

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 094**

51 Int. Cl.:

A61K 31/09 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2015 PCT/US2015/021502**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15143178**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2015 E 15714132 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 3119384**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades colestáticas intrahepáticas**

30 Prioridad:

20.03.2014 US 201461968037 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.02.2019

73 Titular/es:

**CYMABAY THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
7999 Gateway Boulevard, Suite 130
Newark, CA 94560, US**

72 Inventor/es:

**BOUDES, POL y
MCWHERTER, CHARLES, A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 701 094 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de enfermedades colestáticas intrahepáticas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al tratamiento de enfermedades colestáticas intrahepáticas.

10 **Estado de la técnica**

Enfermedades colestáticas intrahepáticas

La colestasis es una afección en la que el flujo de la bilis desde el hígado hasta el duodeno se ralentiza o se detiene. La colestasis puede dividirse, convenientemente, en dos tipos: la colestasis intrahepática, dentro del hígado, en la que la formación de bilis se ve alterada por afecciones tales como varias enfermedades, nutrición intravenosa prolongada o como efecto secundario de ciertos medicamentos (tales como algunos antibióticos); y la colestasis extrahepática, que se produce fuera del hígado, en la que normalmente el flujo de bilis se obstruye por un cierre mecánico parcial o completo del conducto biliar, tal como por tumores del conducto biliar, quistes, cálculos del conducto biliar, estenosis o presión del conducto biliar; aunque la colangitis esclerosante primaria (CEP) puede ser intrahepática o extrahepática. Los síntomas comunes de la colestasis incluyen fatiga, prurito (picazón), ictericia y xantoma (depósitos de material rico en colesterol debajo de la piel). Los efectos de la colestasis son profundos y generalizados, lo que conduce a un empeoramiento de la enfermedad hepática con enfermedad sistémica, insuficiencia hepática y la necesidad de trasplante de hígado.

25 Las enfermedades colestáticas intrahepáticas, en orden decreciente de frecuencia, incluyen cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) y síndrome de Alagille (SA).

30 La CBP es una enfermedad autoinmune del hígado caracterizada por la destrucción lenta y progresiva de los pequeños conductos biliares del hígado, con los conductos intralobulares afectados de en las primeras etapas de la enfermedad. Cuando estos conductos están dañados, la bilis se acumula en el hígado (colestasis) y con el tiempo daña el tejido, lo que puede producir cicatrización, fibrosis y cirrosis. Estudios recientes han demostrado que puede afectar hasta a 1 de cada 3.000 a 4.000 personas, con una proporción de sexos de al menos 9:1 de mujeres a hombres. No existe cura para la CBP, y a menudo es necesario el trasplante de hígado, pero medicamentos tales como el ácido ursodeoxicólico (UDCA, por sus siglas en inglés, o ursodiol) para reducir la colestasis y mejorar la función hepática, la colestiramina para absorber los ácidos biliares, el modafinilo para la fatiga y las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K, ya que la reducción del flujo de bilis dificulta la absorción de estas vitaminas) pueden retardar su progresión y permitir una vida y calidad de vida normales. El UDCA es el único medicamento aprobado en los Estados Unidos para tratar la CBP. Investigadores japoneses han informado de que la adición de bezafibrato, un receptor α activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR α) y agonista del receptor de pregnano X, al UDCA resulta útil en el tratamiento de pacientes refractarios a la monoterapia con UDCA, mejorando las enzimas biliares en suero, el colesterol (C) y los triglicéridos (TGs).

45 La CEP es una enfermedad hepática colestásica crónica caracterizada por la inflamación del conducto biliar intrahepático o extrahepático y la fibrosis, que eventualmente conduce a la cirrosis. Se considera que la causa subyacente a la inflamación es la autoinmunidad y, aproximadamente, tres cuartas partes de los pacientes con CEP tienen enfermedad inflamatoria intestinal (generalmente colitis ulcerosa), aunque se ha constatado que esto varía por países, al igual que la prevalencia (generalmente se señala en aproximadamente 1 de cada 10.000) y la proporción de sexos (generalmente se señala como predominantemente masculina). El tratamiento estándar incluye el UDCA, que ha demostrado reducir el número elevado de enzimas hepáticas en personas con CEP, pero no ha mejorado la supervivencia hepática ni la supervivencia en general; y también incluye antipruríticos, colestiramina, vitaminas liposolubles y antibióticos para tratar infecciones (colangitis bacteriana). En un estudio presentado en 2009, la terapia a largo plazo con altas dosis de UDCA se asoció con una mejoría de las pruebas hepáticas en suero en la CEP, pero no mejoró la supervivencia y se asoció con tasas más altas de eventos adversos graves. El trasplante de hígado es el único tratamiento de probada eficacia a largo plazo.

