



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128601** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 02500 (22) Дата подання заявки: 28.09.2018 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 29.08.2024 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17193777.4 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 28.09.2017 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP (41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2020, Бюл.№ 15 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 28.08.2024, Бюл.№ 35 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2018/076461, 28.09.2018	(72) Винахідник(и): Прьольс Маркус (DE), Грайнвальд Роланд (DE), Траунер Міхаель (AT), Фіккерт Петер (AT) (73) Володілець (володільці): ДР. ФАЛЬК ФАРМА ГМБХ, Leinenweberstraße 5, 79108, Freiburg, Germany (DE) (74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/119803 A1, 16.11.2006 WO 2012/072689 A1, 07.06.2012 EMINA HALILBASIC, DANIEL STEINACHER, MICHAEL TRAUNER Nor-Ursodeoxycholic Acid as a Novel Therapeutic Approach for Cholestatic and Metabolic Liver Diseases. Digestive diseases: clinical reviews. Vol. 35. No. 3. 01.03.2017. P. 288 – 292. URL: http://doi:10.1159/000454904 NorUDCA improves liver injury and metabolic situation in mouse models of obesity and steatosis / Steinacher D. et al. // Journal of hepatology. 02.04.2017. Vol. 66. No. 1. S95-S332. URL: http://doi:10.1016/S0168-8278(17)30616-5 NorUDCA reduces liver injury and improves glucose sensitivity in a mouse model of obesity and steatosis / Steinacher Daniel et al. // Hepatology & 66th Annual meeting of the American-association-for-the-study-of-liver-diseases (AASLD). San Francisco. 13-17 NOVEMBER 2015. 10.2015. Vol. 62. No. Suppl. 1. P. 689A Preventive administration of new UDCA derivatives in experimental alcoholic steatohepatitis / Belonovskaya E. B. et al. // BIOSIS. 2013. Database accession no. PREV201300627951. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2013. Vol. 76. No. 1. P. 25 – 29 VLAD RATZIU Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: Pro. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2012. Vol. 36. P. S41 - S45 Anonymous. Clinacal Trial Register. Double-blind, randomized, placebo-controlled, phase II dose-finding study comparing different doses of norursodeoxycholic acid capsules with placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). EudraCT Number 2013-004605-38. 02.12.2014. Retrieved from internet 03.06.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004605-38/DE
--	---

(54) ЗАСТОСУВАННЯ НОР-УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ПЕЧІНКОВОГО ЖИРУ**UA 128601 C2**

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування Nor-UDCA як лікарського засобу при лікуванні гепатостеатозу, де вказане лікування включає введення пацієнту-людині ефективної кількості Nor-UDCA, і де у вказаного пацієнта-людини частка печінкового жиру складає більше 10 %, де доза Nor-UDCA, яку вводять пацієнту, складає від 1000 до 2500 мг/доба, де у пацієнта немає первинного склерозуючого холангіту, або у нього не був діагностований первинний склерозуючий холангіт.

Передумови створення винаходу

Гепатостеатоз є станом, при якому надлишковий жир накопичується в клітинах печінки в процесі стеатозу (тобто аномальне утримування ліпідів в клітині). Гепатостеатоз може розвиватись з різних причин, наприклад, надмірне споживання алкоголю, токсичність лікарських засобів, порушення обміну речовин або харчування.

Гепатостеатоз може перероджуватись в прогресуюче запалення печінки (гепатит), яке називають стеатогепатитом. Такий стан більш важкого ступеня можна назвати або алкогольним стеатогепатитом або неалкогольним стеатогепатитом (NASH). На більш важких стадіях у пацієнтів, які страждають на NASH, може розвиватись фіброз печінки і в кінцевому підсумку, цироз печінки.

Сучасні можливості терапевтичного лікування гепатостеатозу обмежені. В основному, рекомендуються зміни в раціоні харчування та зміна способу життя, включаючи зниження маси тіла і збільшення фізичної активності. Для підтримуючої терапії відсутні безпечні та ефективні лікарські засоби, здатні запобігти прогресуванню захворювання до NASH. Різні лікарські препарати були або знаходяться в стадії вивчення. Позитивний ефект спостерігався для піоглітазону, який свідчив про попереважнішення стеатоза.

Широко використовуваним лікарським засобом для лікування захворювань печінки є урсодезоксихолева кислота (UDCA), існуюча в природі жовчна кислота, яка знаходиться в невеликих кількостях в жовчі і в крові людини. Однією з найбільш важливих областей показань до застосування UDCA є розчинення каменів в жовчному міхурі і лікування первинного біліарного цирозу (PBC). UDCA має цитопротекторні, мембраностабілізуючі та антиапоптотичні ефекти.

