах действие лабильного секвестранта желчной кислоты зависит от времени. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или разрушается через 1, 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 секунд секвестрирования. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или разрушается через 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или 55 секунд секвестрирования. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или разрушается через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 минут секвестрирования. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или разрушается через примерно 15, 20, 25, 30, 35, 45, 50 или 55 минут секвестрирования. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или разрушается через примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часов секвестрирования. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или разрушается через 1, 2 или 3 суток секвестрирования.

В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты имеет низкое сродство к желчной кислоте. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к первичной желчной кислоте и низкое сродство к вторичной желчной кислоте.

В некоторых вариантах действие лабильного секвестранта желчной кислоты зависит от pH. В некоторых вариантах pH-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при pH 6 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при pH выше 6. В некоторых вариантах pH-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при pH 6.5 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при pH выше 6.5. В некоторых вариантах pH-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при pH 7 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при pH выше 7. В некоторых вариантах pH-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при pH 7.1 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при pH выше 7.1. В некоторых вариантах pH-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при pH 7.2 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при pH выше 7.2. В некоторых вариантах pH-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при pH 7.3 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при pH выше 7.3. В некоторых вариантах pH-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при pH 7.4 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при pH выше 7.4. В некоторых

вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при рН 7.5 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при рН выше 7.5. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при рН 7.6 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при рН выше 7.6. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при 7.7 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при рН выше 7.7. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при рН 7.8 или ниже и низкое сродство к желчной кислоте при рН выше 7.8. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 6. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 6.5. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7.1. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7.2. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7.3. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7.4. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7.5. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7.6. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7.7. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7.8. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разрушается при рН выше 7.9.

В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты представляет собой лигнин или модифицированный лигнин. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты представляет собой поликатионный полимер или сополимер. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты представляет собой полимер или сополимер, включающий одну или несколько N-алкенил-N-алкиламиногрупп; одну или несколько N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкилазаниевых групп; одну или несколько N,N,N-триалкил-N-алкенилазаниевых групп; одну или несколько алкениламинных групп; или их комбинации.

В некоторых вариантах связующий желчной кислоты представляет собой холестирамин и различные композиции, включающие холестирамин, которые описаны, например, в патентах США №№ 3383 281; 3308 020; 3769 399; 3846 541 ; 3974 272; 4172 120; 4252 790; 4340 585; 4814 354; 4874 744; 4895 723; 5695 749; и 6066 336. В некоторых вариантах связующий желчной кислоты представляет собой холестипол или холезевелам.

Способы

В некоторых вариантах здесь предложены способы лечения детского холестаза или холестатического заболевания печени у детей, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI. В некоторых вариантах здесь предложены способы лечения детского холестаза или холестатического заболевания печени, включающие контактирование желудочно-кишечного тракта от подвздошной кишки до толстой и/или прямой кишки пациента с ASBTI. Также здесь предложены способы уменьшения уровня желчных кислот в энтероцитах, уменьшения повреждения гепатоцеллюлярной или кишечной архитектуры, вызванного холестазом или холестатическим заболеванием печени у пациента, включающие введение больному терапевтически эффективного количества ASBTI.

В некоторых вариантах здесь предложены способы лечения детского холестаза или холестатического заболевания печени, включающие доставку в подвздошную кишку или толстую кишку или прямую кишку пациента терапевтически эффективного количества любого описанного здесь ASBTI. В некоторых вариантах здесь предложены способы уменьшения повреждения гепатоцеллюлярной или кишечной архитектуры или клеток из-за холестаза или холестатического заболевания печени, включающие введение терапевтически эффективного количества ASBTI. В некоторых вариантах здесь предложены способы уменьшения уровня желчных кислот/солей в энтероцитах, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества ASBTI.

В некоторых вариантах здесь предложены способы ингибирования рециклинга желчных кислот в результате введения больному любого из описанных здесь соединений. В некоторых вариантах описанный здесь ASBTI системно абсорбируется после введения. В некоторых вариантах описанный здесь ASBTI абсорбируется несистемно. В некоторых вариантах описанный здесь ASBTI вводят больному перорально. В некоторых вариантах описанный здесь ASBTI доставляется и/или высвобождается в подвздошной кишке пациента.

В некоторых случаях при контактировании подвздошной кишки ребенка с ASBTI (например, любым описанным здесь ASBTI) ингибируется повторное поглощение желчных кислот и увеличивается концентрация желчных кислот/солей вблизи L-клеток в дистальной области подвздошной кишки и/или в толстой кишке и/или прямой кишке, что приводит к уменьшению содержания желчных кислот в энтероцитах, уменьшению уровня желчных кислот в сыворотке и печени, уменьшению суммарного содержания желчных кислот и/или уменьшению повреждений архитектуры подвздошной кишки, вызванных холестазами или холестатическим заболеванием печени. Не ограничиваясь конкретной теорией, можно утверждать, что уменьшение уровня желчных кислот в сыворотке и/или печени ослабляет холестаз и/или холестатическое заболевание.

Описанное здесь соединение вводят любым подходящим способом, включая в качестве неограничивающего примера следующие способы введения: перорально, в брюшину, парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутримышечно), в нос, за щеку, местно, ректально или чрескожно. Любые описанные здесь соединения или композиции вводят в виде препарата, соответствующего лечению новорожденного или малыша. При лечении новорожденного или малыша любые описанные здесь соединения или композиции вводят в виде препарата для перорального введения (например, твердом или жидком). В некоторых вариантах детскую лекарственную форму выбирают из раствора, сиропа, суспензии, эликсира, порошка для восстановления с образованием суспензии или раствора, лингвальной/шипучей таблетки, жевательной таблетки, леденца, леденца на палочке, охлаждающих леденцов, пастилок, палочек, рассасывающихся во рту таблеток, рассасывающихся во рту палочек и тонкого порошка или мелких гранул для перорального введения.

В некоторых вариантах описанное здесь соединение или композицию вводят в виде детской лекарственной формы, предназначенной для лечения детей. В некоторых вариантах описанные здесь соединение или композицию для лечения подростков вводят в виде детской лекарственной формы. В некоторых вариантах описанные здесь соединение или композицию вводят в виде детской лекарственной формы при лечении новорожденных или малышей. В некоторых вариантах описанное здесь соединение или композицию для лечения новорожденных или малышей вводят в виде препарата для перорального введения (например, твердого или жидкого). В некоторых вариантах описанную

детскую лекарственную форму вводят перед едой, вместе с пищей или после приема пищи.

В некоторых вариантах соединение или композиция, включающие описанное здесь соединение, вводят для профилактики и/или терапевтического лечения. При терапевтическом применении соединение вводят больному, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного снятия симптомов заболевания или состояния. В разных случаях количество, эффективное для такого применения, зависит от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, статуса здоровья, массы и реакции на лекарства, а также заключения лечащего врача.

При профилактическом применении соединения или композиции, включающие описанное здесь соединение, вводят пациенту, подверженному так или иначе риску конкретного заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах такого применения точные количества введенных соединений зависят от состояния здоровья, веса пациента и т.п. Кроме того, в некоторых случаях введения описанных здесь соединения или композиции эффективные количества для такого применения зависят от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествовавшей терапии, статуса здоровья пациента, отклика на лекарства и заключения лечащего врача.

В некоторых случаях, когда после введения выбранной дозы описанных здесь соединения или композиции состояние пациента не улучшается, по заключению врача введение описанных здесь соединения или композиции для ослабления, регулирования или ограничения симптомов расстройства, заболевания или состояния необязательно становится хроническим, т.е. применяется в течение длительного периода времени, включая пожизненное.

В некоторых вариантах эффективное количество данного компонента зависит от одного или нескольких факторов, таких как конкретное соединение, тяжесть заболевания или состояния, характеристики пациента (например, масса), нуждающегося в лечении, и его определяют соответственно конкретным обстоятельствам, включая, например конкретный введенный компонент, способ введения, состояние, которое надо лечить, и пациента, который получает лечение. В некоторых вариантах вводимые дозы включают дозы вплоть до максимальной переносимой дозы. В некоторых вариантах вводимые дозы

включают дозы вплоть до максимальной дозы, переносимой новорожденным или малышом.

В некоторых вариантах больному вводят примерно 0.001–5000 мг в сутки, примерно 0.001–1500 мг в сутки, примерно 0.001–100 мг/сутки, примерно 0.001–50 мг/сутки или примерно 0.001–30 мг/сутки или примерно 0.001–10 мг/сутки описанного здесь соединения. В различных вариантах желательную дозу удобно приготовить в виде единственной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более малых доз в сутки. В различных вариантах единичная доза составляет примерно от 0.001 мг/кг до примерно 500 мг/кг. В различных вариантах единичная доза составляет примерно от 0.001, 0.01, 0.1, 1 или 10 мг/кг до примерно 10, 50, 100 или 250 мг/кг. В различных вариантах единичная доза ASBTI составляет примерно от 0.001 мг/кг до примерно 100 мг/кг. В различных вариантах единичная доза ASBTI составляет примерно от 0.001 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В различных вариантах единичная доза ASBTI составляет примерно от 0.001 мг/кг до примерно 10 мг/кг. В различных вариантах единичную дозу ASBTI вводят через каждые 6 часов, каждые 12 часов, каждые 24 часов, каждые 48 часов, каждые 72 часов, каждые 96 часов, каждые 5 суток, каждые 6 суток или один раз в неделю.

Если состояние пациента улучшается, то после заключения врача необязательно дают ASBTI непрерывно; альтернативно вводимую дозу лекарства временно уменьшают или временно прекращают на некоторое время (например, «лекарственные каникулы»). Длительность периода без приема лекарства необязательно варьируют между 2 сутками и 1 годом, в том числе, только в качестве примера, он составляет 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. Уменьшение дозы во время лекарственных каникул составляет 10%–100 %, в том числе, только в качестве примера, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % или 100 %. В некоторых вариантах суммарная единичная доза ASBTI находится в приведенном выше интервале.

После того, как состояние пациента улучшилось, вводят при необходимости поддерживающую дозу. Затем дозу или частоту введения либо оба параметра уменьшают в зависимости от симптомов до уровня, при котором продолжается

улучшение заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах пациентам требуются перерывы в лечении в течение длительного времени до появления любых симптомов заболевания.

В некоторых случаях индивидуальный режим лечения в зависимости от многих переменных и значительные отклонения от этих рекомендованных значений входят в описанный здесь объем изобретения. Указанные здесь дозы необязательно изменяют в зависимости от многих переменных, таких как, в качестве неограничивающего примера, активность используемого соединения, болезнь или состояние, которые надо лечить, способ введения, пожелания пациента, тяжесть заболевания или состояния и заключение лечащего врача.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов необязательно определяют с помощью фармацевтических процедур с культурами клеток или подопытными животными, включая, но не ограничиваясь этим, определение LD₅₀ (летальная доза для 50 % популяции) и ED₅₀ (терапевтически эффективная доза для 50 % популяции). Соотношение доз между эффектами токсичности и терапевтической эффективности является терапевтическим индексом и его можно выразить в виде соотношения LD₅₀ и ED₅₀. Предпочтительны соединения с высокими терапевтическими индексами. В некоторых вариантах данные, полученные из анализа клеточных культур и на животных, применяют для подбора интервала доз в применении к человеку. В конкретных вариантах доза описанных здесь соединений лежит в интервале концентраций, которые включают ED₅₀ при минимальной токсичности. Дозу необязательно изменяют в этом интервале в зависимости от применяемой лекарственной формы и способа введения.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества любого описанного здесь несистемного ASBTI (например, ASBTI, включающего фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшено по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества любого системно абсорбированного ASBTI (например, соединений 100A, 100C). В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества любого описанного здесь несистемного ASBTI (например, ASBTI, который включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные группы) уменьшается по меньшей мере на 10 %, по меньшей мере на 20 %, по меньшей мере на 30 %, по меньшей мере на 40 %, по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 60 %, по

меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 80 % или по меньшей мере на 90 % по сравнению с AUC любого системно абсорбированного ASBTI (например, соединения 100A, 100C).

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы I, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные группы) уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы I, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы I, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы I, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы II, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы II, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы II, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы II, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно

на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы II, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы II, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы II, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы II, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100C. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100C.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы IV, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы IV, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы IV, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы I, которое включает

фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы IV, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы IV, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения IV, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы IV, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы V, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы V, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы V, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы V, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах the AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы V, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы V, которое включает

фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы VI или VID, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы VI или VID, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы VI или VID, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы VI или VID, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах терапевтически эффективного количества соединения формулы VI или VID, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы VI или VID, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы VI или VID, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах C_{\max} терапевтически эффективного количества любого описанного здесь несистемного ASBTI (например, ASBTI, который включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается по меньшей мере на 10 %, по меньшей мере на 20 %, по меньшей мере на 30 %, по меньшей мере на 40 %, по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 60 %, по меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 80 % или по меньшей мере на 90 % по сравнению с C_{\max} любого системно абсорбированного ASBTI (например, соединения 100A).

Например, C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB or IIIC уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается примерно на 25 % по сравнению с C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA или IIIB уменьшается примерно на 50 % по сравнению с C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения 100C. В других вариантах C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается примерно на 75 % по сравнению с C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения 100C.

В некоторых вариантах введенная фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество соли желчной кислоты, модельной соли желчной кислоты, ингибитор абсорбции и носитель (например, носитель для перорального введения или носитель для ректального введения в зависимости от предполагаемого способа введения). В некоторых вариантах применяемая или вводимая фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество соли желчной кислоты или модельной соли желчной кислоты, ингибитор абсорбции, носитель и один или более ингибиторов абсорбции холестерина, энтероэндокринный пептид, ингибитор пептидазы, лиофилизирующий и смачивающий компоненты.

В конкретном варианте композиция, применяемая для изготовления лекарственной формы для ректального введения включает соль желчной кислоты или модельную соль желчной кислоты, носитель для ректального введения, необязательный ингибитор абсорбции холестерина, необязательный энтероэндокринный пептид, необязательный ингибитор пептидазы, необязательный лиофилизирующий компонент и необязательный смачивающий компонент. В некоторых вариантах вводимые ректально композиции включают аноректальный отклик. В конкретных вариантах аноректальный отклик представляет собой повышение секреции одного или нескольких типов энтероэндокринных побочных клеток (например, L-клеток) в толстой кишке и/или прямой кишке (например, в эпителиальном слое толстой и/или прямой кишки). В

некоторых вариантах аноректальный отклик поддерживается в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часов. В других вариантах аноректальный отклик поддерживается в течение 24–48 часов, в то время как в других вариантах аноректальный отклик поддерживается в течение более 48 часов.

В другом конкретном варианте фармацевтическая композиция, применяемая для приготовления лекарственной формы для перорального введения, включает соль желчной кислоты, модельную желчную кислоту или модельную соль желчной кислоты, ингибитор абсорбции, носитель для перорального введения, необязательный ингибитор абсорбции холестерина, необязательный энтероэндокринный пептид, необязательный ингибитор пептидазы, необязательный лиофилизирующий компонент и необязательный смачивающий компонент. В некоторых вариантах вводимые перорально композиции вызывают аноректальный отклик. В конкретных вариантах аноректальный отклик представляет собой усиление секреции одного или нескольких типов энтероэндокринных побочных клеток в толстой кишке и/или прямой кишке (например, L-клеток в эпителиальном слое толстой и/или прямой кишки). В некоторых вариантах аноректальный отклик поддерживается в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часов. В других вариантах аноректальный отклик поддерживается в течение 24–48 часов, в то время как в других вариантах аноректальный отклик поддерживается в течение более 48 часов.

Способы введения и дозы

В некоторых вариантах композиции, описанные здесь и введенные описанными здесь способами, составляют таким образом, чтобы ингибировать повторное поглощение желчных кислот или понизить уровень содержания желчных кислот в сыворотке или печени. В некоторых вариантах описанные здесь композиции составляют для ректального или перорального введения. В некоторых вариантах такие препараты вводят ректально или перорально соответственно. В некоторых вариантах описанные здесь композиции объединяют с устройством для локальной доставки композиций в прямую и/или толстую кишку (сигмовидную кишку, поперечную ободочную кишку или восходящую кишку). В некоторых вариантах для ректального введения описанные здесь композиции готовят в виде клизм, ректальных гелей, ректальных пен, ректальных аэрозолей, суппозиториев, желейных суппозиториев или удерживаемых клизм. В некоторых вариантах

перорального введения описанные здесь композиции готовят для перорального введения и введения в кишечник в толстую кишку.

В некоторых вариантах описанные здесь композиции или способы являются несистемными. В некоторых вариантах описанные здесь композиции доставляют ASBTI в дистальную область подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку несистемно (например, значительная часть компонента, увеличивающего секрецию энтероэндокринного пептида, абсорбируется несистемно). В некоторых вариантах описанные здесь пероральные композиции доставляют ASBTI в дистальную область подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку несистемно (например, значительная часть компонента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида, абсорбируется несистемно). В некоторых вариантах описанные здесь ректальные композиции доставляют ASBTI в дистальную область подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку несистемно (например, значительная часть компонента, увеличивающего секрецию энтероэндокринного пептида, абсорбируется несистемно). В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 90 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 80 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 70 % масс./масс. ASBTI. В некоторых описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 60 % масс./масс. ASBTI. В некоторых описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 50 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 40 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 30 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 25 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 20 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 15 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 10 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 5 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах системную

абсорбцию определяют любым способом, включая определения суммарного циркулирующего количества, количества, наблюдаемого после введения и т.п.

В некоторых вариантах описанные здесь композиции и препараты вводят по меньшей мере один раз в сутки. В некоторых вариантах препараты, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере дважды в сутки, в то время как в других вариантах препараты, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере три раза в сутки. В некоторых вариантах препараты, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере пять раз в сутки. Следует понимать, что в некоторых вариантах режим дозирования композиции, содержащей описанный здесь ASBTI, устанавливают после учета различных факторов, таких как возраст пациента, пол и питание.

Концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 1 мМ до примерно 1 М. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 1 мМ до примерно 750 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 1 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 5 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 10 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 25 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 50 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 100 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 200 мМ до примерно 500 мМ.

В некоторых вариантах любая описанная здесь композиция содержит терапевтически эффективное количество урсодиола (например, для лечения холестаза или холестатического заболевания печени). В некоторых вариантах урсодиол можно заменить на любую другую терапевтическую желчную кислоту или ее соль. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.01 мг до примерно 10 г урсодиола. В некоторых вариантах описанная здесь композиция или способ включает введение примерно

от 0.1 мг до примерно 500 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанная здесь композиция или способ включает введение примерно от 0.1 мг до примерно 100 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 мг до примерно 50 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 мг до примерно 10 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.5 мг до примерно 10 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 ммоль до примерно 1 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.01 ммоль до примерно 500 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 ммоль до примерно 100 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.5 ммоль до примерно 30 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.5 ммоль до примерно 20 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 1 ммоль до примерно 10 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.01 ммоль до примерно 5 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 ммоль до примерно 1 ммоль урсодиола. В различных вариантах некоторые желчные кислоты/соли обладают разными возможностями, соответственно которым необязательно устанавливают дозу. Например, при изучении TGR5-трансфектированных клеток CHO агониста TGR5 потенциал природных желчных кислот/солей показывает следующий рейтинг потенциала: литохолевая кислота (LCA) > дезоксихолевая кислота (DCA) > муохолевая кислота (Muro-CA) > лагодезоксихолевая кислота (lago-DCA) > хенодезоксихолевая кислота (CDCA) > холевоая кислота (CA) > гиодезоксихолевая кислота (HDCA) > урсодезоксихолевая кислота (UDCA); и анализы TGR5-трансфектированных CHO клеток показывают, что EC₅₀ (в мкМ) для UDCA составил 36.4, TauroCA (TCA) 4.95 и LCA 0.58.

В некоторых вариантах при направленном воздействии на дистальный отдел желудочно-кишечного тракта (например, дистальную область подвздошной кишки, толстую и/или прямую кишку) описанные композиции и способы эффективны (например, в уменьшении роста микробов и/или ослаблении

симптомов холестаза или холестатического заболевания печени) при уменьшенной дозе энтероэндокринного пептида (например, по сравнению с пероральной дозой, которая не воздействует направленно на дистальный отдел желудочно-кишечного тракта).

Препараты для ректального введения

Описанные здесь фармацевтические композиции для несистемной доставки описанного соединения в прямую кишку и/или в толстую кишку готовят для ректального введения в виде ректальных клизм, ректальных пен, ректальных гелей и ректальных суппозиториях. Компоненты таких препаратов описаны здесь. Следует понимать, что применяемые здесь фармацевтические композиции представляют собой или включают описанные здесь препараты. В некоторых вариантах ректальные препараты включают ректальные клизмы, пены, гели или суппозитории.

В некоторых вариантах описанные композиции и/или препараты включают жидкие носители или дополнительные растворители, в том числе, в качестве неограничивающего примера, очищенную воду, пропиленгликоль, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, полиэтиленгликоль, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-пропен-3-ол (аллиловый спирт), пропиленгликоль, глицерин, 2-метил-2-пропанол, формамид, метилформамид, диметилформамид, этилформамид, диэтилформамид, ацетамид, метилацетамид, диметилацетамид, этилацетамид, диэтилацетамид, 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, N-этил-2-пирролидон, тетраметилмочевина, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, пропиленкарбонат, 1,2-бутиленкарбонат, 2,3-бутиленкарбонат, диметилсульфоксид, диэтилсульфоксид, гексаметилфосфорамид, пировиноградный альдегид, диметилацеталь, диметилизосорбид и их комбинации.

В некоторых вариантах применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах стабилизаторы включают, но не ограничиваются этим, моно- и диглицериды полиоксиэтиленовых насыщенных алифатических кислот.

В некоторых вариантах поверхностно-активные вещества/эмульгаторы, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера смеси цетостеарилового спирта и сорбитана, этерифицированного полиоксиэтиленовыми алифатическими кислотами, полиоксиэтиленовые алифатические кислоты, полиоксиэтиленовые алифатические сложные эфиры, алифатические кислоты, сульфатированные алифатические кислоты, фосфатированные желчные кислоты, сульфосукцинаты,

амфотерные поверхностно-активные вещества, неионные полочсамеры, неионные мероксаполи, нефтепродукты, алифатические амины, производные полисилоксана, сложные эфиры алифатических кислот и сорбитана, лаурет-4, PEG-2 дилаурат, стеариновая кислота, лауратсульфт натрия, диоктил натрий сульфосукцинат, кокоамфипропионат, полочсамер 188, мероксапол 258, триэтаноламин, диметикон, полисорбат 60, сорбитанмоностеарат, фармацевтически приемлемые соли и комбинации.

В некоторых вариантах неионные поверхностно-активные вещества, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера: фосфолипиды, алкилполи(этиленоксид), полочсамеры (например, полочсамер 188), полисорбаты, натрийдиоктилсульфосукцинат, Brij™-30 (Laureth-4), Brij™-58 (Ceteth-20) и Brij™-78 (Steareth-20), Brij™-721 (Steareth-21), Crillet-1 (Polysorbate 20), Crillet-2 (Polysorbate 40), Crillet-3 (Polysorbate 60), Crillet 45 (Polysorbate 80), Myrj-52 (PEG-40 Stearate), Myrj-53 (PEG-50 Stearate), Pluronic™ F77 (Poloxamer 217), Pluronic™ F87 (Poloxamer 237), Pluronic™ F98 (Poloxamer 288), Pluronic™ L62 (Poloxamer 182), Pluronic™ L64 (Poloxamer 184), Pluronic™ F68 (Poloxamer 188), Pluronic™ L81 (Poloxamer 231), Pluronic™ L92 (Poloxamer 282), Pluronic™ L101 (Poloxamer 331), Pluronic™ P103 (Poloxamer 333), Pluracare™ F 108 NF (Poloxamer 338) и Pluracare™ F 127 NF (Poloxamer 407) и их комбинации. Полимеры Pluronic™ выпускают BASF, США и Германия.

В некоторых вариантах анионные поверхностно-активные вещества, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают, в качестве неограничивающего примера лаурилсульфат натрия, натрий додецилсульфат (SDS), лауратсульфат аммония, алкилсульфатные соли, алкилбензолсульфонат и их комбинации.