60 La CIFP se refiere a un grupo de tres tipos de trastornos autosómicos recesivos de la infancia asociados con colestasis intrahepática: deficiencia de colestasis intrahepática familiar 1 (CIFP-1), deficiencia de la bomba exportadora de sales biliares (CIFP-2) y deficiencia de la proteína de resistencia a fármacos múltiples 3 (CIFP-3). Tienen una incidencia combinada de 1 en 50.000 - 100.000. La aparición de la enfermedad suele darse antes de los 2 años de edad, con una aparición generalmente más temprana de CIFP-3, pero se diagnostica a los pacientes de CIFP incluso en la adolescencia. Los pacientes suelen presentar colestasis, ictericia y retraso en el desarrollo, y el prurito intenso es característico. Puede aparecer malabsorción de grasas y deficiencia de vitaminas liposolubles. Los marcadores bioquímicos incluyen una γ -glutamyl transpeptidasa (GGT) normal en CIFP-1 y -2, pero una GGT notablemente elevada en CIFP-3, mientras que los niveles séricos de ácidos biliares son muy elevados, aunque los niveles séricos de colesterol no suelen ser elevados, como se observa habitualmente en la colestasis, debido a que

la enfermedad se debe a un transportador más que a un problema anatómico de las células biliares. La enfermedad suele ser progresiva sin trasplante de hígado, lo que conduce a insuficiencia hepática y muerte en la infancia, pudiendo desarrollarse carcinoma hepatocelular en CIPF-2 a una edad muy temprana. La medicación con UDCA es común, complementada con vitaminas liposolubles, colestiramina y enzimas pancreáticas en CIPF-1.

5 El SA, también conocido como síndrome de Alagille-Watson, escasez sindrómica de conductos biliares y displasia arteriohepática, es un trastorno autosómico dominante asociado con anomalías hepáticas, cardíacas, oculares y óseas, así como rasgos faciales característicos, con una incidencia de alrededor de 1 de cada 100.000. Las anomalías hepáticas son estrechamientos y malformaciones de los conductos biliares dentro del hígado, que dan como resultado la obstrucción del flujo biliar, provocando cirrosis (cicatrización) hepática. El SA se debe predominantemente a cambios en el gen *Jagged1*, localizado en el cromosoma 20. En el 3-5 % de los casos, el gen completo se elimina (falta) de una copia del cromosoma 20; en el resto, hay cambios o mutaciones en la secuencia de ADN *Jagged1*. En un número muy pequeño de casos, menos del 1 por ciento, los cambios en otro gen, *Notch2*, causan el SA. En aproximadamente una tercera parte de los casos, la mutación es hereditaria; en aproximadamente dos terceras partes, la mutación es nueva. No existe cura para el SA, aunque la gravedad de la enfermedad hepática suele alcanzar su punto máximo entre los 3 y los 5 años de edad, y a menudo se resuelve entre los 7 y los 8 años de edad. En algunas personas, la enfermedad hepática progresa a enfermedad hepática en etapa terminal y puede requerir trasplante de hígado (aproximadamente el 15 % de los pacientes con SA requieren trasplante de hígado). Se han utilizado varios medicamentos diferentes (por ejemplo, ácido ursodeoxicólico (UDCA, ursodiol)) para mejorar el flujo biliar y reducir la picazón, y a muchos pacientes se les administran altas dosis de vitaminas liposolubles.

La fosfatasa alcalina (FA) y la GGT son marcadores clave de la colestasis. Si bien la elevación de uno solo de ellos no indica colestasis, y se necesitarían otros parámetros para la confirmación, la elevación tanto de FA como de GGT es indicativa de colestasis; y una disminución de ambos indica mejoría de la colestasis. Por lo tanto, los niveles de FA y de GGT sirven como marcadores bioquímicos de la presencia de fisiopatología biliar presente en las enfermedades colestásicas intrahepáticas, y el nivel de FA se ha utilizado como marcador de resultados primarios en estudios clínicos de enfermedades intrahepáticas tales como la CBP.

