

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292737** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.01.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/131* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.18

(54) **ЭЛАФИБРАНОЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА**

(31) **20305513.2**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.05.18**

Рудо Алис (FR)

(33) **EP**

(74) Представитель:

(86) **PCT/EP2021/063075**

Медведев В.Н. (RU)

(87) **WO 2021/233874 2021.11.25**

(71) Заявитель:

ЖЕНФИТ (FR)

(57) Изобретение относится к элафибранору или его активному метаболиту для применения в способе лечения первичного склерозирующего холангита.

A1

202292737

202292737

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 576241EA/042

ЭЛАФИБРАНОЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности, к лечению первичного склерозирующего холангита.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Желчь представляет собой пищеварительную жидкость, которая продуцируется в печени. Она проходит через желчные протоки в желчный пузырь и тонкий кишечник, где она помогает расщепить жиры и жирорастворимые витамины.

Холестаз представляет собой состояние, которое является результатом нарушения образования желчи или тока желчи в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку (первый отдел тонкого кишечника). Эффекты холестаза являются значительными и обширными, вызывая ухудшение заболевания печени и системное нездоровье, печеночную недостаточность и необходимость в трансплантации печени. Холестаз может быть классифицирован как внутripеченочный или внепеченочный. Внутripеченочный холестаз в первую очередь вовлекает желчные канальцы и внутripеченочные желчные протоки. Внепеченочный холестаз вовлекает внепеченочные протоки, общий печеночный проток или общий желчный проток.

Первичный склерозирующий холангит (PSC) представляет собой хроническое или длительное заболевание, которое медленно повреждает внепеченочные и внутripеченочные желчные протоки. У пациентов с PSC желчные протоки блокируются вследствие воспаления и повреждаются. Это приводит к накоплению желчи в печени, что постепенно повреждает клетки печени и вызывает цирроз или повреждение печени.

Многим людям с PSC в конечном итоге требуется трансплантация печени, как правило, приблизительно через 10 лет после постановки диагноза данного заболевания. PSC также может приводить к раку желчных протоков.

В настоящее время отсутствует терапия, которая значительно снижает риск смерти или необходимости в трансплантации печени, которая все еще остается единственным решением для выживания пациентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Клинические испытания неожиданно показали, что лечение PSC может быть осуществлено посредством пероральной дозы элафибранора (2-(2,6-диметил-4-{3-[4-(метилсульфанил)фенил]-3-оксопропен-1-ил}фенокси)-2-метилпропионовая кислота), составляющей от 30 до 70 мг/сутки.

Таким образом, согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к дозированным формам, пригодным для перорального введения от 30 до 70 мг/сутки соединения, выбранного из элафибранора (ELA) и его активного метаболита GFT1007, или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, от 40 до 60 мг/сутки.

Более конкретно, изобретение относится к фармацевтической композиции, подходящей для перорального введения суточной дозы от 30 до 70 мг соединения, выбранного из элафибранора и 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксопропил]фенокси]-2-метилпропионовой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой единичную дозированную форму.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей от 30 до 70 мг элафибранора или GFT1007, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой единичную дозированную форму, пригодную для перорального введения. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит от 40 до 60 мг элафибранора или GFT1007. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 40 мг элафибранора или GFT1007, как например, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 или 45 мг элафибранора или GFT1007. В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит 40 мг элафибранора или GFT1007.

В следующем варианте осуществления указанная единичная дозированная форма выбрана из твердых дозированных форм и жидких дозированных форм, причем, более конкретно, единичная дозированная форма представляет собой пилюлю, таблетку или капсулу, такую как твердая желатиновая капсула. В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку. В другом конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую 40 мг элафибранора или GFT1007.