В некоторых вариантах катионные поверхностно-активные вещества, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера бензалконий хлорид, бензетоний хлорид, цетилтриэтиламмоний бромид, гексадецилтриметиламмоний бромид, другие соли алкилтриметиламмония, цетилпиридиний хлорид, полиэтоксилированный жир и их комбинации.

В некоторых вариантах загустители, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера природные полисахариды, полусинтетические полимеры, синтетические

полимеры и их комбинации. Природные полисахариды включают в качестве неограничивающего примера акацию, агар, альгинаты, каррагинан, гуар, арабик, трагакантовую камедь, пектины, декстран, геллановую и ксантановую камеди. Полисинтетические полимеры включают в качестве неограничивающего примера сложные эфиры целлюлозы, модифицированные крахмалы, модифицированные целлюлозы, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Синтетические полимеры включают в качестве неограничивающего примера полиоксиалкилены, поливиниловый спирт, полиакриламид, полиакрилаты, карбоксиполиметилэтилен (карбомер), поливинилпирролидон (повидоны), поливинилацетат, полиэтиленгликоли и полуксамер. Другие загустители включают в качестве неограничивающего примера полиоксиэтиленгликоль изостеарат, цетиловый спирт, полигликоль 300 изоцианат, пропиленгликоль, коллаген, желатин и алифатические кислоты (например, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, пальмитолеиновая кислота, линолевая кислота, линоленовая кислота, олеиновая кислота и т.п.).

В некоторых вариантах хелатирующие компоненты, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или ее соли, фосфаты и их комбинации.

В некоторых вариантах концентрация хелатирующего компонента или компонентов, применяемых в описанных здесь ректальных препаратах, составляет, например, примерно 0.1 %, 0.15 %, 0.2 %, 0.25 %, 0.3 %, 0.4 % или 0.5 % (масс./об.).

В некоторых вариантах консерванты, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера парабены, аскорбилпальмитат, бензойную кислоту, бутилированный гидроксинизол, бутилированный гидрокситолуол, хлорбутанол, этилендиамин, этилпарабен, метилпарабен, бутилпарабен, пропилпарабен, монотиоглицерин, фенол, фенилэтиловый спирт, пропилпарабен, бензоат натрия, пропионат натрия, формальдегид натрийсульфоксилат, метабисульфит, сорбиновую кислоту, диоксид серы, малеиновую кислоту, пропилгаллат, бензалконийхлорид, бензетоний хлорид, бензиловый спирт, хлогексидин ацетат, хлогексидин

глюконат, сорбиновую кислоту, калийсорбитол, хлорбутанол, феноксиэтанол, цетилпиридиний хлорид, нитрат фенилртути, тримерозол и их комбинации.

В некоторых вариантах антиоксиданты, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксинизол, бутилированный гидрокситолуол, гипофосфористую кислоту, монотиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, сульфит натрия, бисульфит натрия, формальдегид натрийсульфоксилат, метабисульфит калия, метабисульфит натрия, кислород, хиноны, *трет*-бутилгидрохинон, эриторбиновую кислоту, оливковое масло (*olea eurpaea*), пентасодиум пентетат, пентетовую кислоту, диэтилентриаминпентауксусную кислоту, токоферол, токоферилацетат и их комбинации.

Фармацевтически приемлемые консерванты включают четвертичные аммониевые соли, такие как бензалконий хлорид, спирты типа бензилового спирта, органические кислоты или их соли и производные, такие как бензойная кислота, бензоат натрия, сорбиновая кислота, сорбат калия, пропионовая кислота, пропионат натрия, парабены типа метилпарагидроксибензоата, пропилпарагидроксибензоата, этилпарагидроксибензоата или бутилпарагидроксибензоата, водные консерванты, хлоргексидин диацетат, диглюконат. При планировании применения данной композиции предпочтительно, чтобы консерванты можно было давать детям. Предпочтительными консервантами являются парабены, такие как метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, этилпарагидроксибензоат или бутилпарагидроксибензоат, в частности метилпарагидроксибензоат или пропилпарагидроксибензоат. Консерванты присутствуют в композиции в такой концентрации, чтобы обеспечить достаточную противомикробную активность в исходном препарате или в жидкой композиции после разведения. Предпочтительно, чтобы концентрация консервантов в полученной разведенной жидкой композиции составляла примерно до 3 % (масс./масс.), более предпочтительно примерно до 2.5 % (масс./масс.), более предпочтительно примерно до 2 % (масс./масс.) в зависимости от конкретного применяемого консерванта.

Композиция настоящего изобретения может также включать один или более антиоксидантов, таких как, например, метабисульфит натрия, бисульфит натрия, сульфит натрия, тиосульфат натрия, аскорбиновая кислота, ВНА

(бутилгидроксинизол), ВНТ (бутилгидрокситолуол), витамин Е, пропилгаллат, аскорбилпальмитат, или комплексообразующие компоненты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), лимонная кислота, винная кислота, натрий гексаметафосфат и т.п. При планировании применения данной композиции предпочтительно, чтобы консерванты можно было давать детям. Предпочтительными антиоксидантами являются ВНА, ВНТ, витамин Е или пропилгаллат. В некоторых вариантах концентрация антиоксиданта или антиоксидантов, применяемых в описанных здесь ректальных препаратах, достаточна для достижения желаемого результата, например, примерно 0.1 %, 0.15 %, 0.2 %, 0.25 %, 0.3 %, 0.4 % или 0.5 % (масс./об.).

Смазки, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера природный или синтетический жир или масло, (например, триглицериды алифатических кислот и т.п.). В некоторых вариантах смазки включают в качестве неограничивающего примера глицерин (также называемый глицерол, 1,2,3-пропантриол и тригидроксипропан), полиэтиленгликоли (PEGs), пропиленгликоль, полиизобутен, полиэтиленоксид, бегеновую кислоту, бегениловый спирт, сорбит, маннит, лактозу, полидиметилсилоксан и их комбинации.

В некоторых вариантах мукоадгезивные и/или биоадгезивные полимеры применяют в описанных здесь комбинациях и/или препаратах в качестве ингибиторов абсорбции компонента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида в слизистой оболочке прямой или толстой кишки. Биоадгезивные или мукоадгезивные полимеры включают в качестве неограничивающего примера гидроксипропилцеллюлозу, гомополимеры полиэтиленоксида, сополимеры поливинилового эфира и малеиновой кислоты, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, пропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поликарбофил, поливинилпирролидон, карбопол, полиуретаны, сополимеры полиэтиленоксида-полипропиленоксида, натрийкарбоксиэтилцеллюлозу, полиэтилен, полипропилен, лектины, ксантановую камедь, альгинаты, альгинат натрия, полиакриловую кислоту, хитозан, гиалуроновую кислоту и ее сложноэфирные производные, гомополимер винилацетата, кальцийполикарбофил, желатин, природные камеди, камедь карайи, трагакант, альгин, хитозан, крахмалы, пектины и их комбинации.

В некоторых вариантах буферы/pH-устанавливающие компоненты, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в

качестве неограничивающего примера фосфорную кислоту, одноосновный фосфат натрия или калия, триэтаноламин (TRIS), BICINE, HEPES, Trizma, глицин, гистидин, аргинин, лизин, аспарагин, аспартовую кислоту, глутамин, глутаминовую кислоту, карбонат, бикарбонат, метафосфат калия, фосфат калия, одноосновный ацетат натрия, уксусную кислоту, ацетаты, лимонную кислоту, безводный цитрат натрия, дигидрат цитрата натрия и их комбинации. В некоторых вариантах добавляют кислоту или основание для установления нужного значения pH. Подходящие кислоты или основания включают в качестве неограничивающего примера HCl, NaOH и KOH.

В некоторых вариантах концентрация буфера и буферов, применяемых в описанных здесь ректальных препаратах, достаточна для достижения или поддержания физиологически необходимого значения pH, например, примерно 0.1 %, 0.2 %, 0.3 %, 0.4 %, 0.5 %, 0.6 %, 0.8 %, 0.9 % или 1.0 % (масс./масс.).

Модификаторы тоничности, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера хлорид натрия, хлорид калия, фосфат натрия, маннит, сорбит или глюкозу.

Детские лекарственные формы препаратов и композиций

В некоторых вариантах здесь предложен препарат или детская фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество любого описанного здесь соединения. В некоторых примерах фармацевтическая композиция содержит ингибитор ASBT (например, любой описанный здесь ASBTI).

В некоторых вариантах подходящие лекарственные формы включают в качестве неограничивающего примера водные или неводные дисперсии для перорального введения, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, препараты с регулируемым высвобождением, легкоплавкие препараты, шипучие препараты, лиофилизированные препараты, жевательные таблетки, конфеты-тянучки, рассасывающиеся во рту таблетки, порошки для восстановления в виде суспензии или раствора, сыпучие порошки или гранулы для перорального введения, драже, препараты с замедленным высвобождением, препараты с пролонгированным высвобождением, препараты с пульсирующим высвобождением, препарат из множества частиц, препарат с немедленным высвобождением и регулируемым высвобождением. В некоторых вариантах здесь предложена фармацевтическая композиция, в которой детскую лекарственную форму выбирают из раствора, сиропа, суспензии, эликсира, порошка для

восстановления до суспензии или раствора, лиофилизованной/шипучей таблетки, жевательной таблетки, конфеты-тянучки, леденца, охлаждающего леденца, пастилок, тонких узких полосок для перорального введения, распадающейся во рту таблетки, распадающейся во рту узкой палочки, саше и сыпучего порошка или гранул для перорального введения.

В другом аспекте здесь предложена фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере один эксципиент представляет собой ароматизатор или подсластитель. В некоторых вариантах предложено покрытие из оболочки. В некоторых вариантах предложена технология для маскировки вкуса, при которой частицы лекарства покрывают полимером с нейтральным вкусом путем распылительной сушки, влажной грануляции, применения псевдокипящего слоя и микроинкапсулирования; технология покрытия расплавленными восками из смеси расплавленных восков и других фармацевтических адъювантов, захват частиц лекарства путем комплексообразования, флокуляции или коагуляции водной дисперсии полимера; адсорбция частиц лекарства на смоле и неорганических носителях и диспергирование твердого вещества, при этом лекарство и одно или несколько соединений с нейтральным вкусом расплавляют и охлаждают либо соосаждают путем выпаривания растворителя. В некоторых вариантах предложены препараты из частиц лекарства или гранул с отложенным или поддерживаемым высвобождением со скоростью, регулируемой полимером или матрицей.

Подходящие подсластители включают сахарозу, глюкозу, фруктозу или интенсивные подсластители, т.е. более сладкие компоненты по сравнению с сахарозой (например, по меньшей мере в 10 раз слаще сахарозы). Подходящие интенсивные подсластители включают аспартам, сахарин в виде натриевой, калиевой или кальциевой соли, калий ацесульфам, сукралозу, алитам, ксилит, цикламат, неомат, неогесперидин дигидрохалькон или его смеси, тауматин, палатинит, стевиозид, ребаудиозид, Magnasweet(R). Суммарная концентрация подсластителей может быть от нулевой до примерно 300 мг/мл в расчете на жидкую композицию после ее разведения.

Для улучшения приятного вкуса жидкой композиции после разведения в водной среде можно добавить в композицию один или более вкусовых компонентов, с тем чтобы замаскировать вкус ингибитора ASBT. Такой компонент может быть подсластителем, ароматизатором или их комбинацией. Компонент, маскирующий вкус, обычно вводят в фармацевтическую композицию в количестве

примерно до 0.1 % или 5 % масс. от всей фармацевтической композиции. В предпочтительном варианте настоящего изобретения композиция содержит как подсластитель(и), так и ароматизатор(ы).

Ароматизатор представляет собой вещество, способное улучшить вкус или запах композиции. Подходящие природные или синтетические ароматизаторы выбирают из стандартного справочника, например, из Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3rd edition (1995). Неограничивающие примеры ароматизаторов и/или подсластителей, применяемых в описанных здесь препаратах, включают, например, акациевый сироп, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварский крем, ягоды, черную смородину, ирис, цитрат кальция, камфору, карамель, вишню, вишневый крем, шоколад, корицу, жевательную резинку, цитрус, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сладкую вату, какао, колу, вишневую отдушку, цитрусовую отдушку, цикламат, циламат, декстрозу, эвкалипт, эвгенол, фруктозу, фруктовый пунш, имбирь, глицирретинат, глицирриза, лакричный сироп, виноград, грейпфрут, мед, изомальт, лимон, лайм, лимонный крем, моноаммония глирризинат (MagnaSweet®), мальтол, маннит, кленовый сироп, алтей аптечный, ментол, мятный крем, ягодную смесь, неогесперидин DC, неотам, апельсин, грушу, персик, мяту перечную, мятный крем, Prosweet® Powder, малину, корневое пиво, ром, сахарин, сафрол, сорбит, мяту, мятный крем, клубнику, клубничный крем, стевию, сукралозу, сукрозу, натрий сахарин, сахарин, аспартам, ацесульфам калий, маннит, талин, силитол, сукралозу, сорбит, швейцарский крем, тагатозу, тангерин, тауматин, тутти-фрутти, ванилин, грецкий орех, арбуз, дикую вишню, винтергрэн, ксилит или любые комбинации этих душистых компонентов, 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 можно использовать по отдельности или в комбинации из двух или нескольких веществ. В некоторых вариантах водная жидкая дисперсия содержит подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0.001 об. % до примерно 5.0 об. % водной дисперсии. В одном варианте водная жидкая дисперсия включает подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0.001 об. % до примерно 1.0 об. % водной дисперсии. В другом варианте водная жидкая дисперсия включает подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0.005 об. % до примерно 0.5 об. % водной дисперсии. В еще одном варианте водная жидкая дисперсия включает подсластитель или ароматизатор в

концентрации примерно от 0.01 об. % до примерно 1.0 об. % водной дисперсии. В еще одном варианте водная жидкая дисперсия включает подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0.01 об. % до примерно 0.5 об. % водной дисперсии.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции готовят удобным способом с применением одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая, например, эксципиенты и добавки, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, пригодные для фармацевтического применения. В некоторых вариантах тип препарата зависит от выбранного способа введения. Суммарные данные об описанных здесь фармацевтических композициях можно найти, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Использованный здесь термин фармацевтическая композиция относится к смеси описанных здесь соединений, например, соединений формулы I–VI, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие компоненты, суспендирующие компоненты, загустители и/или эксципиенты. В некоторых случаях фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или в определенную клетку. В некоторых вариантах реализации на практике предложенных здесь способов лечения или применения терапевтически эффективные количества описанных здесь соединений вводят в фармацевтическую композицию для пациента, страдающего заболеванием, расстройством или состоянием, которые надо лечить. В конкретных вариантах пациентом является человек. Как здесь показано, описанные здесь соединения применяют отдельно либо в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими компонентами.

В некоторых вариантах описанные здесь фармацевтические препараты вводят пациенту любым способом, таким как, в качестве неограничивающего примера, парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутримышечно), в нос, за щеку, местно, ректально или чрескожно.

В некоторых вариантах описанные здесь фармацевтические композиции включают одно или несколько описанных здесь соединений в качестве активного

компонента без кислоты или основания или в виде фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах описанные здесь соединения применяют в виде N-оксида в кристаллическом либо аморфном виде (т.е. в виде полиморфа). В некоторых ситуациях описанное здесь соединение существует в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем представленных здесь соединений. В некоторых вариантах описанное здесь соединение существует в несольватированной или сольватированной форме, причем сольватированные формы включают любые фармацевтически приемлемые растворители, например, воду, этанол и т.п. Сольватированные формы представленных здесь соединений были описаны выше.

«Носитель» включает в некоторых вариантах фармацевтически приемлемый эксципиент, и его выбирают на основании совместимости с описанными здесь соединениями, такими как соединения любой формулы I–VI, и скорости высвобождения нужной лекарственной формы. Примеры носителей включают такие вещества, как связующие, суспендирующие компоненты, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазки, смачивающие компоненты, разбавители и т.п. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Кроме того, в некоторых вариантах описанные здесь фармацевтические композиции приготовлены в виде лекарственной формы. В некоторых вариантах здесь предложена пригодная для введения пациенту лекарственная форма, включающая описанное здесь соединение. В некоторых вариантах подходящие лекарственной формы включают в качестве неограничивающего примера водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, суспензии, твердые пероральные лекарственные формы, аэрозоли, препараты с регулируемым высвобождением, легкоплавкие препараты, шипучие препараты, лиофилизированные препараты, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, препараты с отложенным высвобождением, препараты с пролонгированным высвобождением, препараты с пульсирующим высвобождением, препараты из множества частиц, препараты со смешанным немедленным и регулируемым высвобождением.

В некоторых аспектах композицию или препарат, содержащий одно или несколько описанных здесь соединений, вводят перорально для доставки ASBTI по месту или описанное здесь соединение вводят в толстую и/или прямую кишку. Формы единичной дозы таких композиций включают пилюлю, таблетку или капсулу, приготовленные для доставки в кишечник в толстую кишку. В некоторых вариантах такие пилюли, таблетки или капсулы содержат описанные здесь композиции, захваченные или внедренные в микросферы. В некоторых вариантах микросферы включают в качестве неограничивающего примера НРМС капсулы микрочастиц хитозана, капсулы и микросферы ацетат-бутират целлюлозы (СAB). В некоторых вариантах пероральные лекарственные формы готовят традиционными способами, известными специалистам в области фармацевтических препаратов. Например, в некоторых вариантах таблетки готовят по стандартным процедурам обработки таблеток и на стандартном оборудовании. Примерами способа формирования таблеток является прямое прессование порошковой, кристаллической или гранулированной композиции, содержащей сами активные компоненты или комбинацию с одним или более носителями, добавками и т.п. В альтернативных вариантах таблетки готовят способом влажной или сухой грануляции. В некоторых вариантах таблетки готовят путем формования, а не прессования влажного или другого деформируемого вещества.

В некоторых вариантах таблетки для перорального ведения содержат различные эксципиенты, включая в качестве неограничивающего примера связующие, разбавители, смазки, дезинтеграторы, наполнители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, консерванты, красители, ароматизаторы и т.п. В некоторых вариантах связующие применяют для придания таблетке когезивных свойств, чтобы таблетка оставалась целой после прессования. Подходящие связующие включают в качестве неограничивающего примера крахмал (в том числе зерновой крахмал и прежелатинизированный крахмал), желатин, сахара (включая сахарозу, глюкозу, декстрозу и лактозу), полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, воски и природные и синтетические камеди, например, акациевый натрийальгинат, поливинилпирролидон, полимеры целлюлозы (в том числе гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидоксиэтилцеллюлозу и т.п.), вигум и их комбинации. В некоторых вариантах разбавители применяют для увеличения объема таблетки, чтобы придать ей практически пригодный размер. Подходящие

разбавители включают в качестве неограничивающего примера дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал, порошковый сахар и их комбинации. В некоторых вариантах смазки применяют для того, чтобы облегчить производство таблеток; примеры подходящих смазок включают в качестве неограничивающего примера растительные масла, такие как арахисовое, хлопковое, кунжутное, оливковое, кукурузное и какао-масло, глицерин, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту и их комбинации. В некоторых вариантах дезинтеграторы применяют для облегчения разрушения таблетки и включают в качестве неограничивающего примера крахмала, глины, целлюлозы, альгины, камеди, поперечно-сшитые полимеры и их комбинации. Наполнители включают в качестве неограничивающего примера диоксид кремния, диоксид титана, оксид алюминия, тальк, каолин, порошок целлюлозы и микрокристаллическую целлюлозу, а также растворимые вещества типа маннита, мочевины, сахарозы, лактозы, декстрозы, хлорида натрия и сорбита. В некоторых вариантах стабилизаторы применяют для ингибирования или замедления реакций разложения лекарства, например, окислительных реакций. В некоторых вариантах поверхностно-активные вещества представляют собой анионные, катионные, амфотерные или неионные поверхностно-активные компоненты.

В некоторых вариантах описанные здесь соединения вводят перорально вместе с носителем, пригодным для доставки в дистальную область желудочно-кишечного тракта (например, в дистальную область подвздошной кишки, толстую или прямую кишку).

В некоторых вариантах описанная здесь композиция включает ASBTI или другие описанные здесь соединения вместе с матрицей (например, матрицей, включающей гипермеллозу), которая обеспечивает регулируемое высвобождение активного компонента в дистальной части подвздошной кишки и/или толстой кишки. В некоторых вариантах композиция включает pH-чувствительный полимер (например, матрицу MMX™ от Cosmo Pharmaceuticals), что обеспечивает регулируемое высвобождение активного компонента в дистальной части подвздошной кишки. Примеры таких pH-чувствительных полимеров, пригодных для регулируемого высвобождения, включают, но ограничиваются этим, 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 основном pH (например, pH примерно от 7 до примерно 8). В некоторых вариантах композиция, пригодная для регулируемого высвобождения в дистальной области подвздошной кишки, содержит активный компонент в виде микрочастиц (например, частиц микронного размера). В некоторых вариантах ядро из разлагающегося в отсутствие ферментов поли(dl-лактид-когликоlid) (PLGA) служит для доставки компонента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида (например, желчной кислоты) в дистальную область подвздошной кишки. В некоторых вариантах лекарственная форма, включающая компонент, усиливающий секрецию энтероэндокринного пептида (например, желчной кислоты), покрыта кишечнорастворимым полимером (например, Eudragit® S-100, ацетатфталатцеллюлозы, поливинилацетатфталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложные эфиры метакриловой кислоты и т.п.) для доставки в конкретный центр подвздошной кишки и/или толстой кишки. В некоторых вариантах бактериально активированные системы служат для целевой доставки в дистальную область подвздошной кишки. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственной формы, содержащие пектин, галактоманнан и/или Azo гидрогели и/или конъюгаты активного компонента 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 или т.п.

В некоторых вариантах действие лабильного секвестранта желчной кислоты зависит от времени. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или распадается через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 секунд секвестрирования. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или распадается через 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или 55 секунд секвестрирования. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или распадается через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 минут секвестрирования. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или распадается через примерно 15, 20, 25, 30, 35, 45, 50 или 55 минут секвестрирования. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты высвобождает желчную кислоту или распадается через примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

распадается при рН выше 6. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 6.5. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7.1. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7.2. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7.3. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7.4. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7.5. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7.6. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7.7. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7.8. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты распадается при рН выше 7.9.

В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты представляет собой лигнин или модифицированный лигнин. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты представляет собой поликатионный полимер или сополимер. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты представляет собой полимер или сополимер, включающий одну или несколько N-алкенил-N-алкиламиновых групп; одну или несколько N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкилазаниевых групп; одну или несколько N,N,N-триалкил-N-алкенилазаниевых групп; одну или несколько алкениламинных групп; или их комбинации.

В некоторых вариантах связующий желчной кислоты представляет собой холестирамин и различные композиции, включающие холестирамин, которые описаны, например, в патентах США №№ 3383 281; 3308 020; 3769 399; 3846 541 ; 3974 272; 4172 120; 4252 790; 4340 585; 4814 354; 4874 744; 4895 723; 5695 749; и 6066 336. В некоторых вариантах связующий желчной кислоты представляет собой холестипол или холезевелам.

Способы

В некоторых вариантах здесь предложены способы лечения детского холестаза или холестатического заболевания печени, включающие несистемное введение терапевтически эффективного количества ASBTI. В некоторых вариантах здесь предложены способы лечения детского холестаза или

холестатического заболевания печени, включающие контактирование желудочно-кишечного тракта от подвздошной кишки до толстой и/или прямой кишки с ASBTI у больного, нуждающегося в лечении. Также здесь предложены способы снижения уровня желчных кислот в энтероцитах, уменьшения повреждения гепатоцеллюлярной или кишечной архитектуры, вызванных холестазом или холестатическим заболеванием печени у пациента, включающие введение больному терапевтически эффективного количества ASBTI.