30 Tratamientos para enfermedades colestásicas intrahepáticas

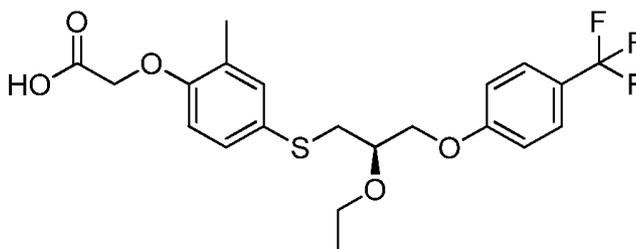
Según se mencionó anteriormente, el UDCA es un tratamiento común para las enfermedades colestásicas intrahepáticas, debido a su acción en la reducción de colestasis y en la mejora de la función hepática. Sin embargo, una Revisión Cochrane de UDCA en la CBP en 2012 reveló que, si bien el UDCA mostró una reducción en los biomarcadores de la patología hepática, ictericia y ascitis, no hubo evidencia en la literatura médica de ningún beneficio del UDCA en la mortalidad o el trasplante de hígado, mientras que su uso se asoció con aumento del peso y los costes.

El ácido obeticólico (ácido 6 α -etilquenoideoxicolico) es un análogo del ácido biliar semisintético y un agonista altamente potente del receptor X farnesoide, ha completado un estudio de Fase 2 en combinación con ácido ursodeoxicólico para CBP, y está en estudio en un segundo estudio de Fase 2 solo sobre el metabolismo de las lipoproteínas en CBP y un estudio de Fase 3 controlado por placebo en CBP. Sin embargo, el único tratamiento a largo plazo para muchos pacientes con enfermedades colestásicas intrahepáticas es el trasplante de hígado.

45 Sería deseable desarrollar tratamientos farmacológicos para enfermedades colestásicas intrahepáticas.

MBX-8025

50 MBX-8025 es el compuesto de fórmula



MBX-8025 tiene el nombre químico de ácido (R)-2-(4-((2-etoxi-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propil)-tio)-2-metilfenoxi)acético [nombre IUPAC generado por CHEMDRAW ULTRA 12.0]. El MBX-8025 y su síntesis, formulación y uso se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 7301050 (compuesto 15 de la Tabla 1, Ejemplo M, reivindicación 49), la patente de Estados Unidos n.º 7635718 (compuesto 15 de la Tabla 1, Ejemplo M) y la patente de Estados Unidos n.º 8106095 (compuesto 15 de la Tabla 1, Ejemplo M, reivindicación 14). Las sales de lisina (L-lisina) de MBX-8025 y compuestos relacionados se describen en la patente de Estados Unidos

n.º 7709682 (sal de L-lisina de MBX-8025 a lo largo de todos los Ejemplos, formas cristalinas reivindicadas).

5 MBX-8025 es un potente agonista (2 nM), activo por vía oral, del receptor δ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR δ). Es específico (>600 veces y >2500 veces en comparación con PPAR α y los receptores y
 10 activados por el proliferador de peroxisomas). La activación de PPAR δ estimula la oxidación y utilización de ácidos grasos, mejora el metabolismo de lípidos y lipoproteínas en plasma, la utilización de la glucosa y la respiración mitocondrial, y conserva la homeostasis de las células madre. De acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 7301050, se sugiere que los agonistas de PPAR δ , tales como el MBX-8025, traten afecciones mediadas por PPAR δ , que incluyen “diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome Metabólico X, hipercolesterolemia, hipocolesterolemia HDL, hipercolesterolemia LDL, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad”, y se dice que la dislipidemia incluye hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta.