Согласно другому аспекту, изобретение относится к соединению, выбранному из элафибранора и 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксопропил]фенокси]-2-метилпропионовой кислоты, или их фармацевтически приемлемой соли, в частности, к элафибранору, для применения в способе лечения первичного склерозирующего холангита (PSC), причем указанный способ включает пероральное введение элафибранора или GFT1007 в дозе, составляющей от 30 мг/сутки до 70 мг/сутки. В другом аспекте, изобретение относится к способу лечения индивидуума, имеющего PSC, где указанный способ включает введение указанному индивидууму дозы элафибранора или GFT1007, составляющей от 30 до 70 мг/сутки.

В конкретном варианте осуществления способ включает введение фармацевтической композиции согласно первому аспекту. В другом конкретном варианте осуществления способ включает пероральное введение единой единичной дозированной формы, содержащей подлежащую введению дозу соединения, в частности, элафибранора, или нескольких единичных дозированных форм, составляющих часть вводимой суточной дозы. В конкретном варианте осуществления способ включает введение указанного соединения, в частности, элафибранора или его фармацевтически приемлемой соли, более конкретно, элафибранора, в дозе 40 мг/сутки. В конкретном варианте осуществления способ включает пероральное введение таблетки, содержащей 40 мг элафибранора или

GFT1007, один раз в сутки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термин "лечение" или "проведение лечения" относится любому действию, предназначенному для облегчения состояния здоровья индивидуума, такому как терапия, предупреждение, профилактика или замедление прогрессирования заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом. Лечение вовлекает введение элафибранора индивидууму, имеющему описанное заболевание, для предупреждения, излечения, замедления, обращения вспять или отсрочивания прогрессирования заболевания, тем самым улучшая состояние индивидуума. Лечение также можно проводить индивидуумам, которые либо являются здоровыми, либо имеют риск развития PSC.

Термин "индивидуум" относится к млекопитающему, предпочтительно, к человеку. Индивидуумов, подлежащих лечению согласно изобретению, можно соответствующим образом выбирать, исходя из нескольких критериев, ассоциированных с патологическими процессами при PSC, таких как предшествующее и/или текущее медикаментозное лечение, ассоциированные патологии, генотип, воздействие факторов риска, а также любой другой значимый биомаркер, который может быть оценен посредством любого подходящего иммунологического, биохимического или ферментативного способа.

Иллюстративные способы синтеза элафибранора включают способы, описанные в заявках PCT WO2004/005233 и WO2005/005369.

В некоторых вариантах осуществления изобретения применяют GFT1007, активный метаболит элафибранора. GFT1007 представляет собой 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропионовую кислоту. Ее свойства и синтез описаны в заявке PCT WO2007/147879, где она обозначается как соединение 1.

В соответствии с настоящим изобретением, фармацевтическая композиция по изобретению может включать стереоизомер элафибранора или GFT1007, или соль элафибранора или GFT1007.

Стереоизомеры представляют собой изомерные соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу и последовательность связанных атомов, но различаются 3D-мерной ориентацией их атомов в пространстве. Стереоизомеры включают энантиомеры, диастереоизомеры, цис-транс и E-Z изомеры, конформеры и таутомеры.

"Фармацевтически приемлемые соли" включают соли неорганических, а также органических кислот. Противоионы могут быть выбраны из следующего неисчерпывающего перечня: аммиак, L-аргинин, бенэтамин, бензатин, трет-бутиламин (эрбумин), гидроксид кальция, гидроксид холина, деанол, диэтанолламин (2,2'-иминобис(этанол)), диэтиламин, эполамин (1-(2-гидроксиэтил)пирролидин), 2-(диэтиламино)-этанол, этаноламин (2-аминоэтанол), этилендиамин, глицин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, меглумин (N-метил-глюкамин), 4-(2-гидроксиэтил)-морфолин, пиперазин, гидроксид калия, гидроксид натрия, триэтанолламин (2,2',2''-нитрило-трис(этанол)), трометамин, гидроксид цинка, в частности, трометамин, калий, натрий, бенэтамин, бензатин, L-аргинин, этаноламин, меглумин, глицин, эрбумин,

L-лизин, эполамин, холин, предпочтительно трометамин, калий, натрий, бенэтамин, бензатин, L-аргинин, более предпочтительно, трометамин, калий, натрий, L-аргинин, более конкретно, трометамин.