В некоторых вариантах здесь предложены способы лечения детского холестаза или холестатического заболевания печени, включающие доставку пациенту в подвздошную кишку или толстую кишку или прямую кишку терапевтически эффективного количества любого описанного здесь ASBTI. В некоторых вариантах здесь предложены способы уменьшения повреждения гепатоцеллюлярной или кишечной архитектуры или клеток в результате холестаза или холестатического заболевания печени, включающие введение терапевтически эффективного количества ASBTI. В некоторых вариантах здесь предложены способы снижения уровня желчных кислот/солей в интраэнтероцитах, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества ASBTI.

В некоторых вариантах здесь предложены способы ингибирования рециклинга желчных кислот в результате введения больному любого из описанных здесь соединений. В некоторых вариантах описанный здесь ASBTI системно абсорбируется после введения. В некоторых вариантах описанный здесь ASBTI абсорбируется несистемно. В некоторых вариантах описанный здесь ASBTI вводят больному перорально. В некоторых вариантах описанный здесь ASBTI доставляется и/или высвобождается в подвздошной кишке пациента.

В некоторых случаях при контактировании подвздошной кишки ребенка с ASBTI (например, любым описанным здесь ASBTI) ингибируется повторное поглощение желчных кислот и увеличивается концентрация желчных кислот/солей вблизи L-клеток в дистальной области подвздошной кишки и/или в толстой кишке и/или прямой кишке, что приводит к уменьшению содержания желчных кислот в интраэнтероцитах, уменьшению уровня желчных кислот в сыворотке и печени, уменьшению суммарного содержания желчных кислот и/или уменьшению повреждений архитектуры подвздошной кишки, вызванных холестазом или холестатическим заболеванием печени. Не ограничиваясь

конкретной теорией, можно утверждать, что уменьшение уровня желчных кислот в сыворотке и/или печени ослабляет холестаза и/или холестатическое заболевание.

Описанное здесь соединение вводят любым подходящим способом, включая в качестве неограничивающего примера следующие способы введения: перорально, в брюшину, парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутримышечно), в нос, за щеку, местно, ректально или чрескожно. Любые описанные здесь соединения или композиции вводят в препарате, соответствующем лечению новорожденного или малыша. Любые описанные здесь соединения или композиции при лечении новорожденного или малыша вводят в виде препарата для перорального введения (например, твердом или жидком). В некоторых вариантах детскую лекарственную форму выбирают из раствора, сиропа, суспензии, эликсира, порошка для восстановления с образованием суспензии или раствора, лингвальной/шипучей таблетки, жевательной таблетки, леденца, леденца на палочке, охлаждающих леденцов, пастилок, тонких леденцовых палочек, рассасывающихся во рту таблеток, рассасывающихся во рту палочек и гранул с покрытием для перорального введения.

В некоторых вариантах описанное здесь соединение или композицию вводят в виде детской лекарственной формы, предназначенной для лечения детей. В некоторых вариантах описанные здесь соединение или композицию для лечения подростков вводят в виде детской лекарственной формы. В некоторых вариантах описанные здесь соединение или композицию вводят в виде детской лекарственной формы для лечения новорожденных или малышей. В некоторых вариантах описанные здесь соединение или композицию для лечения новорожденных или малышей вводят в составе препарата для перорального введения (например, твердого или жидкого). В некоторых вариантах описанную детскую лекарственную форму вводят перед едой, вместе с пищей или после приема пищи.

В некоторых вариантах соединение или композицию, включающую описанное здесь соединение, вводят для профилактики и/или терапевтического лечения. В терапевтическом применении соединения вводят больному, страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного снятия симптомов заболевания или состояния. В различных случаях количество, эффективное для такого применения, зависит от тяжести и течения заболевания или состояния,

предшествующей терапии, статуса здоровья, массы и реакции на лекарства, а также заключения лечащего врача.

При профилактическом применении соединения или композиции, включающие описанное здесь соединение, вводят пациенту, подверженному так или иначе риску конкретного заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах такого применения точные количества введенных соединений зависят от состояния здоровья пациента, массы и т.п. Кроме того, в некоторых случаях введения описанных здесь соединения или композиции эффективные количества для такого применения зависят от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, статуса здоровья пациента, отклика на лекарства и заключения лечащего врача.

В некоторых случаях, если после введения выбранной дозы описанных здесь соединения или композиции состояние пациента не улучшается, то по заключению врача введение описанных здесь соединения или композиции необязательно становится хроническим, т.е. в течение длительного периода времени, включая пожизненное, для ослабления, регулирования или ограничения симптомов расстройства, заболевания или состояния.

В некоторых вариантах эффективное количество данного компонента зависит от одного или нескольких факторов, таких как конкретное соединение, тяжесть заболевания или состояния, индивидуальные особенности пациента (например, масса), нуждающегося в лечении, и его определяют соответственно конкретным обстоятельствам, включая, например конкретный введенный компонент, способ введения, состояние, которое надо лечить, и особенности пациентов, которые получают лечение. В некоторых вариантах вводимые дозы включают дозы вплоть до максимально переносимой дозы. В некоторых вариантах вводимые дозы включают дозы вплоть до максимальной дозы, переносимой новорожденным или малышом.

В некоторых вариантах больному вводят примерно 0.001–5000 мг в сутки, примерно 0.001–1500 мг в сутки, примерно 0.001–100 мг/сутки, примерно 0.001–50 мг/сутки или примерно 0.001–30 мг/сутки или примерно 0.001–10 мг/сутки описанного здесь соединения. В различных вариантах нужную дозу удобно приготовить в виде единственной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более малых доз в сутки. В различных вариантах единичная доза составляет примерно

от 0.001 мг/кг до примерно 500 мг/кг. В различных вариантах единичная доза составляет примерно от 0.001, 0.01, 0.1, 1 или 10 мг/кг до примерно 10, 50, 100 или 250 мг/кг. В различных вариантах единичная доза ASBTI составляет примерно от 0.001 мг/кг до примерно 100 мг/кг. В различных вариантах единичная доза ASBTI составляет примерно от 0.001 мг/кг до примерно 50 мг/кг. В различных вариантах единичная доза ASBTI составляет примерно от 0.001 мг/кг до примерно 10 мг/кг. В различных вариантах единичную дозу ASBTI вводят через каждые 6 часов, каждые 12 часов, каждые 24 часов, каждые 48 часов, каждые 72 часов, каждые 96 часов, каждые 5 суток, каждые 6 суток или один раз в неделю.

В случае, если состояние пациента улучшается, то после заключения врача ASBTI необязательно дают непрерывно; альтернативно вводимую дозу лекарства временно уменьшают или прекращают давать на некоторое время (например, «лекарственные каникулы»). Длительность лекарственных каникул необязательно варьируют между 2 сутками и 1 годом, включая только 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. Уменьшение дозы во время лекарственных каникул включает 10%–100%, в том числе только в качестве примера 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%. В некоторых вариантах суммарная единичная доза ASBTI находится в приведенном выше интервале.

После того, как состояние пациента улучшилось, вводят при необходимости поддерживающую дозу. Затем дозу или частоту введения дозы либо оба параметра уменьшают в зависимости от симптомов до уровня, при котором продолжается улучшение заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах пациентам требуются перерывы в лечении в течение длительного времени при рецидиве любых симптомов.

В некоторых случаях индивидуальный режим лечения в зависимости от многих переменных и значительные отклонения от этих рекомендованных значений входят в описанный здесь объем изобретения. Приведенные здесь дозы необязательно изменяют в зависимости от многих переменных, таких как, в качестве неограничивающего примера, активность используемого соединения, болезнь или состояние, которые надо лечить, способ введения, пожелания пациента, тяжесть заблевания или состояния и заключение лечащего врача.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов необязательно определяют с помощью фармацевтических процедур с культурами клеток или подопытными животными, включая, но не ограничиваясь этим, определение LD_{50} (летальная доза для 50 % популяции) и ED_{50} (терапевтически эффективная доза для 50% популяции). Соотношение доз между эффектами токсичности и терапевтической эффективности является терапевтическим индексом и его можно выразить в виде соотношения LD_{50} и ED_{50} . Предпочтительны соединения с высоким терапевтическим индексом. В некоторых вариантах данные, полученные из анализов клеточных культур и на животных, применяют для подбора интервала доз для применения к человеку. В конкретных вариантах дозы описанных здесь соединений лежат в интервале концентраций, которые включают ED_{50} при минимальной токсичности. Дозу необязательно изменяют в этом интервале в зависимости от применяемой лекарственной формы и способа введения.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества любого несистемного ASBTI, описанного здесь (например, ASBTI, включающего фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), бывает уменьшено по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества любого системно абсорбированного ASBTI (например, соединений 100A, 100C). В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества любого описанного здесь несистемного ASBTI (например, ASBTI, который включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные группы) уменьшается по меньшей мере на 10 %, по меньшей мере на 20 %, по меньшей мере на 30 %, по меньшей мере на 40 %, по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 60 %, по меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 80 % или по меньшей мере на 90 % по сравнению с AUC любого системно абсорбированного ASBTI (например, соединения 100A, 100C).

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы I, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные группы) уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно

(например, соединение формулы I, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы I, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы I, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы II, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы II, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы II, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы II, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы II, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы II, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы II, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы II, которое включает

фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB or IIIC уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100C. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100C.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы IV, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы IV, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы IV, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы I, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы IV, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы IV, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC

терапевтически эффективного количества соединения IV, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы IV, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы V, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы V, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы V, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы V, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80% или примерно на 90% по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы V, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединение формулы V, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах системное воздействие терапевтически эффективного количества соединения формулы VI или VID, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы VI или VID, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы) уменьшается по сравнению с системным воздействием терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы VI или VID,

которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы VI или VID, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В некоторых вариантах терапевтически эффективного количества соединения формулы VI или VID, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы VI или VID, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 50 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A. В других вариантах AUC терапевтически эффективного количества соединения формулы I, которое абсорбируется несистемно (например, соединения формулы VI или VID, которое включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается примерно на 75 % по сравнению с AUC терапевтически эффективного количества соединения 100A.

В некоторых вариантах C_{\max} терапевтически эффективного количества любого описанного здесь несистемного ASBTI (например, ASBTI, который включает фрагмент несистемного действия типа L-K или другие описанные здесь группы), уменьшается по меньшей мере на 10 %, по меньшей мере на 20 %, по меньшей мере на 30 %, по меньшей мере на 40 %, по меньшей мере на 50 %, по меньшей мере на 60 %, по меньшей мере на 70 %, по меньшей мере на 80 % или по меньшей мере на 90 % по сравнению с C_{\max} любого системноабсорбированного ASBTI (например, соединения 100A).

Например, C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB or IIIC уменьшается примерно на 10 %, примерно на 20 %, примерно на 30 %, примерно на 40 %, примерно на 50 %, примерно на 60 %, примерно на 70 %, примерно на 80 % или примерно на 90 % по сравнению с C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается примерно на 25 % по сравнению с C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения 100C. В некоторых вариантах C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA или IIIB уменьшается примерно на 50 % по сравнению с C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения 100C. В других вариантах

C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения формулы III, IIIA, IIIB или IIIC уменьшается примерно на 75 % по сравнению с C_{\max} терапевтически эффективного количества соединения 100C.

В некоторых вариантах введенная фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество соли желчной кислоты, модельной соли желчной кислоты, ингибитор абсорбции и носитель (например, носитель для перорального введения или носитель для ректального введения в зависимости от предполагаемого способа введения). В некоторых вариантах применяемая или вводимая фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество соли желчной кислоты или модельной соли желчной кислоты, ингибитор абсорбции, носитель и один или более ингибиторов абсорбции холестерина, энтероэндокринный пептид, ингибитор пептидазы, лиофилизирующий и смачивающий компоненты.

В конкретном варианте композиция, применяемая для приготовления лекарственной формы для ректального введения, включает соль желчной кислоты или модельную соль желчной кислоты, носитель для ректального введения, необязательный ингибитор абсорбции холестерина, необязательный энтероэндокринный пептид, необязательный ингибитор пептидазы, необязательный лиофилизирующий компонент и необязательный смачивающий компонент. В некоторых вариантах вводимые ректально композиции включают аноректальный отклик. В конкретных вариантах аноректальный отклик представляет собой увеличение секреции одного или нескольких типов энтероэндокринных побочных клеток (например, L-клеток) в толстой кишке и/или прямой кишке (например, в эпителиальном слое толстой и/или прямой кишки). В некоторых вариантах аноректальный отклик сохраняется в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часов. В других вариантах аноректальный отклик сохраняется в течение 24–48 часов, в то время как в других вариантах аноректальный отклик сохраняется в течение более 48 часов.

В другом конкретном варианте фармацевтическая композиция, применяемая для приготовления лекарственной формы для перорального введения включает соль желчной кислоты или модельную соль желчной кислоты, ингибитор абсорбции, носитель для перорального введения, необязательный ингибитор абсорбции холестерина, необязательный энтероэндокринный пептид, необязательный ингибитор пептидазы, необязательный лиофилизирующий

компонент и необязательный смачивающий компонент. В некоторых вариантах вводимые перорально композиции вызывают аноректальный отклик. В конкретных вариантах аноректальный отклик представляет собой увеличение секреции одного или нескольких типов энтероэндокринных побочных клеток в толстой кишке и/или прямой кишке (например, L-клеток в эпителиальном слое толстой и/или прямой кишки). В некоторых вариантах аноректальный отклик сохраняется в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часов. В других вариантах аноректальный отклик сохраняется в течение 24–48 часов, в то время как в других вариантах аноректальный отклик сохраняется в течение более 48 часов.

Способы введения и дозы

В некоторых вариантах композиции, описанные здесь и вводимые описанными здесь способами, изготавливают с таким расчетом, чтобы ингибировать повторное поглощение желчных кислот или понизить уровень желчных кислот в сыворотке или печени. В некоторых вариантах описанные здесь композиции предназначены для ректального или перорального введения. В некоторых вариантах такие препараты вводят ректально или перорально соответственно. В некоторых вариантах описанные здесь композиции объединяют с устройством для локальной доставки композиций в прямую и/или толстую кишку (сигмовидную кишку, поперечную ободочную кишку или восходящую кишку). В некоторых вариантах для ректального введения описанные здесь композиции готовят в виде клизм, ректальных гелей, ректальных пен, ректальных аэрозолей, суппозиториев, желейных суппозиториев или удерживаемых клизм. В некоторых вариантах перорального введения описанные здесь композиции готовят для перорального введения и введения в кишечник в толстую кишку.

В некоторых вариантах описанные здесь композиции или способы являются несистемными. В некоторых вариантах описанные здесь композиции доставляют ASBTI в дистальную область подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку и несистемно (например, значительная часть компонента, увеличивающего секрецию энтероэндокринного пептида, абсорбируется несистемно). В некоторых вариантах описанные здесь пероральные композиции доставляют ASBTI в дистальную область подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку несистемно (например, значительная часть компонента, увеличивающего секрецию энтероэндокринного пептида, абсорбируется несистемно). В некоторых вариантах описанные здесь ректальные композиции доставляют ASBTI в

дистальную область подвздошной кишки, толстую кишку и/или прямую кишку несистемно (например, значительная часть компонента, увеличивающего секрецию энтероэндокринного пептида, абсорбируется несистемно). В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 90% масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 80 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 70 % масс./масс. ASBTI. В некоторых описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 60 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 50 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь несистемно композиции доставляют системно менее 40 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 30 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 25 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 20 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 15 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 10 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах описанные здесь композиции несистемного действия доставляют системно менее 5 % масс./масс. ASBTI. В некоторых вариантах системную абсорбцию определяют любым способом, включая определение суммарного циркулирующего количества, количества, наблюдаемого после введения и т.п.

В некоторых вариантах описанные здесь композиции и препараты вводят по меньшей мере один раз в сутки. В некоторых вариантах препараты, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере дважды в сутки, в то время как в других вариантах препараты, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере три раза в сутки. В некоторых вариантах препараты, содержащие ASBTI, вводят по меньшей мере пять раз в сутки. Следует понимать, что в некоторых вариантах режим дозирования композиции, содержащей описанный здесь ASBTI, устанавливают после рассмотрения различных факторов, таких как возраст пациента, пол и питание.

Концентрация ASBTI, вводимого в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 1 мМ до примерно 1 М. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 1 мМ до примерно 750 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 1 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 5 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 10 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 25 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 50 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 100 мМ до примерно 500 мМ. В некоторых вариантах концентрация ASBTI, введенного в описанных здесь препаратах, находится в пределах примерно от 200 мМ до примерно 500 мМ.

В некоторых вариантах любая описанная здесь композиция содержит терапевтически эффективное количество урсодиола (например, для лечения холестаза или холестатического заболевания печени). В некоторых вариантах урсодиол можно заменить на любую другую терапевтическую желчную кислоту или ее соль. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.01 мг до примерно 10 г урсодиола. В некоторых вариантах описанная здесь композиция или способ включает введение примерно от 0.1 мг до примерно 500 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанная здесь композиция или способ включает введение примерно от 0.1 мг до примерно 100 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 мг до примерно 50 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 мг до примерно 10 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.5 мг до примерно 10 мг урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 ммоль до примерно 1 моль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы

включают введение примерно от 0.01 ммоль до примерно 500 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 ммоль до примерно 100 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.5 ммоль до примерно 30 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.5 ммоль до примерно 20 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 1 ммоль до примерно 10 ммоль урсодиола. В некоторых описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.01 ммоль до примерно 5 ммоль урсодиола. В некоторых вариантах описанные здесь композиции и способы включают введение примерно от 0.1 ммоль до примерно 1 ммоль урсодиола. В различных вариантах некоторые желчные кислоты/соли обладают разными возможностями, соответственно которым необязательно устанавливают дозу. Например, исследование агонистической активности TGR5-трансфектированных CHO клеток TGR5 природных желчных кислот/солей показало, что их активность уменьшается в ряду: литохолевая кислота (LCA) > дезоксихолевая кислота (DCA) > муροхолевая кислота (Muro-CA) > лагодезоксихолевая кислота (lago-DCA) > хенодезоксихолевая кислота (CDCA) > холевая кислота (CA) > гйодезоксихолевая кислота (HDCA > урсодезоксихолевая кислота (UDCA); и анализы TGR5-трансфектированных CHO клеток показывают, что EC₅₀ (в мкмоль) для UDCA составил 36.4, ТауроСА (TCA) 4.95 и LCA 0.58.

В некоторых вариантах при направленном воздействии на дистальный желудочно-кишечный тракт (например, на дистальный отдел подвздошной кишки, толстую и/или прямую кишку) описанные композиции и способы эффективны (например, в уменьшении роста микробов и/или ослаблении симптомов холестаза или холестатического заболевания печени) при уменьшенной дозе энтероэндокринного пептида (например, по сравнению с пероральной дозой, которая не воздействует направленно на дистальный желудочно-кишечный тракт).

Препараты для ректального введения

Описанные здесь фармацевтические композиции для несистемной доставки описанного соединения в прямую кишку и/или толстую кишку готовят для ректального введения в виде ректальных клизм, ректальных пен, ректальных гелей и ректальных суппозиторияев. Компоненты таких препаратов здесь описаны. Следует понимать, что применяемые здесь фармацевтические композиции и

композиции представляют собой или включают описанные здесь препараты. В некоторых вариантах ректальные препараты включают ректальные клизмы, пены, гели или суппозитории.

В некоторых вариантах жидкие носители или дополнительные растворители в описанных здесь композициях и/или препаратах включают в качестве неограничивающего примера очищенную воду, пропиленгликоль, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, полиэтиленгликоль, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-пропен-3-ол (аллиловый спирт), пропиленгликоль, глицерин, 2-метил-2-пропанол, формамид, метилформамид, диметилформамид, этилформамид, диэтилформамид, ацетамид, метилацетамид, диметилацетамид, этилацетамид, диэтилацетамид, 2-пирролидон, N-метил-2-пирролидон, N-этил-2-пирролидон, тетраметилмочевина, 1,3-диметил-2-имидазолидинон, пропиленкарбонат, 1,2-бутиленкарбонат, 2,3-бутиленкарбонат, диметилсульфоксид, диэтилсульфоксид, гексаметилфосфорамида, пировиноградный альдегид, диметилацеталь, диметилизосорбид и их комбинации.

В некоторых вариантах применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах стабилизаторы включают, но не ограничиваются этим, моно- и диглицериды полиоксиэтиленовых насыщенных алифатических кислот.

В некоторых вариантах поверхностно-активные вещества/эмульгаторы, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера смеси цетостеарилового спирта и сорбитана, этерифицированного полиоксиэтиленовыми алифатическими кислотами, полиоксиэтиленовые алифатические кислоты, полиоксиэтиленовые алифатические сложные эфиры, алифатические кислоты, сульфированные алифатические кислоты, фосфатированные желчные кислоты, сульфосукцинаты, амфотерные поверхностно-активные вещества, неионные полксамеры, неионные мероксаполы, нефтепродукты, алифатические амины, производные полисилоксана, сложные эфиры алифатических кислот и сорбитана, лаурет-4, PEG-2 дилаурат, стеариновую кислоту, лауратсульфт натрия, диоктил натрий сульфосукцинат, кокоамфопропионат, полксамер 188, мероксапол 258, триэтаноламин, диметикон, полисорбат 60, сорбитан моностеарат, фармацевтически приемлемые соли и комбинации.

В некоторых вариантах неионные поверхностно-активные вещества, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера фосфолипиды, алкилполи(этиленоксид),

полоксамеры (например, полксамер 188), полисорбаты, натрийдиоктилсульфосукцинат, Brij™-30 (Laureth-4), Brij™-58 (Ceteth-20) и Brij™-78 (Steareth-20), Brij™-721 (Steareth-21), Crillet-1 (Polysorbate 20), Crillet-2 (Polysorbate 40), Crillet-3 (Polysorbate 60), Crillet 45 (Polysorbate 80), Myrj-52 (PEG-40 Stearate), Myrj-53 (PEG-50 Stearate), Pluronic™ F77 (Poloxamer 217), Pluronic™ F87 (Poloxamer 237), Pluronic™ F98 (Poloxamer 288), Pluronic™ L62 (Poloxamer 182), Pluronic™ L64 (Poloxamer 184), Pluronic™ F68 (Poloxamer 188), Pluronic™ L81 (Poloxamer 231), Pluronic™ L92 (Poloxamer 282), Pluronic™ L101 (Poloxamer 331), Pluronic™ P103 (Poloxamer 333), Pluracare™ F 108 NF (Poloxamer 338) и Pluracare™ F 127 NF (Poloxamer 407) и их комбинации. Полимеры Pluronic™ выпускают BASF, США и Германия.

В некоторых вариантах анионные поверхностно-активные вещества, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера лаурилсульфат натрия, натрий додецилсульфат (SDS), лауратсульфат аммония, алкилсульфатные соли, алкилбензолсульфонат и их комбинации.

В некоторых вариантах катионные поверхностно-активные вещества, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера бензалконий хлорид, бензетоний хлорид, цетилтриэтиламмоний бромид, гексадецилтриметиламмоний бромид, другие соли алкилтриметиламмония, цетилпиридиний хлорид, полиэтоксилированный жир и их комбинации.

В некоторых вариантах загустители, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера природные полисахариды, полусинтетические полимеры, синтетические полимеры и их комбинации. Природные полисахариды включают в качестве неограничивающего примера акацию, агар-агар, альгинаты, каррагинан, гуар, арабик, трагакантовая камедь, пектины, декстран, геллановую и ксантановую камеди. Полусинтетические полимеры включают в качестве неограничивающего примера сложные эфиры целлюлозы, модифицированные крахмалы, модифицированные целлюлозные, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Синтетические полимеры включают в качестве неограничивающего примера полиоксиалкилены, поливиниловый спирт, полиакриламид, полиакрилаты, карбоксиполиметилэтилен (карбомер),

поливинилпирролидон (повидоны), поливинилацетат, полиэтиленгликоли и полоксамер. Другие загустители включают в качестве неограничивающего примера полиоксиэтиленгликоль изостеарат, цетиловый спирт, полигликоль 300 изоцианат, пропиленгликоль, коллаген, желатин и алифатические кислоты (например, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, линолевую кислоту, линоленовую кислоту, олеиновую кислоту и т.п.).