15 Un estudio de Fase 2 de la sal dihidrato de L-lisina de MBX-8025 en dislipidemia mixta (6 grupos, 30 sujetos/grupo: placebo una vez al día, atorvastatina (ATV) 20 mg, o sal dihidrato de L-lisina de MBX-8025 a 50 o 100 mg (calculada como ácido libre) cápsulas solas o combinadas con ATV 20 mg durante 8 semanas), ha sido revelado por Bays *et al.*, “A Novel Peroxisome Proliferator Receptor- δ Agonist: Lipid and Other Metabolic Effects in Dyslipidemic Overweight Patients Treated with and without Atorvastatin”, J. Clin. Endocrin. Metab., 96(9), 2889-2897 (2011) y Choi *et al.*, “Effects of the PPAR- δ agonist MBX-8025 on atherogenic dyslipidemia”, Atherosclerosis, 220, 470-476 (2012). En comparación con el placebo, MBX-8025 solo y en combinación con ATV redujo significativamente (P < 0.05) la apolipoproteína B-100 en un 20-38 %, las LDL en un 18-43 %, los triglicéridos (TG) en un 26-30 %, el colesterol no HDL en un 18-41 %, los ácidos grasos libres en un 16-28 % y la proteína reactiva C de alta sensibilidad en un 43-72 %; elevó el colesterol HDL en un 1-12 % y también redujo el número de pacientes con síndrome metabólico y la preponderancia de partículas de LDL pequeñas. MBX-8025 redujo las partículas de LDL pequeñas/muy pequeñas en un 40-48 % en comparación con una disminución del 25 % con ATV; y MBX-8025
 20 aumentó las partículas de LDL grandes en un 34-44 % en comparación con una disminución del 30 % con ATV. MBX-8025 redujo significativamente la FA en un 32-43 %, en comparación con reducciones de solo el 4 % en el grupo de control y el 6 % en el grupo de ATV; y redujo significativamente la GGT en un 24-28 %, en comparación con una reducción de solo el 3 % en el grupo de control y un aumento del 2 % en el grupo de ATV. Por lo tanto, MBX-8025 corrige las tres anomalías lipídicas en la dislipidemia mixta: disminuye los TG y las LDL y aumenta las
 25 HDL, agota selectivamente las partículas pequeñas y densas de LDL (92 %), reduce la inflamación cardiovascular y mejora otros parámetros metabólicos, incluida la reducción de las aminotransferasas séricas, aumenta la sensibilidad a la insulina (disminuye la resistencia a la insulina, glucosa plasmática en ayunas e insulina de acuerdo con el modelo de evaluación homeostática), reduce la GGT y la FA, reduce significativamente (>2 veces) el porcentaje de sujetos que cumplen los criterios para el síndrome metabólico y tiende a disminuir la circunferencia de la cintura y aumentar la masa corporal magra. MBX-8025 fue seguro y generalmente bien tolerado, y también redujo los niveles de enzimas hepáticas. Según se explica en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2010-0152295, MBX-8025 convierte el patrón I de tamaño de partícula de LDL (un tamaño de partícula de LDL predominante de 25,75 nm a 26,34 nm) en un patrón A (un tamaño de partícula de LDL predominante mayor que 26,34 nm); y del patrón B (un tamaño de partícula de LDL predominante de menos de 25,75 nm) a un patrón I o A,
 30 en donde el tamaño de partícula de LDL se mide por electroforesis en gel de gradiente.

35 Iwaisako K *et al.*, (*Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(21):E1369-E1376, 2012) informa sobre la protección contra la fibrosis hepática por parte de un agonista delta de PPAR.

45 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a MBX-8025 o a una sal de MBX-8025 para uso en el tratamiento de enfermedades colestásicas intrahepáticas.

50 Debido a que MBX-8025 reduce la fosfatasa alcalina y la γ -glutamil transpeptidasa, que son elevadas en las enfermedades colestásicas intrahepáticas, su uso dará como resultado una reducción de la colestasis y proporcionará un tratamiento eficaz para estas enfermedades (se sabe que otros fármacos, como los fibratos, que también disminuyen la FA y la GGT en pacientes dislipidémicos, reducen la colestasis en enfermedades colestásicas intrahepáticas).

55 En diversos aspectos, la presente divulgación incluye:

MBX-8025 o una sal de MBX-8025 para su uso en el tratamiento de una enfermedad colestásica intrahepática;

60 el uso de MBX-8025 o una sal de MBX-8025 para el tratamiento de una enfermedad colestásica intrahepática, o en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad colestásica intrahepática;

composiciones farmacéuticas que comprenden MBX-8025 o una sal de MBX-8025 para el tratamiento de una enfermedad colestásica intrahepática;

65 kits que comprenden composiciones que comprenden MBX-8025 o una sal de MBX-8025 para el tratamiento de

una enfermedad colestásica intrahepática; y

métodos para el tratamiento de una enfermedad colestásica intrahepática mediante la administración de MBX-8025 o una sal de MBX-8025. La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

5

Descripción detallada de la invención

Definiciones

10 Las "enfermedades colestásicas intrahepáticas" y su tratamiento se describen en los párrafos [0002] a [0012].

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de MBX-8025 o una sal de MBX-8025 significa la cantidad que, cuando se administra a un ser humano para tratar una enfermedad colestásica intrahepática, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad colestásica intrahepática. Los términos "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad colestásica intrahepática en un ser humano incluyen uno o más de:

15

(1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad colestásica intrahepática, es decir, hacer que los síntomas clínicos de una enfermedad colestásica intrahepática no se desarrollen en un sujeto que pueda estar predispuesto a una enfermedad colestásica intrahepática pero que aún no experimente o presente síntomas de la enfermedad colestásica intrahepática (es decir, profilaxis);

20

(2) inhibir una enfermedad colestásica intrahepática, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad colestásica intrahepática o sus síntomas clínicos; y

(3) aliviar una enfermedad colestásica intrahepática, es decir, provocar la regresión, retroceso o mejoría de la enfermedad colestásica intrahepática o reducir el número, la frecuencia, la duración o la gravedad de sus síntomas clínicos.