В конкретных вариантах осуществления изобретение предусматривает соль элафибранора с аммиаком, L-аргонином, бенэтамином, бензатином, трет-бутиламином (эрбумин), кальцием, холином, деанолом, диэтаноломином (2,2'-иминобис(этанол), диэтиламином, эполамином (1-(2-гидроксиэтил)пирролидин), 2-(диэтиламино)-этанолом, этаноламином (2-аминоэтанол), этилендиамином, глицином, гидрабамином, 1H-имидазолом, L-лизином, магнием, меглумином (N-метилглюкамин), 4-(2-гидроксиэтил)морфолином, пиперазином, калием, натрием, триэтаноломином (2,2',2"-нитрило-трис(этанол)), трометамином или цинком. В следующем конкретном варианте осуществления соль элафибранора выбрана из соли элафибранора с трометамином, калием, натрием, L-аргонином, бенэтамином, бензатином, этаноламином, меглумином, глицином, эрбумином, L-лизином, холином, эполамином, магнием или 2-амино-2-метилпропан-1-олом.

Фармацевтическая композиция по изобретению может содержать один или несколько эксципиентов или носителей, приемлемых в фармацевтическом контексте (например, солевые растворы, физиологические растворы, изотонические растворы и т.д., совместимые с фармацевтическим применением и хорошо известные специалисту в данной области). Эти композиции могут содержать одно или несколько средств или носителей, выбранных из дисперсантов, солюбилизаторов, стабилизаторов, консервантов и т.д. Средства или носители, пригодные для этих составов (жидкие, и/или инъекционные, и/или твердые), представляют собой, в частности, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, полисорбат 80, маннит, желатин, лактозу, растительные масла, гуммиарабик, липосомы и т.д. Эти композиции могут быть составлены в твердые или жидкие единичные дозированные формы для перорального введения. В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой твердую дозированную форму, такую как пилюля, таблетка или капсула (например, твердая желатиновая капсула). В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку или капсулу, в частности, таблетку или твердую желатиновую капсулу, более конкретно, таблетку.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция является пригодной для перорального введения от 30 мг/сутки до 70 мг/сутки соединения, выбранного из элафибранора, GFT1007 и фармацевтически приемлемой соли элафибранора или GFT1007 индивидууму с PSC.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению содержит от 30 до 70 мг соединения, выбранного из элафибранора, GFT1007 и фармацевтически приемлемой соли элафибранора или GFT1007, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой единичную дозированную форму, пригодную для введения от 30 до 70 мг/сутки указанного соединения индивидууму с PSC.

В другом конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению является пригодной для введения индивидууму с PSC, причем указанная фармацевтическая композиция содержит от 30 до 70 мг соединения, выбранного из элафибранора, GFT1007 и фармацевтически приемлемой соли элафибранора или GFT1007, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой единичную дозированную форму, пригодную для введения от 30 мг/сутки до 70 мг/сутки указанного соединения индивидууму с PSC.

Фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой единичную дозированную форму, пригодную для перорального введения от 30 до 70 мг/сутки элафибранора, GFT1007, фармацевтически приемлемой соли элафибранора или фармацевтически приемлемой соли GFT1007. Более конкретно, фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой единичную дозированную форму, пригодную для перорального введения от 30 до 70 мг/сутки элафибранора или GFT1007. Например, в конкретном варианте осуществления единая единичная дозированная форма содержит подлежащую введению суточную дозу элафибранора или GFT1007. Иллюстрация этого варианта осуществления включает единичную дозированную форму элафибранора или GFT1007, которая содержит 40 мг элафибранора или GFT1007, когда суточная доза, подлежащая введению индивидууму, составляет 40 мг/сутки. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой единичную дозированную форму, содержащую часть суточной дозы элафибранора или GFT1007. В этом варианте осуществления фармацевтическую композицию можно вводить несколько раз в сутки и/или несколько единиц фармацевтической композиции можно использовать одновременно для достижения желаемой суточной дозы. Иллюстративный неограничивающий вариант осуществления такой единичной дозированной формы включает 10 мг элафибранора или GFT1007, что означает, что для достижения дозы от 30 до 70 мг/сутки необходимо каждые сутки вводить от 3 до 7 единичных дозированных форм. Репрезентативные единичные дозированные формы, такие как таблетки или капсулы (в частности, твердые желатиновые капсулы), пригодные в контексте настоящего изобретения, включают пероральные дозированные формы, содержащие 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 мг элафибранора или GFT1007.