В некоторых вариантах хелатирующие компоненты, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) или ее соли, фосфаты и их комбинации.

В некоторых вариантах концентрация хелатирующего компонента или компонентов, применяемых в описанных здесь ректальных препаратах, составляет, например, около 0.1 %, 0.15 %, 0.2 %, 0.25 %, 0.3 %, 0.4 % или 0.5 % (масс./об.).

В некоторых вариантах консерванты, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера парабены, аскорбилпальмитат, бензойную кислоту, бутилированный гидроксинизол, бутилированный гидрокситолуол, хлорбутанол, этилендиамин, этилпарабен, метилпарабен, бутилпарабен, пропилпарабен, монотиоглицерин, фенол, фенилэтиловый спирт, пропилпарабен, бензоат натрия, пропионат натрия, формальдегид сульфоксилат натрия, метабисульфит, сорбиновую кислоту, диоксид серы, малеиновую кислоту, пропилгаллат, бензалконийхлорид, бензетоний хлорид, бензиловый спирт, хлогексидин ацетат, хлогексидин глюконат, сорбиновую кислоту, калий сорбитол, хлорбутанол, феноксиэтанол, цетилпиридиний хлорид, нитрат фенилртути, тримерозол и их комбинации.

В некоторых вариантах антиоксиданты, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксинизол, бутилированный гидрокситолуол, гипофосфористую кислоту, монотиоглицерин, пропилгаллат, аскорбат натрия, сульфит натрия, бисульфит натрия, формальдегид натрийсульфоксилат, метабисульфит калия, метабисульфит натрия, кислород, хиноны, *трет*-бутилгидрохинон, эриторбиновую кислоту, оливковое масло (*olea eurpaea*), пентасодиум пентетат, пентетовую кислоту,

диэтилентриаминпентауксусную кислоту, токоферол, токоферилацетат и их комбинации.

Фармацевтически приемлемые консерванты включают четвертичные аммонийные соли, такие как бензалконий хлорид, спирты типа бензилового спирта, органические кислоты или их соли и производные, такие как бензойная кислота, бензоат натрия, сорбиновую кислоту, сорбат калия, пропионовую кислоту, пропионат натрия, парабены типа метилпарагидроксибензоата, пропилпарагидроксибензоата, этилпарагидроксибензоата или бутилпарагидроксибензоата, водные консерванты, хлоргексидин диацетат, диглюконат. При планировании применения данной композиции предпочтительно, чтобы консерванты можно было давать детям. Предпочтительными консервантами являются парабены, такие как метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, этилпарагидроксибензоат или бутилпарагидроксибензоат, в частности метилпарагидроксибензоат или пропилпарагидроксибензоат. Консерванты присутствуют в композиции в такой концентрации, чтобы обеспечить достаточную противомикробную активность в исходной композиции или в жидкой композиции после разведения. Предпочтительно, чтобы концентрация консервантов в полученной разведенной жидкой композиции составляла до примерно 3 % (масс./масс.), более предпочтительно до примерно 2.5 % (масс./масс.), более предпочтительно до примерно 2 % (масс./масс.) в зависимости от конкретного применяемого консерванта.

Композиция настоящего изобретения может также включать один или более антиоксидантов, таких как, например, метабисульфит натрия, бисульфит натрия, сульфит натрия, тиосульфат натрия, аскорбиновая кислота, ВНА (бутилгидроксианизол), ВНТ (бутилгидрокситолуол), витамин Е, пропилгаллат, аскорбилпальмитат, или комплексообразующие компоненты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), лимонная кислота, винная кислота, натрий гексаметафосфат и т.п. При планировании применения данной композиции предпочтительно, чтобы антиоксиданты можно было давать детям. Предпочтительными антиоксидантами являются ВНА, ВНТ, витамин Е или пропилгаллат. В некоторых вариантах концентрация антиоксиданта или антиоксидантов, применяемых в описанных здесь ректальных препаратах, достаточна для достижения желаемого результата, например, примерно 0.1 %, 0.15 %, 0.2 %, 0.25 %, 0.3 %, 0.4 % или 0.5 % (масс./об.).

Смазки, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера природный или синтетический жир или масло (например, триглицериды алифатических кислот) и т.п. В некоторых вариантах смазки включают в качестве неограничивающего примера глицерин (также называемый глицерол, 1,2,3-пропантриол и тригидроксипропан), полиэтиленгликоли (PEGs), пропиленгликоль, полиизобутен, полиэтиленоксид, бегеновую кислоту, бегениловый спирт, сорбит, маннит, лактозу, полидиметилсилоксан и их комбинации.

В некоторых вариантах мукоадгезивные и/или биоадгезивные полимеры применяют в описанных здесь комбинациях и/или препаратах в качестве ингибиторов абсорбции компонента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида, в слизистой оболочке прямой или толстой кишки. Биоадгезивные или мукоадгезивные полимеры включают в качестве неограничивающего примера гидроксипропилцеллюлозу, гомополимеры полиэтиленоксида, сополимеры поливинилового эфира-малеиновой кислоты, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, пропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поликарбофил, поливинилпирролидон, карбопол, полиуретаны, сополимеры полиэтиленоксида-полипропиленоксида, натрийкарбоксиэтилцеллюлозу, полиэтилен, полипропилен, лектины, ксантановую камедь, альгинаты, альгинат натрия, полиакриловую кислоту, хитозан, гиалуроновую кислоту и ее сложноэфирные производные, гомополимер винилацетата, кальцийполикарбофил, желатин, природные камеди, камедь карайи, трагакант, альгин, хитозан, крахмалы, пектины и их комбинации.

В некоторых вариантах буферы/pH-устанавливающие компоненты, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают в качестве неограничивающего примера фосфорную кислоту, одноосновный фосфат натрия или калия, триэтанолламин (TRIS), BICINE, HEPES, Trizma, глицин, гистидин, аргинин, лизин, аспарагин, аспартовую кислоту, глутамин, глутаминовую кислоту, карбонат, бикарбонат, метафосфат калия, фосфат калия, одноосновный ацетат натрия, уксусную кислоту, ацетат, лимонную кислоту, безводный цитрат натрия, дигидрат цитрата натрия и их комбинации. В некоторых вариантах добавляют кислоту или основание для установления нужного значения pH. Подходящие кислоты или основания включают в качестве неограничивающего примера HCl, NaOH и KOH.

В некоторых вариантах концентрация буфера и буферов, применяемых в описанных здесь ректальных препаратах, достаточна для достижения или поддержания физиологически необходимого значения pH, например, примерно 0.1 %, 0.2 %, 0.3 %, 0.4 %, 0.5 %, 0.6 %, 0.8 %, 0.9 % или 1.0 % (масс./масс.).

Модификаторы тоничности, применяемые в описанных здесь композициях и/или препаратах, включают, в качестве неограничивающих примеров, хлорид натрия, хлорид калия, фосфат натрия, маннит, сорбит или глюкозу.

Детские дозы препаратов и композиций

В некоторых вариантах здесь предложен препарат или композиция детской лекарственной формы, включающие терапевтически эффективное количества любого описанного здесь соединения. В некоторых примерах фармацевтическая композиция содержит ингибитор ASBT (например, любой описанный здесь ASBTI).

В некоторых вариантах подходящие лекарственные формы включают в качестве неограничивающего примера водные или неводные дисперсии для перорального введения, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, препараты с регулируемым высвобождением, легкоплавкие препараты, шипучие препараты, лиофилизированные препараты, жевательные таблетки, конфеты-тянучки, рассасывающиеся во рту таблетки, порошки для восстановления в виде суспензии или раствора, сыпучие порошки или гранулы для перорального введения, драже, препараты с отложенным высвобождением, препараты с пролонгированным высвобождением, препараты с пульсирующим высвобождением, препараты из множества частиц, препараты с немедленным высвобождением и регулируемым высвобождением. В некоторых вариантах здесь предложена фармацевтическая композиция, в которой детскую лекарственную форму выбирают из раствора, сиропа, суспензии, эликсира, порошка для восстановления до суспензии или раствора, лиофилизованной/шипучей таблетки, жевательной таблетки, конфеты-тянучки, леденца, охлаждающих леденцов, пастилок, тонких узких полосок для перорального введения, распадающейся во рту таблетки, распадающейся во рту узкой полоски, саше и сыпучего порошка или гранулы для перорального введения.

В другом аспекте здесь предложена фармацевтическая композиция, в которой по меньшей мере один эксципиент представляет собой ароматизатор или подсластитель. В некоторых вариантах предложено покрытие оболочкой. В некоторых вариантах предложена маскирующая вкус технология, которая включает покрытие частиц лекарства полимером с нейтральным вкусом путем

распылительной сушки, влажной грануляции, применения псевдокипящего слоя и микроинкапсулирования; покрытие расплавленными восками из смеси расплавленных восков и других фармацевтических адъювантов, захват частиц лекарства путем комплексообразования, флокуляция или коагуляция водной дисперсии полимера; адсорбция частиц лекарства на смоле и неорганических носителях и диспергирование твердого вещества, при котором лекарство и одно или несколько соединений нейтрального вкуса 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.

Подходящие подсластители включают сахарозу, глюкозу, фруктозу или интенсивные подсластители, т.е. компоненты с повышенной сладостью по сравнению с сахарозой (например, по меньшей мере в 10 раз слаще сахарозы). Подходящие интенсивные подсластители включают аспартам, сахарин, натрий калий или кальций сахарин, ацесульфам калий, сукралозу, алитам, ксилит, цикламат, неомат, неогесперидин дигидрохалькон или его смеси, тауматин, палатинит, стевиозид, ребаудиозид, Magnasweet(R). Суммарная концентрация подсластителей может изменяться от нулевой до примерно 300 мг/мл в расчете на жидкую композицию после разведения.

Для усиления приятного вкуса жидкой композиции после разведения в водной среде можно добавить в композицию один или более вкусовых компонентов, чтобы скрыть вкус ингибитора ASBT. Такой компонент может быть подсластителем, ароматизатором или их комбинацией. Компонент, маскирующий вкус, обычно вводят в фармацевтическую композицию в количестве до примерно 0.1% или 5 масс.% всей фармацевтической композиции. В предпочтительном варианте настоящего изобретения композиция содержит как подсластитель(и), так и ароматизатор(ы).

Ароматизатор представляет собой вещество, способное улучшить вкус или запах композиции. Подходящие природные или синтетические ароматизаторы выбирают из стандартного справочника, например, Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3rd edition (1995). Неограничивающие примеры ароматизаторов и/или подсластителей, применяемых в описанных здесь препаратах, включают, например, акациевый сироп, ацесульфам К, алитам, анис, яблоко, аспартам, банан, баварский крем, ягоды, черную смородину, ирис, цитрат кальция, камфору,

карамель, вишню, вишневый крем, шоколад, корицу, жевательную резинку, цитрус, цитрусовый пунш, цитрусовый крем, сладкую вату, какао, колу, вишневый сок, цитрусовый сок, цикламат, циламат, декстрозу, эвкалипт, эвгенол, фруктозу, фруктовый пунш, имбирь, глицирретинат, глицирриза, лакричный сироп, 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, Prosweet® Powder, малину, корневое пиво, ром, сахарин, сафрол, сорбит, мяту, мятный крем, клубнику, клубничный крем, стевию, сукралозу, сукрозу, натрий сахарин, сахарин, аспартам, ацесульфам калий, маннит, талин, силитол, сукралозу, сорбит, швейцарский крем, тагатозу, тангерин, тауматин, тутти-фрутти, ванилин, грецкий орех, арбуз, дикую вишню, винтергрэн, ксилит или любые комбинации этих душистых компонентов, 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 можно использовать по одному или комбинации двух или нескольких веществ. В некоторых вариантах водная жидкая дисперсия содержит подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0.001 об. % до примерно 5.0 об. % водной дисперсии. В одном варианте водная жидкая дисперсия включает подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0.001 об. % до примерно 1.0 об. % водной дисперсии. В другом варианте водная жидкая дисперсия включает подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0.005 об. % до примерно 0.5 об. % водной дисперсии. В еще одном варианте водная жидкая дисперсия включает подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0.01 об. % до примерно 1.0 об. % водной дисперсии. В еще другом варианте водная жидкая дисперсия включает подсластитель или ароматизатор в концентрации примерно от 0.01 об. % до примерно 0.5 об. % водной дисперсии.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции готовят удобным способом с применением одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая, например, эксципиенты и добавки, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, пригодные для фармацевтического применения. В некоторых вариантах нужный препарат зависит от выбранного способа введения. Суммарные данные об описанных здесь фармацевтических композициях можно найти, например, в *Remington: The Science*

and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Использованный здесь термин фармацевтическая композиция относится к смеси описанных здесь соединений, например, соединения формулы I–VI, с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие компоненты, суспендирующие компоненты, загустители и/или эксципиенты. В некоторых случаях фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или в целевую клетку. В некоторых вариантах осуществления на практике предложенных здесь способов лечения или применения терапевтически эффективные количества описанных здесь соединений вводят в фармацевтическую композицию для пациента, страдающего заболеванием, расстройством или состоянием, которые надо лечить. В конкретных вариантах пациентом является человек. Как здесь показано, описанные здесь соединения применяют либо по отдельности либо в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими компонентами.

В некоторых вариантах описанные здесь фармацевтические препараты вводят пациенту любым способом, включая такие как, в качестве неограничивающего примера, парентеральный (например, внутривенно, подкожно, внутримышечно), в нос, за щеку, местно, ректально или чрескожно

В некоторых вариантах описанные здесь фармацевтические композиции включают одно или несколько описанных здесь соединений в качестве активного компонента в формах без кислоты или основания или в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах описанные здесь соединения применяют в виде N-оксида или кристаллической или аморфной формы (т.е. полиморфа). В некоторых ситуациях описанное здесь соединение существует в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем представленных здесь соединений. В некоторых вариантах описанное здесь соединение существует в несольватированной или сольватированной форме, причем сольватированные формы включают любые фармацевтически приемлемые растворители, например, воду, этанол и т.п. Сольватированные формы представленных здесь соединений были описаны выше.

«Носитель» включает в некоторых вариантах фармацевтически приемлемый эксципиент и его выбирают на основании совместимости с описанными здесь соединениями, такими как соединения любой формулы I–VI, и скорости высвобождения нужной лекарственной формы. Примеры носителей включают такие вещества как связующие, суспендирующие компоненты, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазки, смачивающие компоненты, разбавители и т.п. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Кроме того, в некоторых вариантах описанные здесь фармацевтические композиции приготовлены в виде лекарственной формы. В некоторых вариантах здесь предложена лекарственная форма, включающая описанное здесь соединение, пригодная для введения пациенту. В некоторых вариантах подходящие лекарственной формы включают в качестве неограничивающего примера водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, суспензии, твердые пероральные лекарственные формы, аэрозоли, препараты с регулируемым высвобождением, легкоплавкие препараты, шипучие препараты, лиофилизированные препараты, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, препараты с отложенным высвобождением, препараты с пролонгированным высвобождением, препараты с пульсирующим высвобождением, препараты из множества частиц, препараты со смешанным немедленным высвобождением и регулируемым высвобождением.

В некоторых аспектах композицию или препарат, содержащий одно или несколько описанных здесь соединений, вводят перорально для доставки ASBTI по месту или описанное здесь соединение вводят в толстую и/или прямую кишку. Формы единичной дозы таких композиций включают пилюлю, таблетку или капсулу, приготовленные для доставки в кишечник в толстую кишку. В некоторых вариантах такие пилюли, таблетки или капсулы содержат описанные здесь композиции, захваченные или внедренные в микросферы. В некоторых вариантах микросферы включают в качестве неограничивающего примера НРМС капсулы микрочастиц хитозана, капсулы и микросферы ацетат-бутирата целлюлозы (СAB). В некоторых вариантах пероральные лекарственные формы готовят

традиционными способами, известными специалистам в области фармацевтических препаратов. Например, в некоторых вариантах таблетки готовят по стандартным процедурам обработки таблеток и на стандартном оборудовании. Примерами способа формирования таблеток является прямое прессование порошковой, кристаллической или гранулированной композиции, содержащей активные компоненты сами по себе или в комбинации с одним или более носителями, добавками и т.п. В альтернативных вариантах таблетки готовят способом влажной грануляции или сухой грануляции. В некоторых вариантах таблетки готовят путем формования, а не прессования влажного или другого деформируемого вещества.

В некоторых вариантах таблетки, изготовленные для перорального введения, содержат различные эксципиенты, включая в качестве неограничивающего примера связующие, разбавители, смазки, дезинтеграторы, наполнители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, консерванты, красители, ароматизаторы и т.п. В некоторых вариантах связующие применяют для придания таблетке когезивных свойств, чтобы таблетка оставалась целой после прессования. Подходящие связующие включают в качестве неограничивающего примера крахмал (в том числе зерновой крахмал и прежелатинизированный крахмал), желатин, сахара (включая сахарозу, глюкозу, декстрозу и лактозу), полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, воски и природные и синтетические камеди, например, акациевый натрийальгинат, поливинилпирролидон, полимеры целлюлозы (в том числе гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидоксиэтилцеллюлозу и т.п.), вигум и их комбинации. В некоторых вариантах разбавители применяют для увеличения объема таблетки, чтобы придать ей пригодный для практики размер. Подходящие разбавители включают в качестве неограничивающего примера дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал, порошковый сахар и их комбинации. В некоторых вариантах смазки применяют для того, чтобы облегчить производство таблеток; примеры подходящих смазок включают в качестве неограничивающего примера растительные масла, такие как арахисовое, хлопковое, кунжутное, оливковое, кукурузное и какао-масло, глицерин, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту и их комбинации. В некоторых вариантах дезинтеграторы применяют для облегчения дезинтеграции таблетки и включают в качестве неограничивающего примера

крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, камеди, поперечно-сшитые полимеры и их комбинации. Наполнители включают в качестве неограничивающего примера диоксид кремния, диоксид титана, оксид алюминия, тальк, каолин, порошок целлюлозы и микрокристаллическую целлюлозу, а также растворимые вещества типа маннита, мочевины, сахарозы, лактозы, декстрозы, хлорида натрия и сорбита. В некоторых вариантах стабилизаторы применяют для ингибирования или замедления реакций разложения лекарства, например, окислительных реакций. В некоторых вариантах поверхностно-активные вещества представляют собой анионные, катионные, амфотерные или неионные поверхностно-активные компоненты.

В некоторых вариантах описанные здесь соединения вводят перорально вместе с носителем, пригодным для доставки в дистальную область желудочно-кишечного тракта (например, дистальную область подвздошной кишки, толстую или прямую кишку).

В некоторых вариантах описанная здесь композиция включает ASBTI или другие описанные здесь соединения вместе с матрицей (например, матрицей, включающей гипермеллозу), которая обеспечивает регулируемое высвобождение активного компонента в дистальной области подвздошной кишки и/или толстой кишке. В некоторых вариантах композиция включает pH-чувствительный полимер (например, матрицу MMX™ от Cosmo Pharmaceuticals), что обеспечивает регулируемое высвобождение активного компонента в дистальной части подвздошной кишки. Примеры таких pH-чувствительных полимеров, пригодных для регулируемого высвобождения, включают, но ограничиваются этим, 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 основном pH (например, pH примерно от 7 до примерно 8). В некоторых вариантах композиция, пригодная для регулируемого высвобождения в дистальной области подвздошной кишки, содержит активный компонент в виде микрочастиц (например, частиц микронного размера). В некоторых вариантах ядро из разлагающегося в отсутствие ферментов поли(dl-лактид-когликолид) (PLGA) подходит для доставки компонента, усиливающего секрецию энтероэндокринного пептида (например, желчной кислоты) в дистальную область подвздошной кишки. В некоторых вариантах лекарственная форма, включающая компонент, усиливающий секрецию энтероэндокринного пептида (например,

желчной кислоты) покрыта кишечнорастворимым полимером (например, это может быть Eudragit® S-100, ацетатфталатцеллюлоза, поливинилацетатфталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложных эфиров метакриловой кислоты и т.п.) для доставки в конкретный центр подвздошной кишки и/или толстой кишки. В некоторых вариантах бактериально активированные системы подходят для целевой доставки в дистальную область подвздошной кишки. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан и/или Azo гидрогели и/или конъюгаты активного компонента 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 или т.п.

Описанные здесь фармацевтические композиции необязательно включают дополнительные описанные здесь терапевтические соединения и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый с ними носитель, связующее, наполнитель, суспендирующий компонент, ароматизатор, подсластитель, дезинтегратор, диспергирующий компонент, поверхностно-активное вещество, смазку, краситель, разбавитель, солюбилизатор, смачивающий компонент, пластификатор, стабилизатор, ускоритель проникновения, увлажняющий компонент, противопенный компонент, антиоксидант, консервант или одну или несколько их комбинаций. В некоторых аспектах предложено пленочное покрытие для препарата, такое как описано в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000). В одном варианте описанное здесь соединение имеет вид частиц, часть которых или все покрыты оболочкой. В некоторых вариантах часть или все частицы описанного здесь соединения инкапсулированы в микрокапсулы. В некоторых вариантах все частицы описанного здесь соединения не инкапсулированы и не покрыты оболочкой.

В следующих вариантах таблетка или капсула, включающая ASBI или другие описанные здесь соединения, покрыты оболочкой для доставки в целевые центры желудочно-кишечного тракта. Примеры оболочек в виде пленок включают, но не ограничиваются этим, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, полиэтиленгликоль 3350, 4500, 8000, метилэтилцеллюлозу, псевдоэтилцеллюлозу, амилопектин и т.п.

Твердые лекарственные формы для введения детям

Твердые лекарственные формы по настоящему изобретению для введения детям можно получать стандартными производственными способами. Неограничивающие примеры пероральных детских твердых фармацевтических форм описаны ниже.

Шипучие композиции

Шипучие композиции по изобретению можно изготовить по методикам, хорошо известным специалистам в фармацевтике.

Шипучие препараты содержат пары основного и кислотного компонентов, которые в присутствии воды легко образуют газ. В некоторых вариантах основной компонент может представлять собой, например, карбонат или бикарбонат щелочного или щелочноземельного металла. Кислотный компонент может содержать, например, алифатическую карбоновую кислоту или ее соль, такую как лимонная кислота. Каждый основной и кислотный компоненты может составлять, например, 25–55 % (масс./масс.) шипучей композиции. Соотношение кислотного и основного компонента может составлять от 1:2 до 2:1.

Шипучие композиции по данному изобретению можно изготовить, применяя дополнительные фармацевтические носители или эксципиенты. Например, можно использовать один или более компонентов, скрывающих вкус. Можно использовать также краситель, т.к. дети часто предпочитают окрашенные фармацевтические комбинации. Композиции могут принимать форму, например, таблеток, гранул или порошков, помещенных в пакет.

Жевательные таблетки

Жевательные таблетки по изобретению можно изготовить по методикам, хорошо известным специалистам в области фармацевтики.

Жевательные таблетки – это таблетки, предназначенные для распада во рту при жевании или рассасывании, причем активный компонент в результате имеет повышенную возможность вступить в контакт с рецепторами горького вкуса на языке.

Один из способов избавиться от этого состоит в абсорбции активного компонента на подходящем субстрате. Этот подход описан в патенте США № 4647459.

Другой подход включает формирование активного компонента в агрегате вместе с предварительно набухшим безводным гидроколлоидом. Гидроколлоид абсорбирует слюну и приобретает скользкую текстуру, способную смазывать

частицы агрегата и маскировать вкус активного компонента. Этот подход описан в европейской патентной заявке 0190826.

Другой подход включает применение не растворимого в воде гигроскопичного эксципиента типа микрокристаллической целлюлозы. Этот подход описан в патенте США № 5275823.

Кроме указанных выше подходов, жевательные таблетки по настоящему изобретению могут содержать также другие эксципиенты, такие как дезинтегратор и компонент, маскирующий вкус.

Таблетки для рассасывания

Рассасываемые таблетки по данному изобретению можно готовить по методикам, хорошо известным специалистам в области фармацевтики.