25

La cantidad terapéuticamente eficaz para un sujeto en particular varía según la edad, la salud y la condición física del sujeto que ha de ser tratado, la enfermedad colestásica intrahepática y su alcance, la evaluación de la situación médica y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad terapéuticamente eficaz esté en un rango relativamente amplio que pueda determinarse mediante un ensayo de rutina.

30

"MBX-8025" se describe en los párrafos [0014] a [0017].

Las sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de MBX-8025 se incluyen en la presente invención y son útiles en las composiciones, métodos y usos descritos en esta solicitud. Estas sales se forman preferiblemente con ácidos farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, *"Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts"*, Stahl y Wermuth, eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Suiza, para una amplia exposición sobre las sales farmacéuticas, su selección, preparación y uso. A menos que el contexto requiera lo contrario, la referencia a MBX-8025 es una referencia tanto al compuesto como a sus sales.

35

40

Debido a que MBX-8025 contiene un grupo carboxilo, puede formar sales cuando el protón ácido presente reacciona con bases orgánicas o inorgánicas. Normalmente, MBX-8025 se trata con un exceso de un reactivo alcalino, tal como hidróxido, carbonato o alcóxido, que contiene un catión apropiado. Cationes tales como Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ y NH₄⁺ son ejemplos de cationes presentes en sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, las bases inorgánicas adecuadas incluyen hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio. Las sales también se pueden preparar utilizando bases orgánicas, tales como sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales y aminas cíclicas que incluyen isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina y similares. Según se señaló en el párrafo [0017], MBX-8025 se formula actualmente como su sal dihidrato de L-lisina; y MBX-8025 también se ha estudiado en ensayos clínicos como su sal de calcio.

45

50

Las expresiones "que comprende" o "que contiene" y sus variantes gramaticales son palabras de inclusión y no limitantes, que especifican la presencia de los componentes, grupos, pasos y similares mencionados, pero no excluyen la presencia o adición de otros componentes, grupos, pasos, y similares. Por lo tanto, "que comprende" no significa "que consiste en", "que consiste sustancialmente en" o "que consiste solamente en" y, por ejemplo, una formulación "que comprende" un compuesto debe contener ese compuesto, pero también puede contener otros ingredientes activos y/o excipientes.

55

60

Formulación y administración

El MBX-8025 puede administrarse por cualquier vía adecuada para el sujeto que se está tratando y la naturaleza de su estado. Las vías de administración incluyen la administración por inyección, incluida la inyección intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea, administración transmucosa o transdérmica, mediante aplicaciones tópicas, aerosoles nasales, supositorios y similares, o puede administrarse por vía oral. Las formulaciones pueden

65

ser opcionalmente formulaciones liposomales, emulsiones, formulaciones diseñadas para administrar el fármaco a través de membranas mucosas o formulaciones transdérmicas. Se pueden encontrar formulaciones adecuadas para cada uno de estos métodos de administración, por ejemplo, en *“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”*, 20ª ed., Gennaro, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., EE. UU. Debido a que MBX-8025 está disponible por vía oral, las formulaciones típicas serán orales, y las formas de dosificación típicas serán comprimidos o cápsulas para administración oral. Como se menciona en el párrafo [0017], MBX-8025 se ha formulado en cápsulas para ensayos clínicos.

Dependiendo del modo de administración deseado, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse como formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas, preferiblemente en forma de dosis unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa. Además de una cantidad eficaz de MBX-8025, las composiciones pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, que incluyen adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un excipiente o mezcla de excipientes que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del (de los) compuesto(s) activo(s) y que no es tóxico ni de algún otro modo indeseable para el sujeto al que se le administra.

Para composiciones sólidas, los excipientes convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Las composiciones líquidas administrables farmacológicamente pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo tal como se describe en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en agua o un excipiente acuoso, como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa y similares, para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se ha de administrar también puede contener cantidades menores de excipientes auxiliares no tóxicos, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores de pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato de sodio de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc.