Согласно другому аспекту, изобретение относится к элафибранору или GFT1007 для применения для лечения первичного склерозирующего холангита (PSC), причем указанный способ включает пероральное введение элафибранора или GFT1007 в дозе, составляющей от 30 мг/сутки до 70 мг/сутки. В другом аспекте изобретение относится к способу лечения индивидуума, имеющего PSC, где указанный способ включает введение указанному индивидууму дозы элафибранора или GFT1007, составляющей от 30 до 70 мг/сутки.

В конкретном варианте осуществления способ включает введение фармацевтической композиции по изобретению. В другом конкретном варианте осуществления способ включает пероральное введение единой единичной дозированной

формы, содержащей подлежащую введению суточную дозу элафибранора или GFT1007, или нескольких единичных дозированных форм, содержащих часть подлежащей введению суточной дозы. В конкретном варианте осуществления способ включает пероральное введение таблетки, содержащей 40 мг или 60 мг элафибранора или GFT1007, один раз в сутки. В более конкретном варианте осуществления способ включает пероральное введение таблетки, содержащей 40 мг элафибранора или GFT1007, один раз в сутки.

В другом варианте осуществления элафибранор или GFT1007 вводят утром, более конкретно, натощак.

В предпочтительном варианте осуществления всех аспектов и вариантов осуществления, описанных выше, соединение по изобретению представляет собой элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль.

Изобретение далее описано с помощью приведенных ниже неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: клиническое испытание PSC

Пациенты с клиническим PSC имеют повышенные уровни щелочной фосфатазы (ALP) и билирубина. Несколько испытаний показывают, что ALP может служить в качестве фактора стратификации и потенциально в качестве суррогатного результата для клинических испытаний при PSC (De Vries, E.M.G. et al., Alkaline phosphatase at diagnosis of primary sclerosing cholangitis and 1 year later: evaluation of prognostic value. *Liver International* (2016) pp1478-3223). В некоторых испытаниях подчеркиваются также повышенные уровни билирубина (Denau, M.R. et al., The Natural History of Primary Sclerosing Cholangitis in 781 Children: A Multicenter, International Collaboration. *Hepatology* (2017), Vol. 66, N 2 pp518-527).

Это клиническое испытание проводили для оценки переносимости, безопасности и уменьшения разных параметров, включая щелочную фосфатазу, при введении один раз в сутки пероральных доз элафибранора (ELA) у пациентов, страдающих от PSC. Это испытание представляло собой одноцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное испытание с возрастающими многократными дозами фазы I на здоровых добровольцах мужского пола. Тестировали дозы 40 мг или 60 мг один раз в сутки в течение 14 суток.

Было включено тридцать мужчин-европеоидов в возрасте 19-40 лет: по 9 на каждую группу лечения и 12 в группу плацебо.

Использованное соединение представляло собой ELA, предоставленный в твердых желатиновых капсулах с дозировкой 10 мг. Доза на введение составляла 40 мг или 60 мг. Введение проводили один раз в сутки путем перорального введения приблизительно в 8:00 с 200 мл водопроводной воды в положении сидя в условиях натощак с 1 суток по 14 сутки. Соответствующее плацебо было предоставлено в качестве идентичных капсул.