Смесь эксципиентов в таблетках для рассасывания по данному изобретению должна быть такой, чтобы скорость дезинтеграции обеспечивала чрезвычайно короткое время пребывания в защечном пространстве и в частности составляла значительно меньше шестидесяти секунд. В некоторых вариантах смесь эксципиентов характеризуется тем, что активное вещество находится в форме микрокристаллов или микрогранул, покрытых оболочкой или непокрытых. В некоторых вариантах таблетка для рассасывания содержит один или более дезинтерграторов типа каоблксиметилцеллюлозы или нерастворимого ретикулярного PVP, один или более компонентов для набухания, которые могут включать карбоксиметилцеллюлозу, крахмал, модифицированный крахмал или микрокристаллическую целлюлозу или необязательно сахар прямого прессования.

Порошки для восстановления

Порошки для восстановления фармацевтических композиций по изобретению можно готовить по методикам, хорошо известным специалистам в области фармацевтики.

В некоторых вариантах порошки для восстановления композиций по изобретению включают эффективное количество по меньшей мере одного внутреннего дегидратирующего компонента. Внутренний дегидратирующий компонент увеличивает стабильность порошка. В некоторых вариантах внутренний дегидратирующий компонент представляет собой цитрат магния или динатрийкарбонат. В некоторых вариантах порошковая композиция включает фармацевтически приемлемые разбавители типа сахарозы, декстрозы, маннита, ксилита или лактозы.

Порошковые композиции по изобретению можно помещать в пакеты или пузырьки для одновременного растворения или недолгого хранения в виде жидкой формы (например, 7 суток).

Жевательные конфеты

Жевательные конфеты по данному изобретению можно получать по методикам, хорошо известным специалистам в области фармацевтики.

Традиционные жевательные конфеты изготавливают на основе желатина. Желатин обеспечивает эластичность конфеты, нужную для жевания консистенцию и более долгий срок хранения. В некоторых вариантах фармацевтические композиции по данному изобретению в жевательных конфетах включают связующий компонент, подсластитель и активный компонент.

В некоторых вариантах связующий компонент представляет собой пектиновый гель, желатин, пищевой крахмал или их любые комбинации.

В некоторых вариантах жевательные конфеты включают подсластители, связующее, природные и/или искусственные отдушки и красители и консерванты. В некоторых вариантах жевательные конфеты содержат глюкозный сироп, природный сок сахарного тростника, желатин, лимонную кислоту, молочную кислоту, природные красители, природные отдушки, фракционированное кокосовое масло и карнаубский воск.

Жидкие лекарственные формы

Жидкие лекарственные формы по данному изобретению можно изготавливать по методикам, хорошо известным специалистам в области фармацевтики.

Раствор относится к жидкому фармацевтическому препарату, в котором активный компонент растворен в жидкости. Фармацевтические растворы по данному изобретению включают сиропы и эликсиры. Суспензия относится к жидкому фармацевтическому препарату, в котором активный компонент является осадком в жидкости.

Желательно, чтобы жидкая лекарственная форма имела конкретный pH и/или сохраняла его в конкретном интервале. Для регулирования pH можно использовать подходящую буферную систему. Кроме того, буферная система должна поддерживать значение pH в желаемом интервале. Примеры буферной системы, применяемой в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются этим, цитратные буферы, фосфатные буферы или любые другие известные подходящие буферы. Предпочтительно, чтобы буферная система включала цитрат натрия, цитрат калия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия,

дигидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия и т.д. Концентрацию буферной системы в конечной суспензии варьируют в зависимости от таких факторов, как буферная емкость буферной системы и требуемый для жидкой лекарственной формы pH/интервал pH. В одном варианте концентрация в конечной жидкой лекарственной форме составляла от 0.005 до 0.5 масс./об. %.

Фармацевтическая композиция в виде жидкой лекарственной формы по настоящему изобретению может также включать суспендирующий/стабилизирующий компонент для предотвращения осаждения активного вещества. Со временем осаждение может привести к прилипанию активного вещества к внутренним стенкам упаковки, что затрудняет редиспергирование и аккуратное выливание активного вещества. Подходящие стабилизаторы включают, но не ограничиваются этим, полисахариды типа ксантановой, гуаровой и трагакантовой камеди, а также производные целлюлозы НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозы), метилцеллюлозу и Avicel RC-591 (микрористаллическая целлюлоза/натрий карбоксиметилцеллюлоза). В другом варианте в качестве стабилизатора можно использовать также поливинилпирролидон (PVP).

Помимо указанных выше компонентов пероральная лекарственная форма ASBTI может также содержать другие эксципиенты, часто встречающиеся в фармацевтических композициях, такие как альтернативные растворители, маскирующие вкус компоненты, антиоксиданты, наполнители, подкислители, ингибиторы ферментов и другие компоненты, описанные в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al., Eds., 4th Edition, Pharmaceutical Press (2003), который включен ссылкой.

Добавление альтернативного растворителя способствует увеличению растворимости активного компонента в жидкой лекарственной форме и, следовательно, абсорбции и биодоступности в организме пациента. Предпочтительно, чтобы альтернативные растворители включали метанол, этанол или пропиленгликоль и т.д.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ изготовления жидкой лекарственной формы. Способ включает приготовление смеси ASBTI или его фармацевтически приемлемых солей с компонентами, включающими глицерин или сироп или их смеси, консервант, буферную систему и суспендирующий/стабилизирующий компонент и т.д. в жидкой среде. В целом жидкую лекарственную форму готовят путем равномерного и тщательного

смешения этих различных компонентов в жидкой среде. Например, компоненты типа глицерина или сиропа или их смеси, консерванта, буферной системы и суспендирующего/стабилизирующего компонента и т.д. растворяют в воде с образованием водного раствора, затем активный компонент диспергируют в водном растворе с образованием суспензии.

В некоторых вариантах предложенная здесь жидкая лекарственная форма может находиться в объеме 5–50 мл. В некоторых вариантах предложенная здесь жидкая лекарственная форма может составлять 5–40 мл. В некоторых вариантах предложенная здесь лекарственная форма может находиться в объеме 5–30 мл. В некоторых вариантах лекарственная форма может находиться в объеме 5–20 мл. В некоторых вариантах предложенная здесь жидкая лекарственная форма может находиться в объеме 10–30 мл. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 0.001–90 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 0.01–80 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 0.1–70 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 1–60 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 1–50 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 1–40 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 1–30 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 1–20 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 1–10 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 5–70 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 5–60 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 5–50 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 5–40 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 5–30 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 5–20 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 5–10 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 10–50 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в

количестве примерно 10–40 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 10–30 % от общего объема. В некоторых вариантах ASBTI может присутствовать в количестве примерно 10–20 % от общего объема. В одном варианте полученная конечная жидкая лекарственная форма может находиться в объеме жидкости 10–30 мл, предпочтительно 20 мл, и активный компонент может присутствовать в количестве в интервале примерно 0.001–16 мг/мл или примерно 0.025–8 мг/мл или примерно 0.1–4 мг/мл или примерно 0.25 мг/мл или примерно 0.5 мг/мл или примерно 1 мг/мл или примерно 2 мг/мл или примерно 4 мг/мл или примерно 5 мг/мл или примерно 8 мг/мл или примерно 10 мг/мл или примерно 12 мг/мл или примерно 14 мг/мл или примерно 16 мг/мл.

Секвестрант желчной кислоты

В некоторых вариантах пероральный препарат для применения любым описанным здесь способом представляет собой, например, ASBTI вместе с лабильным секвестрантом желчной кислоты. Лабильный секвестрант желчной кислоты представляет лабильный секвестрант желчной кислоты с лабильным сродством к желчным кислотам. В некоторых вариантах описанный здесь лабильный секвестрант желчной кислоты является компонентом, который секвестрирует (например, абсорбирует или соединяется с ней) желчную кислоту и/или ее соли.

В конкретных вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты является компонентом, который секвестрирует (например, абсорбирует или соединяется с ней) желчную кислоту и/или ее соли и высвобождает по меньшей мере часть абсорбированной желчной кислоты и/или ее солей в дистальной области желудочно-кишечного тракта (например, толстой кишке, восходящей толстой кишке, сигмовидной кишке, дистальной области толстой кишки, прямой кишке или их любых комбинациях). В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты представляет собой фермент-зависимый секвестрант желчной кислоты. В конкретных вариантах фермент является бактериальным. В некоторых вариантах фермент является бактериальным, который присутствует в большой концентрации в толстой или прямой кишке человека по сравнению с концентрацией в тонком кишечнике. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственной формы, содержащие пектин, галактоманнан и/или Azo гидрогели и/или конъюгаты активного компонента с гликозидами (например, конъюгаты с D-галактозидом, β -D-ксилопиранозидом и т.п.). Примеры

ферментов микрофлоры желудочно-кишечного тракта включают бактериальные гликозидазы, такие, как, например, D-галактозидаза, β -D-глюкозидаза, α -L-арабинофуранозидаза, β -D-ксилопиранозидаза или т.п. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты является секвестрантом желчной кислоты с медленным высвобождением (т.е. секвестрирует желчную кислоту и/или ее соли и через некоторое время высвобождает по меньшей мере часть желчной кислоты и/или ее солей). В некоторых вариантах секвестрант желчной кислоты с медленным высвобождением является компонентом, который со временем разлагается в водной среде. В некоторых вариантах описанный здесь лабильный секвестрант желчной кислоты является секвестрантом желчной кислоты, который обладает низким сродством к желчной кислоте и/или ее солям, что позволяет секвестранту желчной кислоты продолжать секвестрировать желчную кислоту и/или ее соли в среде с высокой концентрацией желчной кислоты и/или ее соли и высвобождать их в таком месте, где концентрация желчной кислоты и/или ее соли сравнительно низка. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты 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 затем высвобождать вторичную желчную кислоту или ее соль по мере того, как первичная желчная кислота или ее соль превращаются (например, метаболизируются) во вторичную желчную кислоту или ее соли. В некоторых вариантах лабильный секвестрант желчной кислоты является рН-зависимым секвестрантом желчной кислоты. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты имеет высокое сродство к желчной кислоте при рН 6 или ниже и низким сродством к желчной кислоте при рН выше 6. В некоторых вариантах рН-зависимый секвестрант желчной кислоты разлагается при рН выше 6.

В некоторых вариантах описанный здесь лабильный секвестрант желчной кислоты включает любые соединения, например, макроструктурные соединения, которые могут секвестрировать желчные кислоты/соли и/или их соли по любому подходящему механизму. Например, в некоторых вариантах секвестрант желчной кислоты секвестрирует желчные кислоты/соли и/или их соли путем ионных взаимодействий, полярных взаимодействий, статических взаимодействий, гидрофобных взаимодействий, липофильных взаимодействий, гидрофильных взаимодействий, стерических взаимодействий или т.п. В некоторых вариантах

макроструктурные соединения секвестрируют желчные кислоты/соли и/или их соли путем захвата желчных кислот/солей и/или их солей в нишах макроструктурных соединений и необязательно других взаимодействий, таких как описаны выше. В некоторых вариантах секвестранты желчной кислоты (например, лабильный секвестрант желчной кислоты) включают в качестве неограничивающего примера лигнин, модифицированный лигнин, полимеры, поликатионные полимеры и сополимеры, полимеры и/или сополимеры, содержащие любой одну или несколько N-алкенил-N-алкиламиновых групп; одну или несколько N,N,N-триалкил-N-(N'-алкениламино)алкилазаниевых групп; одну или несколько N,N,N-триалкил-N-алкенилазаниевых групп; одну или несколько алкениламиновых групп или их комбинации или любые комбинации.

Ковалентная связь лекарства с носителем

В некоторых вариантах стратегия, применяемая для целевой доставки в толстую кишку, включает в качестве неограничивающего примера ковалентное связывание ASBTI или других описанных здесь соединений с носителем, нанесение оболочки на лекарственную форму из pH-чувствительного полимера для доставки в толстую кишку, использование чувствительных к окислению-восстановлению полимеров, использование препаратов с медленным высвобождением, использование облочек, которые специфически разлагаются бактериями толстой кишки, использование биоадгезивных систем и систем осмотического регулирования доставки лекарств.

В некоторых вариантах такое пероральное введение композиций, содержащих ASBTI или других описанных здесь соединения, включает ковалентное связывание с носителем, причем после перорального введения связанный фрагмент остается неизменным в желудке и тонком кишечнике. При попадании в толстую кишку ковалентная связь разрывается в результате изменения pH, действия ферментов и/или разложения под действием микрофлоры кишечника. В некоторых вариантах ковалентное связывание ASBTI и носителя включает в качестве неограничивающего примера образование азо-связей, конъюгатов с глюкозидами, конъюгатов с глюкоронидами, конъюгатов с циклодекстрином, конъюгатов с декстраном и конъюгатов с аминокислотами (аминокислотами с высокой гидрофильностью и длинной цепью носителя).

Оболочки из полимеров: pH-чувствительные полимеры

В некоторых вариантах описанные здесь пероральные лекарственные формы покрыты кишечнорастворимой оболочкой для облегчения доставки ASBTI

или других описанных здесь соединений в толстую и/или прямую кишку. В некоторых вариантах кишечнорастворимая оболочка остается неповрежденной в желудке при низком рН, но легко растворяется при достижении оптимальной для растворения конкретной оболочки величины рН, которая зависит от химического состава кишечнорастворимой оболочки. Толщина оболочки зависит от параметров растворимости вещества оболочки. В некоторых вариантах толщину оболочки, применяемой в описанных здесь препаратах, варьируют в интервале примерно 25–200 мкм.

В некоторых вариантах описанные здесь композиции или препараты покрыты такой оболочкой, что ASBTI или другие описанные здесь соединения или препараты, входящие в состав композиции, доставляются в толстую и/или прямую кишку без абсорбции в верхней части кишечника. В конкретном варианте специфическая доставка в толстую и/или прямую кишку осуществляется с помощью полимерной оболочки лекарственной формы, которая разлагается только при рН в толстой кишке. В альтернативных вариантах композицию покрывают кишечнорастворимой оболочкой, которая растворяется при рН кишечника, и внешним слоем из матрицы, которая медленно разрушается в кишечнике. В некоторых таких вариантах матрица разрушается до тех пор, пока не останется только ядро с композицией, содержащей компонент, ускоряющий секрецию энтероэндокринного пептида (и в некоторых из таких вариантов ингибитор абсорбции компонента), и ядро доставляется в толстую и/или прямую кишку.

В некоторых вариантах рН-зависимых систем применяют прогрессивно возрастающую величину рН вдоль всего желудочно-кишечного тракта (GIT) от желудка (рН 1–2, который повышается до 4 во время пищеварения), тонкого кишечника (рН 6–7) в области пищеварения и до 7–8 в подвздошной кишке. В некоторых вариантах лекарственной формы для перорального введения описанных здесь композиций покрывают рН-чувствительными полимерами, с тем чтобы обеспечить отложенное высвобождение и защитить компоненты, усиливающие секрецию энтероэндокринного пептида, от желудочного сока. В некоторых вариантах такие полимеры должны противостоять более низким значениям рН в желудке и близкого участка тонкого кишечника, но распадаться при нейтральных или слегка щелочных рН в терминальной области подвздошной кишки и/или в илеоцикальном соединении. Таким образом, в некоторых вариантах предложены пероральные лекарственные формы в оболочке, содержащей рН-

чувствительный полимер. В некоторых вариантах полимеры для направления в толстую и/или прямую кишку, включают в качестве неограничивающего примера сополимеры метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit L-30D, Eudragit FS-30D, Eudragit L100-55, поливинилацетатфталат, фталат гидроксипропилэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат 50, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат 55, ацетаттримеллиат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы и их комбинации.

В некоторых вариантах пероральные лекарственные формы, пригодные для доставки в толстую и/или прямую кишку, имеют оболочку, содержащую биоразлагаемый и/или разлагаемый бактериями полимер или полимеры, которые разлагаются под действием микрофлоры (бактерий) в толстой кишке. В таких биоразлагаемых системах полимеры включают в качестве неограничивающего примера азополимеры, полиуретаны с линейными сегментами, содержащие азогруппы, полигалактоманнаны, пектин, поперечно-сшитый глутаральдегидом декстран, полисахариды, амилозу, гуаровую камедь, пектин, хитозан, инулин, циклодекстрины, хондроитин сульфат, декстраны, камедь плодов рожкового дерева, хондроитин сульфат, хитозан, поли(капролактон), полимолочную кислоту и поли(молочно-гликолевую кислоту).

В некоторых вариантах такого перорального введения композиций, содержащих один или более ASBTI или другие описанные здесь соединения, композиции доставляют в толстую кишку без абсорбции в верхней части кишечника путем нанесения оболочки на лекарственные формы из чувствительных к окислению-восстановлению полимеров, которые разлагаются под действием микрофлоры (бактерий) в толстой кишке. В таких биоразлагаемых системах полимеры включают в качестве неограничивающего примера чувствительные к окислению-восстановлению полимеры, содержащие в остове азо и/или дисульфидные связи.

В некоторых вариантах композиции для доставки в толстую и/или прямую кишку, предназначены для медленного высвобождения. В некоторых вариантах препараты с медленным высвобождением устойчивы в кислой среде желудка, что приводит к отложенному высвобождению компонентов, усиливающих секрецию энтероэндокринного пептида до тех пор, пока препарат не поступит в толстую и/или прямую кишку.

В некоторых вариантах описанные здесь препараты с медленным высвобождением включают капсулу (содержащую компонент, усиливающий секрецию энтероэндокринного пептида и необязательно ингибитор абсорции) с пробкой из гидрогеля. В некоторых вариантах капсулу и гидрогелевую пробку покрывают водорастворимой шапочкой и всю единицу покрывают кишечнорастворимым полимером. Когда капсула попадает в тонкий кишечник, кишечнорастворимая оболочка растворяется, гидрогелевая пробка набухает и через некоторое время отделяется от капсулы и композиция высвобождается из капсулы. Применяют такое количество гидрогеля, которое позволяет задать нужный для высвобождения содержимого период времени.

В некоторых вариантах предложены пероральные лекарственные формы с многослойным покрытием, которое включает разные слои полимеров с различной pH-чувствительностью. По мере движения лекарственной формы в оболочке по GIT различные слои растворяются в зависимости от величины pH. Применяемые в таких препаратах полимеры включают в качестве неограничивающего примера полиметакрилаты с соответствующими параметрами растворения при разных pH, Eudragit® RL и Eudragit®RS (внутренний слой) и Eudragit® FS (внешний слой). В других вариантах лекарственная форма представляет собой таблетки в кишечнорастворимой оболочке, в которой внешний слой представляет собой гидроксипропилцеллюлозу или ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS).

В некоторых вариантах предложены пероральные лекарственные формы, которые включают оболочку из бутиратфталата целлюлозы, кислого фталата целлюлозы, пропионатфталата целлюлозы, поливинилацетатфталата, ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллиата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината диоксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, полимеров и сополимеров акриловой кислоты, метакриловой кислоты и их комбинаций.

Комбинированная терапия

В некоторых случаях предложены комбинированные композиции и/или способы терапии, включающие любое описанное здесь соединение и дополнительный терапевтический компонент. В некоторых вариантах дополнительный терапевтический компонент представляет собой усилитель эндокринного пептида L-клеток. В некоторых случаях усилитель эндокринного

пептида L-клеток является GLP-2 усилителем. В некоторых вариантах GLP-2 усилитель представляет собой GLP-2, GLP-2 усилитель секреции, GLP-2 ингибитор разложения и их комбинацию. В некоторых случаях повышенная с помощью GLP-2 концентрация обеспечивает регенерацию слизистой оболочки кишечника и/или залечивает повреждения желудочно-кишечных структур и/или уменьшает индукцию цитокинов и/или усиливает процесс адаптации, уменьшает повреждения кишечника, уменьшает транслокацию бактерий, ингибирует образованием свободных радикалов кислорода или любые комбинации процессов.

В некоторых случаях усилитель эндокинных пептидов L-клеток представляет собой PYY усилитель. В некоторых случаях усилитель эндокинных пептидов L-клеток представляет собой оксинтомодулин. В некоторых случаях усиленная с помощью PYY или оксинтомодулина секреция залечивает повреждения кишечника, вызванные холестазом или холестатическим заболеванием печени.

Модуляторы рецепторов TGR5

В некоторых случаях дополнительные терапевтические компоненты модулируют рецепторы желчных кислот в просвете желудочно-кишечного тракта. В некоторых вариантах дополнительный терапевтический компонент выступает в роли агониста или частичного агониста рецепторов желчных кислот (например, рецепторов TGR5 или рецепторов Farnesoid-X) в просвете желудочно-кишечного тракта. В некоторых вариантах дополнительный терапевтический компонент является аналогом желчной кислоты. В некоторых случаях введение агониста TGR5 в комбинации с любым описанным здесь соединением усиливает секрецию энтероэндокринных пептидов из L-клеток. TGR5 модуляторы (например, агонисты) включают, но не ограничиваются этим, соединения, описанные в WO 2008/091540, WO 2008/067219 и заявке США № 2008/0221161.

Энтероэндокринные пептиды

В некоторых вариантах дополнительный терапевтический компонент представляет собой энтероэндокринный пептид. В некоторых вариантах энтероэндокринный пептид залечивает повреждения в кишечнике или печени, возникшие в результате холестатического заболевания печени. Примеры энтероэндокринных пептидов, вводимых в качестве дополнительного терапевтического компонента, включают, но не ограничиваются этим, GLP-1 или аналоги GLP-1, такие как Taspoglutide® (Ipsen) или т.п.

Комбинированная терапия с жирорастворимыми витаминами

В некоторых вариантах предложены способы, которые включают также введение одного или нескольких витаминов. В некоторых вариантах витамин – это витамин А, В1, В2, В3, В5, В6, В7, В9, В12, С, D, Е, К, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, ниацин, рибофлавин, тиамин, ретинол, бета-каротин, пиридоксин, аскорбиновая кислота, холекальциферол, цианокобаламин, токоферолы, филлохинон, менахинон.

В некоторых вариантах витамин является жирорастворимым, таким как витамины А, D, Е, К, ретинол, бета-каротин, холекальциферол, токоферолы, филлохинон. В предпочтительном варианте жирорастворимый витамин представляет собой токоферол полиэтиленгликольсукцинат (TPGS).

Комбинированная терапия с частичной внешней билиарной диверсией (PEBD)

В некоторых вариантах предложены способы, включающие также применение частичной внешней билиарной диверсии для лечения пациентов, у которых еще не развился цирроз. Это лечение помогает уменьшить циркуляцию желчных кислот/солей в печени, чтобы уменьшить осложнения и предотвратить необходимость ранней трансплантации у многих пациентов.

Эта хирургическая техника включает отделение сегмента кишечника длиной 10 см от остального кишечника для использования в качестве желчного канала (канала для прохождения желчи). Один конец канала соединяют с желчным пузырем, а другой конец выводят через кожу с образованием стомы (искусственное хирургическое отверстие для вывода отходов). Частичную внешнюю билиарную диверсию можно использовать для пациентов, которые не пригодны для полной медицинской терапии, особенно пациентов старшего возраста. Такая процедура не поможет юным пациентам, например, младенцам. Частичная внешняя билиарная диверсия может уменьшить интенсивность зуда и привести к патологически низким уровням холестерина в крови.

Комбинированная терапия с применением ASBTI и урсодиола

В некоторых вариантах ASBTI вводят в комбинации с урсодиолом или урсодезоксихолевой кислотой, хенодезоксихолевой кислотой, холевой кислотой, таурохолевой кислотой, урсохолевой кислотой, гликохолевой кислотой, гликодесоксихолевой кислотой, тауродезоксихолевой кислотой, таурохолатом, гликохенодесоксихолевой кислотой, тауроурсодезоксихолевой кислотой. В

некоторых случаях увеличение концентрации желчных кислот/солей в дистальной области кишечника вызывает регенерацию кишечника, уменьшает повреждения кишечника, уменьшает транслокацию бактерий, ингибирует высвобождение свободных радикалов кислорода, ингибирует образование провоспалительных цитокинов или любую комбинацию указанных процессов.