Para la administración oral, la composición generalmente tendrá forma de comprimido o cápsula; o, especialmente para uso pediátrico, podrá ser una solución acuosa o no acuosa, suspensión o jarabe. Los comprimidos y las cápsulas son formas de administración oral preferidas. Los comprimidos y las cápsulas para uso oral generalmente incluirán uno o más excipientes de uso común, tales como la lactosa y el almidón de maíz. Generalmente también se agregan agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Cuando se usan suspensiones líquidas, el agente activo puede combinarse con excipientes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros excipientes opcionales para la incorporación en una formulación oral incluyen conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y similares.

Normalmente, una composición farmacéutica de MBX-8025, o un kit que comprende composiciones de MBX-8025, se envasa en un recipiente con una etiqueta, o instrucciones, o ambas, que indican el uso de la composición farmacéutica o el kit en el tratamiento de una enfermedad colestásica intrahepática.

Una cantidad adecuada de MBX-8025 (calculada como ácido libre) para dosificación oral será de 20-200 mg/día, preferiblemente de 50-100 mg/día, para un sujeto adulto con una enfermedad colestásica intrahepática, dependiendo de la enfermedad, la etapa de la enfermedad y de factores tales como la función hepática y renal. Por ello, una cantidad adecuada de MBX-8025 para la dosificación oral para adultos en enfermedades tales como la CEP y la CBP será similar a las cantidades empleadas en los ensayos clínicos. Se realizarán reducciones adecuadas de la dosis hacia el extremo inferior del anterior rango externo para sujetos que sean niños en enfermedades como el SA y la CIPF, dependiendo de factores adicionales tales como la edad y la masa corporal.

Un experto en la técnica del tratamiento de enfermedades colestásicas intrahepáticas podrá determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de MBX-8025 o una sal de MBX-8025 para una enfermedad en particular, una etapa de la enfermedad y un paciente para lograr una cantidad terapéuticamente eficaz sin experimentación excesiva y con base en el conocimiento personal y la divulgación de la presente solicitud.

Ejemplo

Los sujetos adultos con una enfermedad colestásica intrahepática tal como la CBP se tratan con dosis de 50, 100, 150 o 200 mg/día de MBX-8025. A los sujetos se les permite consumir sus otros medicamentos habituales, incluido el UDCA. Se evalúa a los sujetos antes del estudio y a intervalos durante el estudio, tales como cada 4 semanas durante el estudio y a las 4 semanas después de la última dosis de la terapia con MBX-8025, para evaluaciones de seguridad y farmacodinámicas. En cada visita, después de un ayuno de 12 horas, se extrae sangre y se recoge la orina; y se realiza un panel metabólico estándar, un hemograma completo y un análisis de orina estándar. Se analiza la sangre para determinar TC, C-HDL, TG, C-VLDL, C-LDL y apolipoproteína B, los marcadores de función hepática tales como fosfatasa alcalina total y específicas del hueso, la γ -glutamil transpeptidasa, y también la bilirrubina total y conjugada. Los sujetos también mantienen diarios de su estado de salud, que se revisan en cada visita. Los sujetos muestran una mejoría relacionada con la dosis en su enfermedad, como lo demuestra, por ejemplo, la disminución de la FA y la GGT.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que es ácido (R)-2-(4-(2-etoxi-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propil)tio)-2-metilfenoxiacético o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad colestática intrahepática.
2. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es la sal dihidrato de L-lisina del ácido (R)-2-(4-(2-etoxi-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propil)tio)-2-metilfenoxiacético.
- 10 3. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto se administra por vía oral.
- 15 4. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la dosis diaria del compuesto es de 20 a 200 mg, cuando la dosis del compuesto se calcula como ácido (R)-2-(4-(2-etoxi-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propil)tio)-2-metilfenoxiacético.
5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la dosis diaria es de 50 a 100 mg.
- 20 6. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto se administra una vez al día.
7. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la enfermedad colestática intrahepática es cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colestasis intrahepática familiar progresiva o síndrome de Alagille.
- 25 8. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad colestática intrahepática es cirrosis biliar primaria.
- 30 9. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad colestática intrahepática es colangitis esclerosante primaria.
10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad colestática intrahepática es colestasis intrahepática familiar progresiva.
- 35 11. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad colestática intrahepática es síndrome de Alagille.