Оценка уровня ALP

Количество ELA (в мг/сутки)	40	60	-
Количество пациентов	9	9	12
Показатель ALP Изменение на 15 сутки от исходного уровня	-8,3	-20,7	-7,6

Таблица 1. Уровень щелочной фосфатазы

У пациентов с PSC, которые принимали любую из доз элафибранора (40 мг и 60 мг), улучшались уровни щелочной фосфатазы по сравнению с группой плацебо

Оценка уровня билирубина			
Количество ELA (в мг/сутки)	40	60	-
Количество пациентов	9	9	12
Показатель общего билирубина Изменение на 15 сутки от исходного уровня	-2,07	-2,46	-0,72

Таблица 2. Уровень билирубина

У пациентов с PSC, которые принимали любую из доз элафибранора (40 мг и 60 мг), улучшались уровни общего билирубина по сравнению с группой плацебо.

Не сообщалось о серьезных неблагоприятных явлениях. Наблюдали хорошую клиническую переносимость для многократного введения ELA, вводимого в любой из доз, у здоровых добровольцев.

Результаты обобщенно представлены в таблицах 1 и 2.

Уровень щелочной фосфатазы оценивали на исходном уровне (1 сутки) и 15 сутки. Результаты показывают, что обе дозы элафибранора снижали средний уровень ALP по сравнению с плацебо (таблица 1). Более того, у пациентов с PSC, которые принимали обе дозы элафибранора, повышались уровни общего билирубина по сравнению с группой плацебо (таблица 2).

Предшествующие и проходящие в настоящий момент клинические испытания, оценивающие эффективность элафибранора в отношении разных заболеваний, в частности, в отношении неалкогольного стеатогепатита или первичного билиарного холангита, проводились с суточной дозой 80 мг или 120 мг. Неожиданно здесь было показано, что элафибранор может применяться в более низкой дозе для лечения PSC.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, пригодная для перорального введения суточной дозы от 30 до 70 мг соединения, выбранного из элафибранора и 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропионовой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой единичную дозированную форму.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, пригодная для введения от 40 до 60 мг указанного соединения.
3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, пригодная для введения 40 мг указанного соединения.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где указанная единичная дозированная форма выбрана из твердых дозированных форм и жидких дозированных форм.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где указанная единичная дозированная форма представляет собой таблетку.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где указанное соединение представляет собой элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль.
7. Фармацевтическая композиция, содержащая элафибранор, для введения суточной дозы 40 мг элафибранора индивидууму, нуждающемуся в этом.
8. Соединение, выбранное из элафибранора и 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропионовой кислоты, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения первичного склерозирующего холангита (PSC), причем указанный способ включает пероральное введение указанного соединения в дозе, составляющей от 30 мг/сутки до 70 мг/сутки.
9. Соединение для применения по п.8, где указанный способ включает введение фармацевтической композиции по любому из пп.1-7.
10. Соединение для применения по п.7, где указанный способ включает введение указанного соединения в дозе 40 мг/сутки.
11. Соединение для применения по п.10, где указанное соединение представляет собой элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль.
12. Соединение для применения по п.10 или 11, где указанное соединение представляет собой элафибранор.
13. Соединение для применения по п.8 или 9, где указанный способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей от 30 до 70 мг указанного соединения, где указанная фармацевтическая композиция представляет собой единичную дозированную форму, пригодную для перорального введения.
14. Соединение для применения по п.13, где фармацевтическая композиция содержит от 40 до 60 мг указанного соединения.
15. Соединение для применения по п.13 или 14, где фармацевтическая композиция содержит 40 мг указанного соединения.

16. Соединение для применения по любому из пп.13-15, где указанная единичная дозированная форма выбрана из твердых дозированных форм и жидких дозированных форм.

17. Соединение для применения по любому из пп.13-16, где указанная единичная дозированная форма представляет собой таблетку.

18. Соединение для применения по любому из пп.13-16, где указанный способ включает пероральное введение таблетки, содержащей 40 мг указанного соединения, один раз в сутки.

19. Соединение для применения по любому из пп.13-16, где указанное соединение представляет собой элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Соединение для применения по любому из пп.13-19, где указанное соединение представляет собой элафибранор.