ASBTI и второй активный компонент применяют таким образом, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество композиции. Такое терапевтически эффективное количество образуется из комбинации ASBTI с другим активным компонентом (например, урсодиолом), в которой каждый компонент берут в терапевтически эффективном количестве, или благодаря дополнительным или синергическим эффектам, возникающим в композиции, причем каждый компонент тоже применяют в субклинически терапевтически эффективном количестве, т.е. таком количестве, которое при применении отдельно обладает пониженной эффективностью в указанных здесь терапевтических целях, но при применении в комбинации проявляет терапевтическую эффективность. В некоторых вариантах применение комбинации ASBTI с любым другим активным компонентом, как здесь описано, охватывает комбинации, в которых ASBTI или другой активный компонент присутствуют в терапевтически эффективном количестве, а другой присутствует в субклинически терапевтически эффективном количестве при том, что композиция терапевтически эффективна благодаря эффектам дополнения и синергизма. Использованный здесь термин «эффект дополнения» описывает комбинированный эффект от двух (или более) фармацевтически активных компонентов, который равен сумме эффектов от каждого компонента, взятого отдельно. Любая подходящая комбинация ASBTI с одним или более указанными выше другими активными компонентами и необязательно с одним или более фармацевтически активными веществами рассматривается как входящая в объем описанных способов.

В некоторых вариантах конкретный выбор соединений зависит от диагноза, поставленного лечащими врачами, и их заключения о состоянии пациента и соответствующей методики лечения. Соединения необязательно вводят параллельно (например, одновременно, в основном одновременно или по заданной методике) или последовательно в зависимости от природы заболевания, расстройства или состояния пациента и реального выбора соединений. В некоторых случаях определение порядка повторного введения и

количества каждого терапевтического компонента во время лечения основано на оценке болезни, которую лечат, и состояния пациента.

В некоторых вариантах терапевтически эффективные дозы варьируют, когда лекарства применяют в лечебных комбинациях. Способы экспериментального определения терапевтически эффективных доз лекарств и других компонентов, применяемых в режимах комбинированного лечения, описаны в литературе.

В некоторых вариантах описанной здесь комбинированной терапии дозы совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа используемого дополнительного лекарства, болезни или состояния, которое надо лечить, и т.п. Кроме того, при введении совместно с одним или более биологически активными компонентами предложенное соединение необязательно вводят либо одновременно с биологически активными компонентами, либо последовательно. В некоторых случаях при последовательном введении лечащий врач принимает решение о последовательности введения описанных здесь терапевтических соединений в комбинации с дополнительным терапевтическим компонентом.

Несколько терапевтических компонентов (по меньшей мере один из которых является описанным здесь терапевтическим соединением) необязательно вводят в любом порядке или даже одновременно. Если вводить одновременно, необязательно предлагать несколько терапевтических компонентов в одной форме, унифицированной форме или многих формах (в качестве только примера либо в виде одной пилюли либо двух пилюлей). В некоторых случаях один из терапевтических компонентов необязательно назначают в виде многих доз. В других случаях оба компонента необязательно назначают в виде многих доз. Если вводят не одновременно, время между дозами может быть любым, например, от более нуля недель до менее четырех недель. Кроме того, комбинированные способы, соединения и препараты не следует ограничивать приемом только двух компонентов; также рассматривается применение нескольких терапевтических компонентов (включая два или несколько описанных здесь соединений).

В некоторых вариантах режим дозирования для лечения, профилактики или ослабления состояния, которое пытаются облегчить, модифицируют в соответствии с многими факторами. Эти факторы включают расстройство, которое причиняет страдания пациенту, а также возраст, массу, пол, питание и медицинское состояние. Таким образом, в разных вариантах реально

применяемый режим дозирования варьируется и отклоняется от рассмотренных здесь режимов.

В некоторых вариантах фармацевтические компоненты, входящие в описанную здесь комбинированную терапию, предлагают в комбинированной лекарственной форме или отдельных лекарственных формах, предназначенных для одновременного введения. В некоторых вариантах фармацевтические компоненты, входящие в комбинированную терапию, вводят последовательно с любым терапевтическим соединением, введенным в режиме, называемом двухстадийным введением. В некоторых вариантах режим двухстадийного введения предусматривает последовательное введение активных компонентов или разнесенное во времени введение отдельных активных компонентов. В некоторых вариантах период времени между введением нескольких соединений находится в пределах, в качестве неограничивающего примера, от нескольких минут до нескольких часов в зависимости от свойств каждого фармацевтического компонента, таких как активность, растворимость, биодоступность, полупериод жизни в плазме и его кинетический профиль.

В некоторых вариантах здесь предложены способы комбинированной терапии. В некоторых вариантах описанные здесь композиции включают дополнительный терапевтический компонент. В некоторых вариантах описанные здесь способы включают введение второй лекарственной формы, содержащей дополнительный терапевтический компонент. В некоторых вариантах описанную здесь комбинированную терапию указанными здесь композициями проводят в рамках режима. Поэтому дополнительные терапевтические компоненты и/или дополнительную терапевтическую форму можно назначать пациенту либо напрямую либо косвенно и одновременно или последовательно, используя описанные здесь композиции и препараты.

Наборы

В другом аспекте здесь предложены наборы, включающие устройство для ректального введения предварительно помещенной в него фармацевтической композиции, описанной здесь. В некоторых вариантах такие наборы содержат устройство для перорального введения и описанную здесь фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах наборы включают предварительно заполненный пакет или пузырек для перорального введения, в то время как в других вариантах наборы включают предварительно заполненные баллоны для введения ректальных гелей. В некоторых вариантах наборы включают

предварительно заполненные шприцы для введения ротовых клизм oral enemas, в то время как в других вариантах наборы включают предварительно заполненные шприцы для введения ректальных гелей. В некоторых вариантах наборы включают предварительно запаянные жестяные банки для введения ректальной пены.

Высвобождение в дистальной области подвздошной кишке и/или толстой кишке

В некоторых вариантах лекарственная форма представляет собой матрицу (например, матрицу с гипермеллозой), которая обеспечивает регулируемое высвобождение активного компонента в дистальной области тонкой кишки, ближней области подвздошной кишки, дистальной области подвздошной кишки и/или толстой кишке. В некоторых вариантах лекарственная форма представляет собой pH-чувствительный полимер (например, матрицу MMX™ от Cosmo Pharmaceuticals) и обеспечивает регулируемое высвобождение активного компонента в подвздошной кишке и/или толстой кишке. Примеры таких pH-чувствительных полимеров, пригодных для регулируемого высвобождения, включает и не ограничивается этим: полиариловые полимеры (например, анионные полимеры метакриловой кислоты и/или сложных эфиров метакриловой кислоты, например, полимеры Carbopol®), которые включают кислотные группы (например, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$) и набухают в кишечнике при основных pH (например, pH примерно от 7 до примерно 8). В некоторых вариантах лекарственная форма, пригодная для регулируемого высвобождения в дистальной области подвздошной кишки, содержит активный компонент в виде микрочастиц (например, активный компонент с частицами микронного размера). В некоторых вариантах ядро поли(DL-лактид-ко-гликолид) (PLGA), разлагающегося не ферментами, подходит для высвобождения ASBTI в дистальной области подвздошной кишки. В некоторых вариантах лекарственная форма с ASBTI покрыта кишечнорастворимым полимером (например, это может быть Eudragit® S-100, ацетатфталатцеллюлоза, поливинилацетатфталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, анионные полимеры метакриловой кислоты, сложных эфиров метакриловой кислоты и т.п.) для доставки в конкретный центр подвздошной кишки и/или толстой кишки. В некоторых вариантах бактериально активированные системы подходят для целевой доставки в подвздошную кишку. Примеры активированных микрофлорой систем включают лекарственные формы, содержащие пектин, галактоманнан и/или Azo гидрогели и/или конъюгаты

активного компонента 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 или т.п.

Описанные здесь твердые лекарственные формы необязательно включают описанное дополнительное терапевтическое соединение и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее, наполнитель, суспендирующий компонент, ароматизатор, подсластитель, дезинтегратор, диспергатор, поверхностно-активное вещество, смазка, краситель, разбавитель, солюбилизатор, увлажнитель, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающий компонент, противоположный компонент, антиоксидант, консервант или одну или несколько их комбинаций. В некоторых аспектах предложено покрытие оболочкой. В некоторых аспектах предложена пленочная оболочка для препарата с соединением формулы I–VI с применением стандартной процедуры нанесения покрытия, описанной, например, в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000). В одном варианте описанное здесь соединение находится в виде частиц и некоторые или все частицы соединения покрывают оболочкой. В некоторых вариантах некоторые или все частицы описанного здесь соединения инкапсулированы в микрокапсулы. В некоторых вариантах частицы описанного здесь соединения не инкапсулированы и не покрыты оболочкой.

Ингибитор ASBT (например, соединение формулы I–VI) применяют при изготовлении медикаментов для профилактического и/или терапевтического лечения холестаза или холестатического заболевания печени. Способ лечения любого описанного здесь заболевания или состояния у пациента, нуждающегося в таком лечении, включает введение указанному пациенту фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере один описанный здесь ингибитор ASBT или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или его фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективном количестве.

Скрининг

В некоторых вариантах предложены способы и наборы для идентификации соединений, пригодных для лечения холестаза или холестатические заболевания

печени. В некоторых вариантах здесь предложены анализы для идентификации соединений, которые селективно ингибируют ASBT, следующим способом:

- a. получение клеток, моделирующих клетки кишечника;
- b. контактирование клеток с соединением (например, описанным здесь соединением);
- c. определение или измерение влияния соединения на активность ингибитора ASBT.

В некоторых вариантах предложены анализы для идентификации соединений, которые являются несистемными, следующим способом:

- a. получение клеток, моделирующих проницаемость кишечника (например, клеток Caco-2);
- b. культивирование клеток в виде монослоя на полупроницаемых пластиковых носителях, приложенных к стенкам многолуночного планшета для культивирования;
- c. контактирование апикальной или базолатеральной поверхности клеток с соединением (например, с описанным здесь соединением) и инкубация в течение нужного периода времени;
- d. определение или измерение влияния концентрации соединения на обеих сторонах монослоя методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS) и компьютерный расчет проницаемости кишечника по соединению.

В некоторых вариантах несистемное соединения идентифицируют подходящими параллельными анализами проницаемости искусственной мембраны (PAMPA).

В некоторых вариантах несистемное соединения идентифицируют с помощью выделенных препаратов кишки, перфузированных в сосуды.

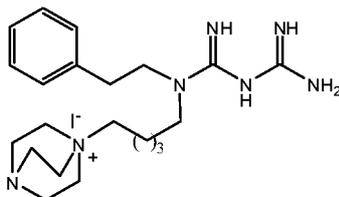
В некоторых вариантах предложены анализы для идентификации соединений, которые ингибируют рециклинг солей желчных кислот следующим способом:

- a. получение клеток, моделирующих клетки кишечника, с апикальными транспортерами желчных кислот (например, клетки ВНК, CHO);
- b. инкубация клеток с соединением (например, описанным здесь соединением и/или меченой изотопом желчной кислотой (например, ^{14}C таурохолатом) в течение нужного периода времени;

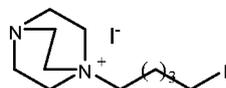
- c. промывание клеток подходящим буфером (например, насыщенным раствором фосфатного буфера);
- d. определение или измерение остаточной концентрации изотопно-меченной желчной кислоты в клетках.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: синтез йодной соли диамида 1-фенэтил-1-((1,4-диазабицикло[2.2.2]октанил)пентил)имидодикарбонимида

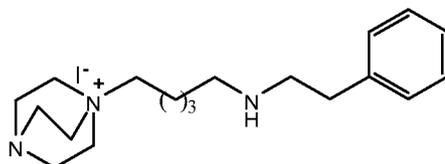


Стадия 1: синтез 5-(1,4-диазабицикло[2.2.2]октанил)-1-йодпентан иодида



1,4-диазабицикло[2.2.2]октан суспендируют в ТГФ. По каплям добавляют йодпентан и смесь кипятят с обратным холодильником в течение суток. Реакционную смесь фильтруют.

Стадия 2: синтез N-фенэтил-5-(1,4-диазабицикло[2.2.2]октанил)-1-йодпентан йодида



5-(1,4-диазабицикло[2.2.2]октанил)-1-йодпентан йодид суспендируют в ацетонитриле. Добавляют по каплям фенэтиламин и смесь кипятят с обратным холодильником в течение суток. Реакционную смесь фильтруют.

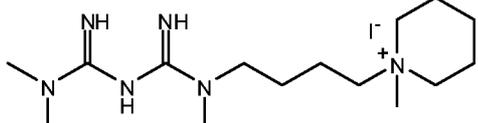
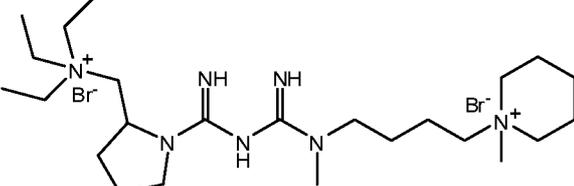
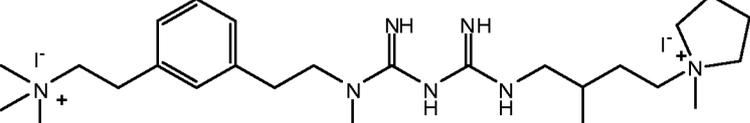
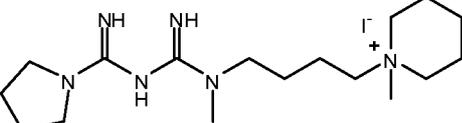
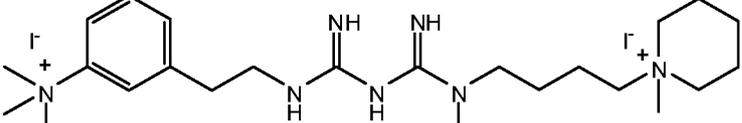
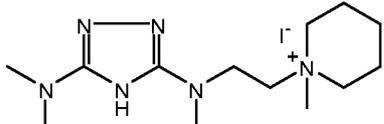
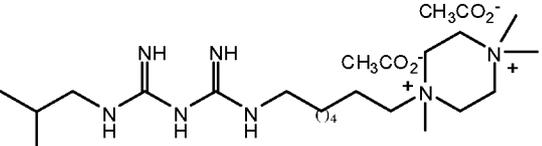
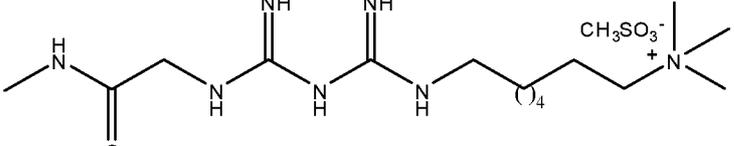
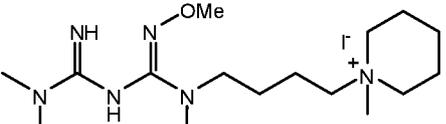
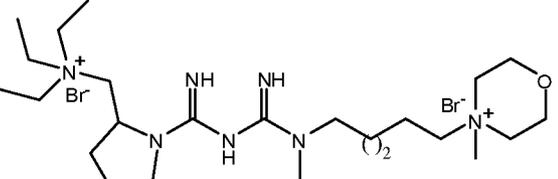
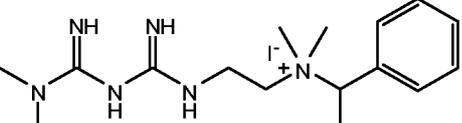
Стадия 3: синтез диамида йодида 1-фенэтил-1-((1,4-диазабицикло[2.2.2]октанил)пентил)имидодикарбонимида.

N-фенэтил-5-(1,4-диазабицикло[2.2.2]октанил)-1-йодпентан йодид нагревают с дициандиамидом в н-бутаноле в течение 4 час. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

Соединения в таблице 1 получают описанными здесь способами с применением соответствующих исходных веществ.

Таблица 1

Соединение	Структура
------------	-----------

№	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

Пример 2: Анализ *in vitro* ингибирования поглощения желчных кислот в присутствии ASBT

Клетки почки детеныша хомяка (ВНК) трансфектировали с кДНК человеческого ASBT. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с культурой ткани при плотности 60000 клеток/лунку. Анализы проводили во время высеваания в течение 24 час.

В день анализа монослой клеток промыли 100 мл буфера. Добавили в каждую лунку тестовое соединение вместе с 6 мМ [¹⁴C] таурохолата в буферном растворе (конечная концентрация 3 мМ [¹⁴C] таурохолата в каждой лунке). Культуры клеток инкубировали в течение 2 час при 37 °С. Лунки промыли PBS. В каждую лунку добавили жидкость для измерения счета сцинтилляций, клетки встряхивали в течение 30 мин для определения радиоактивности в каждой лунке. Тестовое соединение, которое значительно ингибирует активность ASBT, показывает, что в клетках обнаружен низкий уровень радиоактивности.

Пример 3: Анализ *in vitro* секреции GLP-2

Человеческие клетки NCI-H716 применили для моделирования L-клеток. За двое суток до каждого анализа клетки высевали в 12-луночные планшеты, покрытые Matrigel®, для индуцирования адгезии клеток. В день анализа клетки промыли буфером. Клетки инкубировали 2 час со средой или с тестовым соединением. Экстрацеллюлярную среду анализировали на присутствие GLP-2. Пептиды среды выделили с помощью обращенно-фазовой адсорбции и экстракты выдержали до анализа. Присутствие GLP-2 анализировали методом иммуноферментного анализа ELISA. Обнаружение повышенного уровня GLP-2 в лунке, содержащей тестовое соединение, показывает, что тестовое соединение усиливает секрецию GLP-2 из L-клеток.

Пример 4: Анализ *in vivo* биодоступности

Тестовые соединения солюбилизировали в солевом растворе. Крысам Sprague Dawley ввели дозы 2–10 мг/кг массы тела внутривенно и перорально. Образцы периферической крови отбирали из бедренной артерии через интервалы до 8 час. Концентрацию соединений в плазме определяли методом количественной ВЭЖХ и/или масс-спектрометрии. Для соединений определяли клиренс и значения AUC.

Для перорального дозирования биодоступность определяли путем отбора крови из портальной вены. Для определения суммарной абсорбции лекарства без

клиренса за первый проход в печени в бедренную вену и портальную вену печени вставляли трубки. Долю абсорбции (F) рассчитывали по формуле

$$F = AUC_{po}/AUC_{iv}.$$

Пример 5: Анализ для определения уровня желчных кислот в энтероцитах и в просвете подвздошной кишки

Уровень желчных кислот в просвете подвздошной кишки у крыс SD определяли путем промывки 3-см участка дистальной области подвздошной кишки стерильной холодной PBS. Для определения уровня желчной кислоты в интерэнтероцитах после дополнительной промывки с PBS такой же участок подвздошной кишки взвесили и затем гомогенизировали в свежей порции PBS. Уровень холевой кислоты, DCA, LCA, хенодезоксихолевой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты определяли методом ГЖХ/МС/МС.

Пример 6: Животное для определения эффекта терапии холестаза или холестатического заболевания печени

Для тестирования описанных здесь композиций на крысах использовали модель холестаза или холестатического заболевания печени у Mdr2-нокаутных мышей (с помощью тетрахлорида углерода/фенобарбитала). Животным перорально вводили композицию, включающую ASBTI, такой как 100B, 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-карбоксо-2-метилпропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-карбоксопропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)- α -карбоксо-4-гидроксибензил)карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин.

Холестаз или холестатические заболевания печени количественно оценивали на основании содержания суммарных желчных кислот и билирубина в сыворотке по сравнению с этим параметром у контрольных мышей/крыс, которым ввели плацебо. Желчные кислоты/соли в сыворотке определяли с помощью ELISA

со специфическими антителами к холевой кислоте и CCDCA. Уровень билирубина в сыворотке определяли с помощью автоматических рутинных анализов. Альтернативно отбирали пробу печени мышей и оценивали патологию гепатоцеллюлярного повреждения.

Пример 7 Изучение влияния введенных перорально LUM001 и 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-дибутил-7-(диметиламино)-2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксидо-1-бензотиепин-5-ил]фенокси]бутил]4-аза-1-азонийбицикло[2.2.2]октанметан сульфоната (соединение 100B) на уровень GLP-2 в плазме нормальных крыс

12-недельным самцам крыс после голодания в течение 16 час ввели пероральные дозы в количестве 0, 3, 30, 100 мг/кг ингибиторов ASBTI - LUM001 или 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-дибутил-7-(диэтиламино)2,3,4,5-тетрагидро-4-гидрокси-1,1-диоксидо-1-бензотиепин-5-ил]фенокси]бутил]4-аза-1-азоний бицикло[2.2.2]октанметан сульфоната (синтезирован Nanosyn Inc., CA, USA) в водной смеси валин-пирролидин (n = 5 на группу). Отбирали образцы крови объемом 0.6 мл в каждый момент времени из хвостовой вены с помощью капилляров с гепарином через 0, 1, 3 и 5 час после введения соединений и определяли уровень GLP-2 в плазме. Для консервирования образца крови во время 10 мин центрифугирования и хранения при -70°C или ниже использовали аprotинин и 10 мкл ингибитора DPP-IV на мл крови. GLP-2 (активный pM) тестировали с помощью любых выпускаемых промышленностью наборов ELISA.

Пример 8: препараты в виде таблеток

10 кг соединения формулы I–VI сначала просеяли через подходящее сито (например, 500 мкм). Затем добавили в подходящий блендер (например, барабанный блендер) 25 кг моногидрата лактозы, 8 кг гидроксипропилметилцеллюлозы, просеянное соединение формулы I–VI и 5 кг кислого фосфата кальция (безводного) и перемешали. Смесь просеяли через подходящее сито (например, 500 мкм) и снова перемешали. Просеяли примерно 50 % смазки (2.5 кг, стеарат магния), добавили к смеси и недолго перемешивали. Оставшуюся смазку (2 кг, стеарат магния) просеяли, добавили к смеси и недолго перемешивали. Для получения гранул желаемого размера гранулы просеяли (например, 200 мкм). В некоторых вариантах для получения препарата с пролонгируемым высвобождением гранулы необязательно покрывали полимером, регулирующим высвобождение лекарства, типа поливинилпирролидона,

целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы или сополимера метакриловой кислоты. Гранулами заполняют желатиновые капсулы.

Пример 9: ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Препараты в виде рассасывающихся таблеток

В следующем примере описано широкомасштабное изготовление (100 кг) соединения ASBTI формулы I–VI (например, LUM-001 или LUM-002).

Активный компонент (LUM-001)	2.5 кг
Моногидрат лактозы NF	47.5 кг
Прежелатинизированный крахмал NF	18 кг
Микрокристаллическая целлюлоза NF	17 кг
кроскармеллоза натрия NF	6.5 кг
повидон K29/32 USP	8.5 кг
Всего	100 кг

Просеяли ASBTI (2.5 кг), моногидрат лактозы NF (47.5 кг), прежелатинизированный крахмал NF (18 кг), микрокристаллическую целлюлозу NF (17 кг), кроскармеллозу натрия NF (6.5 кг) и повидон K29/32 USP (8.5 кг) через сито #10 меш. Просеянный материал загрузили в миксер 600 Collette. Перемешивали 6 мин на низкой скорости без измельчителя. Смесь с предыдущей стадии загрузили в РК блендер с V-оболочкой на 20 куб. футов (модель C266200). Стеарат магния NF (0.5–1 кг) просеяли через сито 10 меш в подготовленный соответствующим образом контейнер. Добавили примерно половину стеарата магния на каждую сторону РК блендера и смешивали 5 минут. Добавили смесь с предыдущей стадии в пресс для таблеток Kikusui. На оборудовании для прессования можно изготавливать таблетки 50 мг, таблетки 75 мг и таблетки 100 мг.

Пример 10: ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ

Активный компонент безводный моносодийный цитрат, бикарбонат натрия и аспартам смешивают и гранулируют путем добавления спиртового раствора поливинилпирролидона. Полученные гранулы сушат, пропускают через калибратор и полученные гранулы затем смешивают с бензоатом натрия и отдушками. Гранулированный материал прессуют в таблетки с помощью альтернативного прессы с 20 мм пуансонами.

Для таблетирования можно также использовать роторный пресс с 20 мм пуансонами.

Активный компонент	4.4 мг
Бикарбонат натрия	20.5 мг
Мононатрийцитрат безводный	20.6 мг
Аспартам	1.25 мг
Поливинилпирролидон	1.0 мг
Бензоат натрия	1.5мг
Апельсиновая отдушка IFF 29G44	0.5 мг
Лимонная отдушка IFF 29M194	0.25 мг
Абсолютированный спирт для гранулирования	

Пример 11: ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ТАБЛЕТКИ

40% (масс./масс.) спиртовой раствор Eudragit E100 добавили при перемешивании к активному компоненту и перемешали с образованием гранул. Полученные гранулы высушили и просеяли через сито 16 меш.

Активный компонент	4.0 мг
Eudragit E100	0.6 мг
Сорбит прямого прессования	18.8 мг
Лактоза прямого прессования	15.6 мг
Кроскарамелоза натрия тип А	1.2 мг
Аспартам	0.3 мг
Анисовая отдушка	0.6 мг
Отдушка Butterscotch	0.6 мг
Стеарат магния	0.6 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	4.7 мг
(Avicel PH102)	
	47 мг

Гранулы активного компонента и эксципиенты вне гранул поместили в конический блендер и тщательно перемешали. Полученную смесь выгрузили из блендера и спрессовали на подходящем вращательном прессе с соответствующими пуансонами.

Пример 12: ТАБЛЕТКИ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ В ПОЛОСТИ РТА

Активный компонент вводят в установку с псевдооживленным слоем и распыляют на него спиртовой раствор этилцеллюлозы.

Экципиенты просеивают и покрытый оболочкой активный компонент гомогенизируют с эксципиентами в аппарате для смешения в условиях сухости.

Распределение и таблетирование проводят на соответствующем оборудовании с пуансонами диаметром 16 мм и радиусом кривизны 20 мм.

Давление составляет 15 кньютон±1. Твердость полученных таким образом таблеток составляет 50 ньютон ±5. Время разрушения во рту 15–20 секунд.

Активный компонент (с этилцеллюлозой)	4.0 мг
Ретикулярный поливинилпирролидон	20.0 мг
Крахмал	40 мг
Подсластитель	1.0 мг
Отдушка	1.0 мг
Стеарат магния	1.0 мг
	67.0 мг

Пример 13: ПРЕПАРАТ В ВИДЕ ПОРОШКА

Порошкообразную смесь активного компонента и поливидона (5 частей по массе) гранулируют с добавлением 7 % очищенной воды (масс./масс.).

Предварительно подготовленная смесь включает следующие компоненты: карбасалат кальция (в количестве, соответствующем частям по массе ацетилсалициловой кислоты); безводную лимонную кислоту (168 частей по массе); бикарбонат натрия (232 частей по массе); лактозу (1500 частей по массе); цитрат магния (180 частей по массе); бензоат калия (250 частей по массе). Затем эту смесь уплотняют в сухом виде.

Смешивают порошкообразную смесь активного компонента и сухую утрамбованную предварительную смесь и следующие соединения: аспартам и искусственную отдушку (ванилин), которые находятся в виде порошка.

Смесь порошков можно сразу упаковать в пакетики.

Активный компонент	4.0 мг
Поливидон	0.2 мг
Карбасалат кальция	2.6 мг
Лимонная кислота	6.7 мг
Бикарбонат натрия	9.3 мг
Лактоза	60 мг
Цитрат магния	7.2 мг

Бензоат калия	10 мг
	100 мг

Пример 14: КОНФЕТЫ-ТЯНУЧКИ

Примерно 50 фунтов теплой воды смешали с примерно 50 фунтами желатина в сосуде для смешения и получили 100 фунтов желированного соединения, состоящего из гомогенной смеси 50/50 воды и желатина. К желированному соединению добавили примерно 0.1–10 масс. % бисульфата натрия для уменьшения pH желированного соединения примерно до 3.5.

Желированное соединение в сосуде для смешения перемешивают с примерно 6 фунт воды, 38.3 фунт сахарозы и 50 фунт кукурузного сиропа с образованием конфетной суспензии. Если активный компонент является лекарством, не чувствительным к нагреванию, то его добавляют в конфетную суспензию до обработки. В конфетную суспензию следует добавить примерно 0.1 масс. % цитрата натрия для поддержания pH суспензии на уровне примерно 3.0–3.5.

Конфетную суспензию нагревают до температуры примерно 180° F до ее продвижения через сосуд для хранения до статического нагревателя, в статическом нагревателе конфетную суспензию нагревают до температуры примерно 240–245° F, что приводит к дегидратации суспензии до содержания сухих веществ по Бриксу примерно 78.

После нагревания конфету направляют в вакуумную камеру, где она еще дегидратируется до показателя Брикса примерно 80. После камеры прогретую конфету помещают в дозатор, где добавляют к ней примерно 1.5 масс. % клубничной отдушки и примерно 1 масс. % красителя из красной капусты. Чтобы сбалансировать отдушку, добавляют к прогретой конфете примерно 0.1 масс. % лимонной и примерно 0.1 масс. % молочной кислоты.

После введения отдушки прогретую конфету помещают в моголь-машину и затем отверждают. После отверждения конфет их помещают в очистной барабан для удаления любого крахмала, который остается на конфетах. После очистки конфет в барабан добавляют примерно 1 масс. % фракционированного кокосового масла и примерно 1 масс. % карнаубского воска для покрытия конфет и предотвращения их слипания.

Активный компонент (5 мг)	5%
Молочная кислота	1%

Лимонная кислота	1%
Сахароза	23.5%
Кукурузный сироп	50.0%
Желатин	7%
Бисульфат натрия	0.1% –10%
Отдушка (природная/искусственная)	1.5%
Краситель (природный/искусственный)	1.0%

Пример 15: МАСКИРУЮЩИЕ ВКУС ЖИДКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Водные фармацевтические композиции по настоящему изобретению составляют путем приготовления смеси гидроксиэтилцеллюлозы, растворенной в 50 мл очищенной воды, и 0.5 мл апельсиновой отдушки с двухосновным фосфатом калия и одноосновным фосфатом калия (добавленными из смеси с горячей водой). Затем добавляют 4.0 мг активного компонента и перемешивают до растворения. Гидроксид натрия добавляют для установления pH от 6.7 до примерно 6.9.

Активный компонент	4.0 мг
Гидроксиэтилцеллюлоза	10 мг
Двухосновный фосфат калия	4.5 мг
Одноосновный фосфат калия	4.5 мг
Гидроксид натрия	0.1 мл
Апельсиновая отдушка	0.5 мл
Очищенная вода	50 мл

Ниже предложены альтернативные жидкие препараты для перорального введения. В каждый препарат ниже можно добавить 0.5–2% подсластителя, такого как сукралоза, маннит, сахароза, и/или отдушку в количестве 0.5–2%, такую как виноград, вишня, жевательная резинка, апельсин, лимон, клубника. Полипропиленгликоль можно заменить одним из PEGs.

Компоненты	Концентрация
LUM001	0.02–4 мг/мл
Пропиленгликоль	10–300 мг/мл
Вода q.s. до	1 мл

Компоненты	Концентрация
-------------------	---------------------

LUM001	0.02–4 мг/мл
PEG 200 (или 300, 400, 600)	10–300 мг/мл
Вода, q.s. до	1 мл

Компоненты	Концентрация
LUM001	0.02–4 мг/мл
Пропиленгликоль	10–300 мг/мл
Лаурилсульфат натрия	1–10 мг/мл
Вода q.s. до	1 мл

Компоненты	Концентрация
LUM001	0.02–4 мг/мл
Пропиленгликоль	10–300 мг/мл
Полоксамер 188	1–10 мг/мл
Вода q.s. до	1 мл

Пример 16: ПРЕПАРАТЫ В ФОРМЕ САШЕ

Для изготовления детского лекарства в виде саше используют следующий препарат. Можно добавить подсластитель в количестве 0.5–2%, такой как сукралоза, маннит, сахароза, и/или ароматизатор в количестве 0.5–2%, такой как виноград, вишня, жевательная резинка, апельсин, лимон, клубника. Сахар и лаурилсульфат натрия можно заменить на другие поверхностно-активные вещества.

Компоненты	Концентрация
LUM001	0.05–10 мг
Растворимый разбавитель	10–500 мг
Сахар	10–250 мг
Лаурилсульфат натрия	5–50 мг
Отдушка	10–100 мг

Пример 17: ОПЫТЫ НА ЖИВОТНЫХ

Подготовка животных. Самцов диабетических крыс линии Zucker с ожирением (ZDF/GmiCrl-fa/fa) получили от Charles River (Raleigh, NC) и выдержали

в регулируемых условиях (цикл свет–темнота 12:12, 24°C при относительной влажности 50%) со свободным доступом грызунов к пище (Purina 5008, Harlan Teklad, Indianapolis, IN). Все крысы прибыли в возрасте семь недель (± 3 суток). Через неделю периода ассимиляции крыс анестезировали изофлураном (Abbott Laboratories, IL), отбирали образцы крови из хвостовой вены в 9 ч. утра без голодания. Уровень глюкозы в крови определяли глюкометром (Bayer, Leverkusen, Germany). Для получения сбалансированных по лечению групп крыс ZDF разделили на шесть групп по базовому уровню глюкозы: носитель (0.5 % HPMC, 0.1 % Tween80) и пять доз 264W94 (0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 мг/кг). Все лечение проводили перорально через зондовое питание животных дважды в сутки в течение двух недель и отбирали образцы крови из хвостовой вены в конце каждой недели в 9 ч утра без голодания. Образцы фекалий собирали через 24 час во время второй недели лечения.

Определение параметров клинической химии. Содержание незатерифицированных жирных кислот (NEFA), желчных кислот и желчных кислот в фекалиях определяли с помощью химического анализатора Olympus AU640 (Beckman Coulter, Irving, TX).

Изменение выделения желчных кислот с фекалиями и концентрации желчных кислот в плазме. В зависимости от дозы 264W94 при пероральном введении увеличивалось содержание желчных кислот в фекалиях. Концентрации желчных кислот в фекалиях увеличивались в 6.5 раз при ED₅₀ 0.17 мг/кг по сравнению с крысами, которых лечили носителем. Содержание NEFA в фекалиях также несколько увеличивалось у крыс, леченных 264W94. Напротив, концентрации желчных кислот в плазме леченых крыс уменьшалось в зависимости от дозы 264W94. См. ФИГУРУ 1.

Концентрации желчных кислот в плазме у крыс ZDF после введения возрастающих доз SC-435 и LUM002. Самцам крыс ZDF (n = 4) вводили носитель SC-435 (1, 10 или 30 мг/кг) или LUM002 (0.3, 1, 3, 10 или 30 мг/кг) перорально дважды в день в течение 2 недель. Концентрацию желчных кислот в плазме определяли в конце второй недели. Уровень желчных кислот в плазме уменьшался для всех доз SC-435 и LUM002. Данные представлены в виде средних значений \pm SEM. См. ФИГУРУ 2.

Пример 18

Опыты на животных по влиянию длительности действия и моменту начала действия ASBTI в единичной пероральной дозе LUM001 и суммарный уровень желчных кислот в сыворотке после еды у собак бигль

Тестируемое соединение: LUM001 - форма I

Приготовление дозы и введение: LUM001 растворили в воде до концентрации, необходимой для введения 0.2 мл/кг раствора. Растворы помещали в желатиновые капсулы Torpac Inc., размер 13 Batch 594, East Hanover NJ, и вводили перорально.

Собаки: Самцов собак породы Бигль получили от Covance Research Products, Cumberland VA or Marshall Farms USA, Inc., North Rose NY. В этих опытах использовали всего 20 собак возраста 1–5 лет с массой тела 6.8–15.6. Собак выдерживали при 12 час цикле день/ночь, ограничивая доступ к пище в течение 1 час в сутки (Richman Standard Certified Canine Diet #5007, PMI Nutrition, Inc., St Louis MO) от 7 до 8 час утра. Они были натренированы на быструю еду специальной пищи в течение 20 мин (1 can. 397g, Evanger's 100% Beef for Dogs, Evanger's Dog and Cat Food Co., Inc., Wheeling IL, смешанной с 50 г острого сыра чеддер).

Определение суммарных желчных кислот (SBA) в сыворотке: SBA определяли методом ферментного анализа. Значения SBA представлены как мг суммарных желчных кислот на мл сыворотки.

Контрольные опыты по определению увеличения и длительности увеличения системных желчных кислот в сыворотке: Предшествующие работы показали, что SBA собак породы Бигль возрастает до пикового значения через час после кормления, как указано выше, остается на этом уровне в течение 4 час и затем уменьшается. Для подробного определения на этом уровне 6 собакам дали тестовую пищу и отбирали образцы крови для определения SBA через 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1410 и 1440 минут с момента кормления. Оставшуюся пищу убирали через 20 мин после того, как ее предложили собакам первый раз. Для определения способа продолжения уровня повышенных значений SBA, 6 собакам давали пищу при 0 ч и еще половину этой пищи через 4 час после первого приема пищи. Образцы крови отбирали через 0, 1, 2, 3, 4, 4.5, 6, 7 и 8 час. Полученные в этих опытах кривые уровня SBA в зависимости от времени использовали как референтные значения для определения момента отбора образцов крови в опытах с LUM001. Если возможно, в опытах с тестовым соединением каждую собаку использовали для

одновременного контроля собственно состояния, а средние значения SBA служили референтными значениями, с которыми сравнивали все другие средние значения.

Опыты по определению момента начала активности LUM001: LUM001 вводили перорально в концентрациях 0, 0.01, 0.05, 0.2 и 1 мг/кг, собакам, n=6, через 1 час после кормления стандартной экспериментальной пищей. Образцы крови для определения SBA отбирали через 30, 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120 и 180 минут с момента кормления. Каждая собака служила для ее собственного контроля, и средние уровни SBA сравнивали со средним уровнем SBA через 60 мин.

Таблица 1. Начальная Активность LUM001 по отношению к желчным кислотам в собачьей сыворотке

Желчные Кислоты в Сыворотке (мг/мл)										
SD-5613 Время (мин)	Вода, n=6		0.01 мг/кг, n=6		0.05 мг/кг, n=6		0.2 мг/кг, n=6		1 мг/кг, n=6	
	Среднее значение	SEM								
-30	2.2	0.3	1.5	0.1	1.4	0.1	2.4	0.5	2.1	0.2
0	2.0	0.3	1.4	0.1	2.1	0.6	1.9	0.2	2.8	0.4
30	6.9	2.1	5.8	2.5	6.8	2.3	9.1	2.1	7.6	1.8
60	17.8	3.2	14.6	2.8	10.4	1.2	19.1	2.7	13.8	1.4
65	16.6	3.6	13.9	2.4	12.2	1.7	14.9	1.7	13.5	1.4
70	16.2	1.9	14.1	2.2	12.0	1.6	16.7	2.3	15.4	1.8
80	16.1	2.3	12.8	1.8	10.0	1.3	14.3	2.2	12.1	1.4
90	15.2	2.8	11.0	2.0	8.8	1.6	9.8*	0.6	7.4*	1.2
120	15.5	3.6	10.8	1.7	6.5*	1.2	4.8*	0.3	3.0*	0.1
180	14.7	3.1	11.0	1.6	6.5*	1.2	4.0	0.6	2.6*	0.2

Всех животных кормили на 0 минуте и вводили дозу препарата на 60 минуте

*= p<0.5 по сравнению со значением на 60 минуте той же кривой двухстороннего двухвыборочного теста

Опыты по определению длительности действия LUM001: У собак однократная экспериментальная пища вызывает увеличение уровня SBA после еды, который увеличивается до пикового значения через 1 час после кормления и остается постоянным в течение еще 3 час. Предыдущие опыты (2) показывают, что LUM001 остается активным в течение более 4.5 часов. Для определения длительности действия ингибитора ASBT на основании уровня SBA после еды необходимо, чтобы в контрольной ситуации уровень SBA оставался повышенным и постоянным в течение всего периода действия соединения или чтобы соединение вводили задолго до того, как происходит увеличение уровня после

еды, и он оставался активным в периоде без пищи в течение длительных периодов до кормления. Соответственно для получения окна постоянного роста SBA использовали два альтернативных способа, которые можно было бы использовать для определения длительности действия ингибиторов ASBT.

Метод 1: Два кормления для пролонгированного повышения уровня SBA:
LUM001 ввели преорально в концентрации 0.05 и 0.2 мг/кг 6 собакам через 1 час после приема пищи. Через 4 час после еды предложили вторую порцию еды в количестве полпорции от первой. Она тоже была съедена быстро и до конца, как и первая порция, и это привело к пролонгированному постоянному уровню SBA. Образцы крови для определения SBA отбирали через 0, 1, 1.5, 2, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 и 8 час с момента первого кормления. Средние уровни SBA сравнили со средним уровнем SBA через 1 час, причем каждая собака служила для контроля за ее собственным состоянием. Считают, что прекращение активности наступает в тот момент, когда среднее значение SBA ненамного ниже среднего значения через 1 час.

Таблица 2. **Время действия LUM001 на желчные кислоты собачьей сыворотки**

Желчные кислоты в сыворотке (мкг/мл)						
SD-5613 Время (час)	Вода. n=6		0.05 мг/кг, n=6		0.2 мг/кг. n=6	
	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM	Среднее значение	SEM
0	2.5	0.5	1.4	0.1	1.3	0.1
1	13.1	1.3	9.2	1.8	11.1	1.5
1.5			9.6	2.0	9.1	0.6
2	14.6	1.2	6.7	0.6	3.8*	0.4
3	14.4	1.7				
4	14.8	1.2	5.1*	0.7	2.5*	0.4
4.5	16.6	1.5	6.4	0.7	3.3*	0.6
5	15.8	2.0	7.0	0.7	3.1*	0.4
6	15.5	2.1	7.0	0.9	3.6*	0.7
7	14.4	2.5	7.4	0.8	3.9*	0.5
8	13.3	1.5	6.5	1.1	5.8*	0.8

Все животные получали полную порцию пищи через 0 час, через 1 час им вводили перорально тестовое соединение и затем кормили еще раз половинной порцией пищи через 4 час. * $p < 0.05$ сравнили со средним значением на такой же кривой через 1 час с помощью двухстороннего двухвыборочного t-теста.

Метод 2: Одно кормление и увеличенный интервал между введением дозы и кормлением: Альтернативно 6 собакам вводили перорально воду или LUM001 с концентрацией 0.05 мг/кг за 1.5 часа до еды или 0.05 или 0.2 мг/кг за 2 часа до кормления. Это привело к тому, что плато повышенного уровня сдвигалось во времени от момента введения дозы. Образцы крови для определения SBA отбирали непосредственно перед введением дозы (0 или 0.5 час) после кормления (2 час), через 2.5, 3, 4 и 5 час после кормления. Это позволило определить активность за время до 5.5 и 6 час после введения дозы без второго кормления собак. Средние уровни SBA сравнили с соответствующими средними уровнями SBA у контрольных животных, которым давали воду. Считают, что прекращение активности происходит в первой временной точке, в которой среднее значение SBA ненамного ниже соответствующего контрольного среднего значения.

Таблица 3.
Время действия LUM001 на желчные кислоты в собачьей сыворотке

Желчные кислоты в сыворотке (мкг/мл)								
Время ввода дозы Время кормления	2 час		0.5 час 2 час		0 час 2 час		0 час 2 час	
SD-5613 Время (час)	Вода, n=6 Среднее значение SEM		0.05 мг/кг, n=9 Среднее значение SEM		0.05 мг/кг, n=9 Среднее значение SEM		0.2 мг/кг, n=6 Среднее значение SEM	
0					1.7	0.1	1.3	0.1
0.5			1.8	0.3				
2	2.0	0.3	1.7	0.1	2.0	0.5	1.7	0.3
2.5	6.9	2.1	2.5	0.6				
3	17.8	3.2	9.7	2.6	9.0*	1.4	4.1*	0.6
4	15.5	3.6	12.4	2.0	10.8	1.2	6.5*	0.8
5	14.7	3.1	11.6	2.4	10.6	0.9	7.9*	1.1

* $p < 0.05$ по сравнению с обработкой водой в двухстороннем двухвыборочном t-тесте без предположения об одинаковых дисперсиях

Заключение: В модели SBA собак доза ED₅₀ (0.2 мг/кг) LUM001, введенная перорально через 1 час после кормления, заметно снизила уровень желчных кислот в сыворотке в течение 30 минут после введения дозы и этот уровень оставался значительно пониженным в течение по меньшей мере 6 часов. Для сравнения пороговая доза 0.05 мг/кг сильно снизила уровень SBA в течение

примерно 1–2 часов после введения дозы, но значительное снижение не сохранялось дольше 3 часов после введения дозы. Увеличение дозы выше уровня ED₅₀ на 1 мг/кг не приводило к уменьшению времени начала действия и значительному понижению SBA и поддерживало максимальное торможение в течение 2 час после введения дозы. Когда LUM001 вводили за 2 часа до кормления, доза 0.2 мг/кг была необходима для достижения заметного эффекта, который поддерживался в течение по меньшей мере 2–3 часов после кормления. Результаты этого исследования показывают, что присутствие пищи в GI тракте оказывает сильное влияние на фармакодинамическую активность ингибитора ASBT, вероятнее всего за счет изменения времени пребывания лекарства в тонком кишечнике.

Пример 19

Рандомизированное, дважды слепое, плацебо-контролируемое исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармадинамики возрастающих пероральных доз LUM001 у здоровых пациентов

Исследование фазы 1 возрастающих многократных пероральных доз LUM001 у здоровых пациентов проведено рандомизированным, дважды слепым, плацебо-контролируемым методом. Это исследование проводили на одном центре. Использовали 13 групп дозирования LUM001: 10, 20, 60, 100 и 20 мг каждое утро (qAM) (2) (т.е. в ходе исследования тестировали режим второй раз), 5 мг каждый вечер (qPM), 0.5, 1, 2.5, 5, 2.5 (2), 5 (2) 0.5–5 мг qAM подбор дозы. Основная часть групп дозирования включала пациентов, которых лечили соответствующим плацебо. На графиках показаны данные для групп дозирования 0.5 (n=16), 1.0 (n=8), 2.5 (n=8), 5.0 (n=8) и 10 мг (n=8).

Для каждой qAM группы дозирования LUM001 или плацебо вводили каждый день в течение срока лечения (28 суток) непосредственно перед утренним кормлением примерно в 08:00 и после этого по необходимости отбирали кровь на анализ.

Анализ желчных кислот (SBA) в сыворотке: В день 1 отбирали кровь для определения базового значения SBA примерно через 30 мин до и после завтрака и через 30 мин после ланча и обеда. Во время лечения образцы для анализа отбирали на 2, 14 или 28 сутки (данные на 14 сутки приведены на **ФИГУРЕ 3**) через –30, 30, 60, 120 и 240 мин после каждого из 3 приемов пищи. Для каждого

образца отбирали примерно 3 мл венозной крови путем венепункциры или через заглушку венозного катетера.

SBA анализировали в рамках обычного клинического анализа образцов сыворотки в каждый момент времени.

Анализ желчных кислот в фекалиях: Образцы фекалий отбирали для всех групп дозирования за исключением группы титрования дозы: 2.5 (2) и 5 мг (2) с 9 по 14 сутки и с 23 по 28 сутки (полученные данные показаны на **ФИГУРЕ 4**). Экскременты, собранные за двадцать четыре часа с 9 по 14 и с 23 по 28 сутки, определяли количественно по методу Pharmacia. Фекалии собирали в контейнер для сбора за 24 часа, начиная с 08:00 и заканчивая спустя 24 час. Эту процедуру проводили с 9 по 14 и с 23 по 28 сутки с новыми контейнерами для сбора в течение каждого 24-часового периода. Массу каждого 24-часового сбора фекалий записывали на CRFs. До анализа образцы хранили в 24-часовых контейнерах, замороженных до примерно -80°C .

Аликвоты каждого 24-часового образца фекалий, собранного с 23 по 28 сутки, объединили, гомогенизировали и провели анализ на содержание желчных кислот методом ANAPHARM. Проанализированные желчные кислоты включают хенодесоксихолевую кислоту, холевую кислоту, дезоксихолевую кислоту и литохолевую кислоту.

Заключение: Полученные результаты показали значительное уменьшение содержания желчных кислот в сыворотке и заметное увеличение количества желчных кислот в фекалиях.

Пример 20

Исследование эффективности ASBTI в снижении содержания желчных кислот в сыворотке у детей

LUM001 ввели сорокам пациентам в возрасте 18 лет. В таблице указаны характеристики пятерых детей, получивших LUM001. Лекарство вводили один раз в сутки (QD) утром в течение четырнадцати суток. Уровни системного контакта с LUM001 определили на восьмой день и подтвердили, что у детей лекарство абсорбируется минимально. Эти дозы близки к дозам, которые применяют для лечения детей с холестатическими заболеваниями печени.

Таблица 4. Фармакокинетика LUM001 у детей (исследование NB-00-02-014)

Номер пациента	Лечение LUM001 (мг)	Пол	Доза мкг/кг	Средняя экспозиция лекарства в сыворотке
----------------	---------------------	-----	-------------	--

				Average serum drug exposure (нг/мл)
0309	1.0	МУЖ	35.0	0.0
0304	1.0	МУЖ	24.3	0.0
0308	1.0	МУЖ	28.9	0.0
0410	2.5	ЖЕН	42.0	0.0
0510	5.0	МУЖ	168.4	0.0

Эффективность LUM001 определяли у детей и подростков в возрасте восемнадцать лет путем измерения суммы желчных кислот в сыворотке через восемь суток после введения дозы. Определяли уровень содержания желчных кислот в сыворотке за тридцать минут до следующего введения дозы примерно в 8 часов утра. Ребенка не кормили в течение 12 часов до забора этого образца, что считали уровнем содержания желчной кислоты в сыворотке натощак. После завтрака желчные кислоты в сыворотке определяли в течение времени до 4 часов (с 8 часов до полудня) и определяли концентрацию желчных кислот в сыворотке. Было показано, что LUM001 в целом понижает пиковое значение уровня желчной кислоты в сыворотке как натощак, так и после еды (см. таблицу). В таблице 5 показано, что у пациентов с плацебо средний уровень содержания желчной кислоты в сыворотке составлял 8.6 мкмоль/л и после еды 11.9 мкмоль/л. У пациентов, получавших лечение LUM001, эти значения составляли 6.5 мкмоль/л и 9.2 соответственно, что свидетельствует о понижении на 24% и 23% (см. **ФИГУРУ 5**).

Таблица 5. SBA натощак и утренний пик после еды у детей

	Пациенты									
	301	307	405	408	508	304	308	309	401	510
Доза лекарства (мг)	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	1	1	1	2.5	5
Желчная кислота в сыворотке натощак (мкмоль/л)	9.1	7.4	10.5	8.3	7.7	5.6	6.8	6.9	6.0	7.4
Утренний пик после еды (мкмоль/л)	11.9	10.7	13.1	13.4	10.4	8.4	9.3	10.0	6.8	11.3

Пример 21

Клиническое тестирование эффективности ASBTI в лечении и/или ослаблении симптомов холестаза или холестатического заболевания печени у детей

Данное исследование имеет целью выяснение эффективности лечения ASBTI у детей, страдающих холестазом или холестатическим заболеванием печени.

Выбрали детей в возрасте до 12 лет, у которых был клинически диагностирован холестаз или холестатическое заболевание печени. У пациентов были диагностированы такие симптомы, как желтуха, хронический зуд, общее повышение желчных кислот/билирубина в сыворотке.

Пациенты с угрожающим жизни заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или пороками развития были исключены.

Пациентам вводили суточную пероральную дозу соединения LUM001, предназначенного для высвобождения в дистальной области подвздошной кишки. Альтернативно любые следующие соединения могут участвовать в клиническом тестировании: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил]карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбоксо-2-метилпропил]карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбоксопропил]карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)-α-карбоксо-4-гидроксибензил]карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин.

Главный ожидаемый результат позволил определить долю пациентов, у которых проявляется улучшение основных признаков и симптомов, например, желтухи, общего повышения желчных кислот/солей и/или билирубина в сыворотке, зуда.

Пример 22

Клиническое тестирование эффективности ASBTI в лечении и/или ослаблении симптомов прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 1 (PFIC-1)

Данное исследование имеет целью выяснение эффективности ASBT1 в лечении детей, страдающих PFIC1.

Пациенты с генетически диагностированными аномалиями в генах ATP8B1, ABCB11 или ABCB4, а также PFIC-1 включаются в это исследование.

Критерии включения включают сильный зуд (более сильный, чем степени II); отсутствие отклика на урсодиол; собственную печень; генетические или иммуногистохимические признаки, совместимые с PFIC1 или синдромом Алажиля; информированное согласие; возраст 12 месяцев или старше.

Критерии для исключения включают хроническую диарею, требующую введения IV жидкости и питательных веществ; хирургическое вмешательство в энтерогепатическую циркуляцию или декомпенсированный цирроз (PT > 16 s, alb < 3.0 г/дл, асциты, терапию диуретиками, венозное кровотечение, энцефалопатию).

Пациентам вводили суточную пероральную дозу соединения LUM001, предназначенного для высвобождения в дистальной области подвздошной кишки. Альтернативно любые следующие соединения могут участвовать в клиническом тестировании: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-карбоксо-2-метилпропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-карбоксопропил)карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)- α -карбоксо-4-гидроксibenзил)карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин.

На стадии 1 исследование в течение 4 недель результатов увеличения дозы для определения минимально переносимой дозы пациентом. Доза 1: 14 мкг/кг/сутки в течение 7 суток; доза 2: 35 мкг/кг/сутки в течение 7 суток; доза 3: 70 мкг/кг/сутки в течение 7 суток; доза 4: 140 мкг/кг/сутки в течение 7 суток.

На стадии 2 проводится дважды-слепое, плацебо-контролируемое перекрестное исследование. Пациентов рандомизируют до максимально переносимой дозы или плацебо в течение 8 недель с последующим 2-

недельными лекарственными каникулами и перекрестным исследованием для определения альтернативного режима на 8 недель.

Главный ожидаемый результат заключается в определении доли пациентов, обнаруживших улучшение основных признаков и симптомов, например, желтухи, уровня желчных кислот/солей и/или билирубина в сыворотке, зуда.

Пример 23

Клиническое тестирование эффективности ASBTI в лечении и/или ослаблении симптомов доброкачественного рецидивирующего внутригепатического холестаза или холестатического заболевания печени (BRIC)

Целью этого исследования является определение эффекта от суспензии несистемного действия ASBTI в лечении BRIC. Высвобождающуюся при pH подвздошной кишки суспензию ASBTI можно также вводить пациенту один раз в сутки.

Выбирают детей с генетически диагностируемыми аномалиями в генах ATP8B1, ABCB11 или ABCB4 и с симптомами нехронического, но рецидивирующего холестаза или холестатического заболевания печени.

Пациентам вводили суточную пероральную дозу соединения LUM001, предназначенного для высвобождения в дистальной области подвздошной кишки. Альтернативно любые следующие соединения могут участвовать в клиническом тестировании: 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-карбоксо-2-(R)-гидроксипропил]карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-карбоксо-2-метилпропил]карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-карбоксопропил]карбамоил]-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)- α -карбоксо-4-гидроксibenзил]карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепин. Главный ожидаемый результат заключается в определении доли пациентов, проявляющих улучшение основных признаков и

симптомов, например, желтухи, уровней желчных кислот/солей и/или билирубина в сыворотке, зуда.

Пример 24

Клиническое тестирование эффективности ASBTI в лечении и/или ослаблении симптомов холестаза или холестатического заболевания печени, связанных с полностью парентеральным питанием (TPN-AC)

Целью этого исследования является определение эффекта от несистемного введения суспензии ASBTI в лечении TPN-AC. Высвобождающуюся при pH подвздошной кишки суспензию ASBTI можно также вводить пациенту один раз в сутки.

Выбирают детей с клинически диагностируемым TPN-AC и связанными с ним симптомами.

Пациентам вводили суточную пероральную дозу соединения LUM001, предназначенного для высвобождения в дистальной области подвздошной кишки. Альтернативно любые следующие соединения могут участвовать в клиническом тестировании: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-(2-сульфоэтил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбокси-2-(R)-гидроксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбокси-2-метилпропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил]карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин; или 1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-[N-((R)-α-карбокси-4-гидроксибензил)карбамоилметокси]-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадiazепин. Главный ожидаемый результат заключается в доле пациентов, демонстрирующих улучшение основных признаков и симптомов, например, желтухи, уровней желчных кислот/солей и/или билирубина в сыворотке, зуда.

Пример 25

Клиническое тестирование эффективности LUM-001 в лечении и/или ослаблении симптомов заболевания FIC1 или синдрома Алажиля

Тестируют детей, страдающих заболеванием FIC1 (n=15) или синдромом Алажиля (n=20) в возрасте 12 месяцев и старше.

Критерии выбора включают (1) сильный зуд (\geq степени II) без отклика на рутинную фармакологическую терапию; (2) собственную печень; (3) генетические или клинические признаки, совместимые с заболеванием FIC1, или генетические признаки синдрома Алажиля; и (4) информированное согласие.

Критерии для исключения включают (1) хроническую диарею, требующую внутривенное введение жидкости или питательных веществ, и/или ее последствия или (2) хирургическое вмешательство в энтерогепатическую циркуляцию; (3) декомпенсированный цирроз (PT > 16s, alb < 3.0 г/дл, асциты, терапию диуретиками, венозное кровотечение, энцефалопатию).

На стадии 1 в течение 4 недель увеличивали дозы LUM-001 (дозы для подростка/взрослого) для определения максимальной переносимой пациентом дозы. Доза 1–14 мкг/кг/сутки в течение семи суток; доза 2–35 мкг/кг/сутки в течение семи суток; доза 3–70 мкг/кг/сутки в течение семи суток; доза 4–140 мкг/кг/сутки в течение семи суток.

На стадии 2 проводится двойное слепое, плацебо-контролируемое перекрестное исследование. Пациентов рандомизируют до максимальной переносимой дозы или плацебо в течение 8 недель с последующей 2-недельной промывкой и перекрестным исследованием для определения альтернативного режима на 8 недель.

Возможна стадия 3 с незамаскированной терапией.

Главный ожидаемый результат: безопасность и переносимость LUM-001.

Вторичные конечные результаты: изменение площади зуда, клинические анализы, выделения желчных кислот с фекалиями, желчные кислоты в сыворотке и сывороточный 7 α -гидрокси-4-холестен-3-он (7 α C4).

Базовое обследование включает: генотипирование FIC1 или Jagged 1, полную историю и физическое состояние, полный перечень клинических анализов, сбор желчных кислот в фекалиях за 72 час, уровень желчных кислот в сыворотке, маркер синтеза желчных кислот (7 α C4).

Стадия 1 – базовые обследования (за исключением генотипирования, истории болезни и физического состояния) повторяют в конце каждого 7-суточного периода лечения. Области зуда определяют родители, ребенок (если возможно) и врачи в начале и конце изучения каждой дозы.

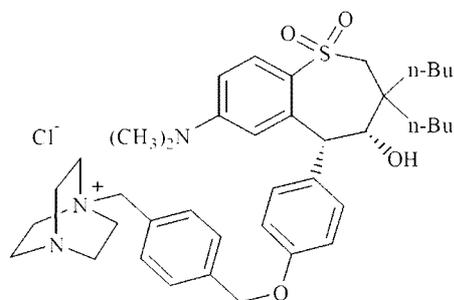
Стадия 2– базовые обследования (за исключением генотипирования, истории болезни и физического состояния) повторяют в конце каждого 8-недельного периода лечения.

Было показано, что многократные дозы LUM-001 хорошо переносятся: 2 недели каждые сутки до 5 мг/сутки (лечили 39 пациентов в возрасте 10–17 лет).

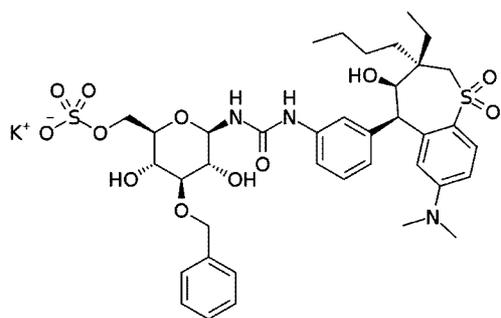
В то время как предпочтительные варианты по настоящему изобретению здесь были показаны и описаны, специалистам в данной области будет очевидно, что эти варианты служат только примером. У специалистов появятся многие варианты, изменения и замены, не отклоняющиеся от духа изобретения. Следует понимать, что на практике можно применять различные альтернативы описанных здесь вариантов изобретения. Предполагается, что последующая формула определяет объем изобретения, способы и структуры в объеме данной формулы и их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая ингибитор апикального натрий-зависимого транспортера желчных кислот (ASBTI), где ASBTI выбирают из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемой альтернативной соли,



или его фармацевтически приемлемой альтернативной соли,

1,1-диоксо-3,3-дибутил-5-фенил-7-метилтио-8-({[(1-карбоксипропил)карбамоил]-4-гидроксибензил}карбамоилметокси)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,5-бензотиадиазепина или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для лечения холестатического заболевания печени у детей, где холестатическим заболеванием печени у детей является прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза (PFIC), синдром Алажиля (ALGS), детский первичный склерозирующий холангит (PSC), первичный билиарный цирроз (PBC) или билиарная атрезия (BA).

2. Композиция по п. 1, где композиция понижает уровень содержания желчных кислот в сыворотке крови или печени у пациента.

3. Композиция по любому из пп. 1-2, где композиция понижает по меньшей мере на 20% уровни содержания желчных кислот в сыворотке крови или печени у пациента.

4. Композиция по п. 1, где холестатическое заболевание печени у детей представляет собой ВА.

5. Композиция по п. 1, где холестатическое заболевание печени у детей представляет собой PFIC, PFIC типа 1, PFIC типа 2 или PFIC типа 3.

6. Композиция по п. 1, где холестатическое заболевание печени у детей представляет собой ALGS.

7. Композиция по п. 1, где холестатическое заболевание печени у детей представляет собой детский PSC.

8. Композиция по п. 1, где холестатическое заболевание печени у детей представляет собой детский PBC.

9. Композиция по любому из пп. 1-8, где доза ASBTI составляет от 1 мкг/кг/сутки до 10 мг/кг/сутки.

10. Композиция по любому из пп. 1-9, где доза ASBTI составляет от 5 мкг/кг/сутки до 5 мг/кг/сутки.

11. Композиция по любому из пп. 1-11, где доза ASBTI составляет от 0,001 мг/сутки до 500 мг/сутки.

12. Композиция по любому из пп. 1-11, где доза ASBTI составляет от 0,5 мг/сутки до 40 мг/сутки.

13. Композиция по любому из пп. 1-12, где композицию вводят один раз в сутки.

14. Композиция по любому из пп. 1-12, где композицию вводят два раза в сутки.

15. Композиция по любому из пп. 1-14, где системно абсорбируется менее 10% ASBTI.

16. Композиция по п. 1, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой растворитель, маскирующее вкус средство, антиоксидант, наполнитель, подкислитель или их комбинации.

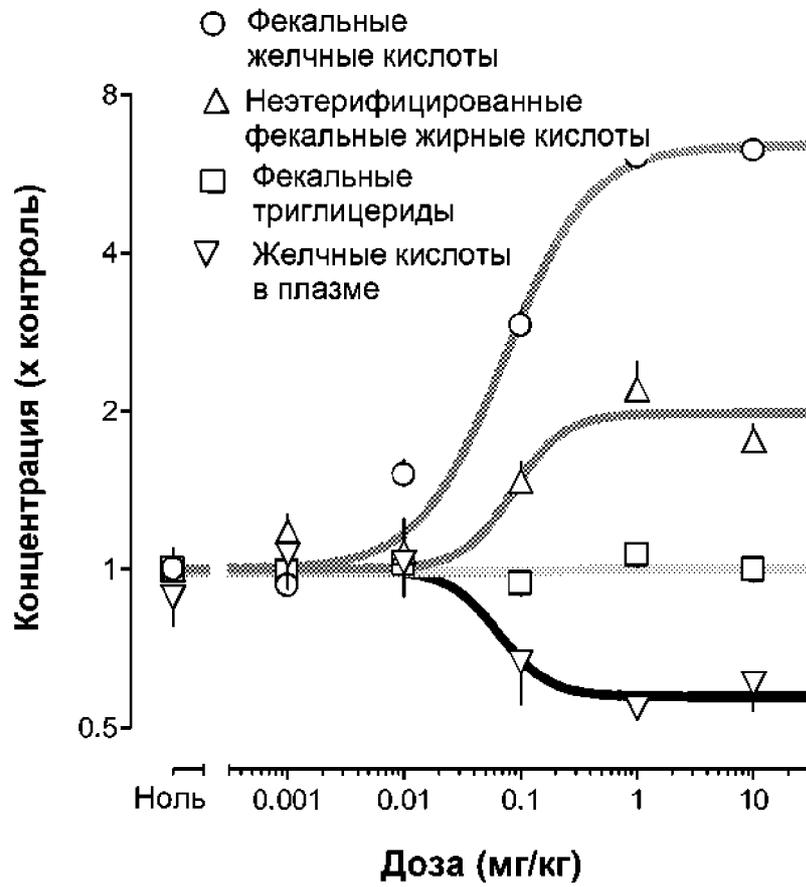
17. Композиция по любому из пп. 1-16, где композиция представляет собой лекарственную форму для детей, выбранную из раствора, сиропа, суспензии, эликсира, порошка для восстановления до суспензии или раствора, диспергируемой/шипучей таблетки, жевательной таблетки, конфеты-тянучки, леденца на палочке, фруктового льда, пастилок, тонких узких полосок для перорального введения, распадающихся во рту таблеток, растворимых порошков, капсул из мягкого желатина и сыпучего порошка или гранул для перорального введения.

18. Композиция по любому из пп. 1-17, где холестатическое заболевание печени у детей характеризуется одним или более симптомами, выбранными из разлития желчи, зуда, цирроза, гиперхолемии, синдрома неонатального респираторного дистресса, воспаления легких, повышенной концентрации желчных кислот в сыворотке, повышенной концентрации желчных кислот в печени, повышенного содержания билирубина в сыворотке, гепатоцеллюлярного повреждения, рубцевания печени, печеночной недостаточности, гепатомегалии, ксантомы, мальабсорбции, спленомегалии, диареи, панкреатита, гепатоцеллюлярного некроза, образования гигантских клеток, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочно-кишечного кровотечения, портальной гипертензии, потери слуха, утомляемости, потери аппетита, анорексии, дурного запаха, темной мочи, мягкого стула, стеатореи, остановки в весе и почечной недостаточности.

19. Композиция по любому из пп. 1-18, где композиция дополнительно содержит секвестрант желчных кислот или связующее.

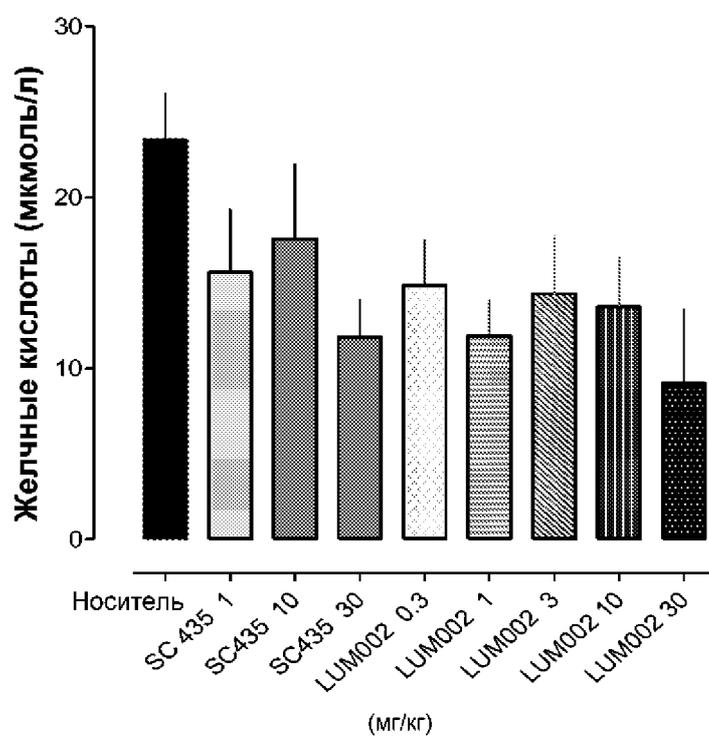
20. Композиция для применения по любому из пп. 1-19, которая распространяется на детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет.

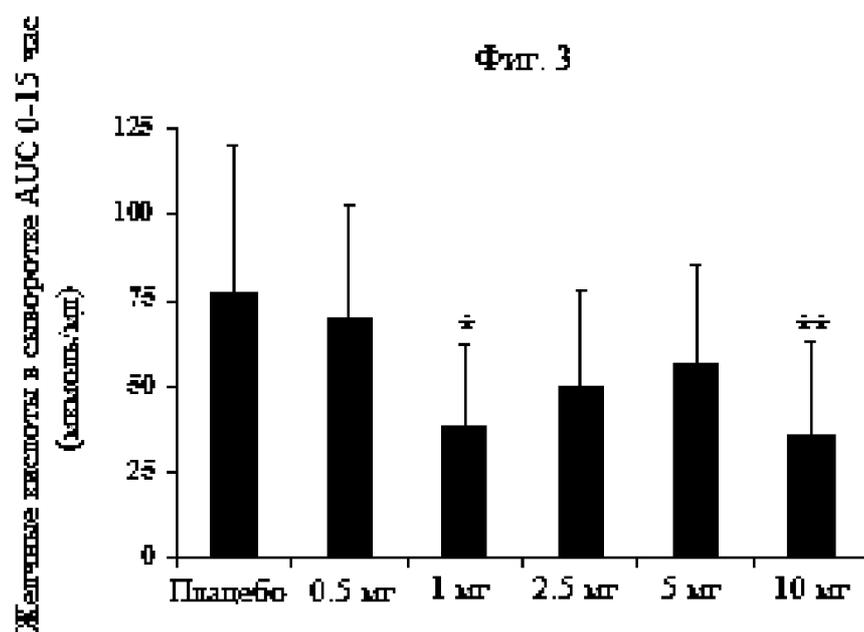
ФИГ. 1



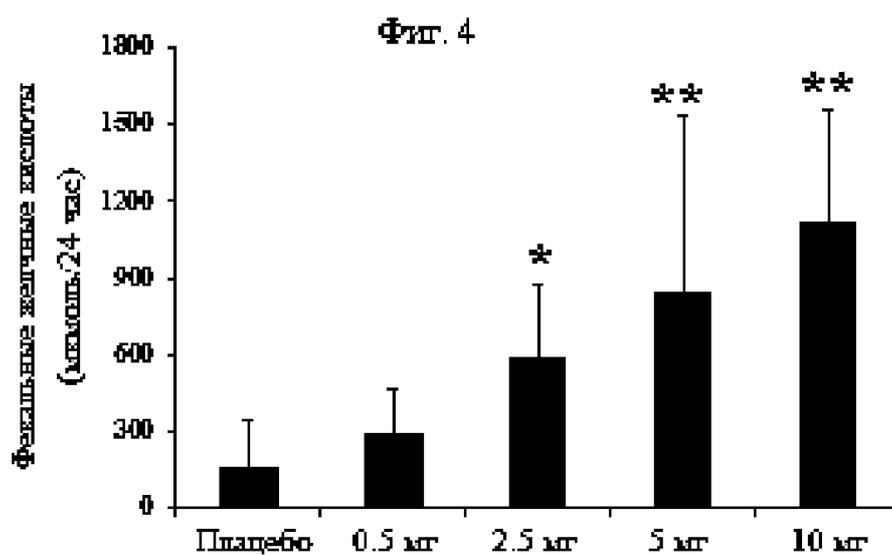
Фиг. 2

Желчные кислоты в плазме (мкмоль/л)





LUM001 снижает уровень желчных кислот AUC за 0-15 час в опыте NB4-02-06-003 (измерено на 14 день; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ по сравнению с плацебо)



LUM001 повышает среднесуточный суммарный уровень фекальных желчных кислот в опыте NB4-02-003 (измерено между 23 и 28 сутками; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с плацебо)