Похідне 24-нор-урсодезоксихолевої кислоти (Nor-UDCA) являє собою аналог UDCA з модифікованими фізико-хімічними властивостями. Хоча обидві речовини є структурно спорідненими, при введенні ссавцям Nor-UDCA і UDCA виявляють різні характеристики. На відміну від UDCA, Nor-UDCA є малоефективним субстратом ацил-коензим А синтази і піддається тільки мінімальному N-ациламідуванню таурином або гліцином. Експерименти *in vivo* показали, що Nor-UDCA проявляє ефективність на моделях тварин з холестатичним захворюванням печінки (WO 2006/119803 A1). Крім того, в заявці на видачу патенту WO 2006/119803 A1 описана протизапальна активність Nor-UDCA і, отже, заявлено застосування Nor-UDCA для лікування різних форм гепатиту, включаючи алкогольний стеатогепатит, неалкогольний стеатогепатит і вірусний гепатит.

В статті Halibasic та ін., Dig Dis 35: 288-292 (2017) обговорюється сучасний прогрес застосування Nor-UDCA як нового терапевтичного підходу при холестатичних і метаболічних захворюваннях печінки, при цьому особлива увага спрямована на первинний склерозуючий холангіт (PSC).

В статті Steinacher та ін., Journal of Hepatology т. 66; S95-S332 (2017), Abstract THU-385, повідомляється про те, що Nor-UDCA покращує пошкодження печінки і стан метаболізму на мишачих моделях ожиріння і стеатозу. В цій статті описано значне зниження рівня аланінтрансамінази (ALT). Проте на використаній мишачій моделі було встановлено, що у тварин звичайно спостерігаються дуже високі рівні ALT. Отже здається малоімовірним, що рівні ALT були дійсно знижені приблизно до величини верхньої межі норми (ULN) або менше.

В статті Steinacher та ін., Hepatology т. 62, № 1 (Suppl.) С. 689A (2015), Abstract 977, повідомляється, що Nor-UDCA знижує пошкодження печінки і покращує чутливість до глюкози на мишачій моделі ожиріння і стеатозу. На використаній мишачій моделі було встановлено, що у тварин звичайно спостерігаються дуже високі рівні ALT. В цій статті описано значне зниження рівня ALT. Проте на використаній мишачій моделі було встановлено, що у тварин звичайно спостерігаються дуже високі рівні ALT. Отже здається малоімовірним, що рівні ALT були дійсно знижені приблизно до величини верхньої межі норми (ULN) або менше.

В статті Belonovskaya та ін., Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya т.76, № 1: 25-29 (2013) повідомляється про дослідження профілактичного введення нових похідних UDCA на експериментальній моделі алкогольного стеатогепатиту. Було встановлено, що Nor-UDCA проявляє найбільшу ефективність, запобігаючи накопиченню тригліцеридів в печінці порівняно з UDCA. Ця стаття не стосується лікування стеатозу, а відноситься до профілактичній дії похідних UDCA на розвиток експериментального алкогольного стеатогепатиту.

В статті Ratziu, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology т.15, № 2: сс. 41-45 (2012), обговорюється лікування NASH препаратами UDCA. Далі автори вказують на те, що нові похідні UDCA продемонстрували багатообіцяючу активність в доклінічних моделях, і що доцільно провести їх клінічні випробування.

На даний час існує необхідність в розробці терапевтичних способів лікування

гепатостеатозу, який ще не перейшов в стеатогепатит.

Короткий виклад суті винаходу

Авторами винаходу несподівано було встановлено, що введення Nor-UDCA може значно знизити печінковий жир. Отже, Nor-UDCA є придатною для зниження частки печінкового жиру у пацієнтів, які страждають на гепатостеатозу. Перш за все, цей ефект також спостерігається у пацієнтів, у яких ще відсутні симптоми запалення або гепатиту. Крім того, було встановлено, що найбільша ефективність лікування спостерігається при введенні Nor-UDCA в дозі більше 500 мг/доба. Ще одне відкриття полягає в тому, що навіть у пацієнтів зі стеатозом легкого ступеня і рівнем аланінтрансамінази (ALT), нижчим верхньої межі норми, спостерігається сприятлива дія профілактичного лікування. Крім того, авторами винаходу було встановлено, що Nor-UDCA здатна знижувати рівні фрагментів цитокератину 18 в сироватці, які відомі як маркери апоптозу або некрозу. Таким чином предмет даного винаходу визначено в наступних пунктах 1-65.

1. Nor-UDCA для застосування при лікуванні гепатостеатозу, де вказане лікування включає введення пацієнту-людині ефективної кількості Nor-UDCA і де частка печінкового жиру складає більше 10 %.

2. Nor-UDCA для застосування при лікуванні гепатостеатозу, де вказане лікування включає введення пацієнту-людині ефективної кількості Nor-UDCA.

3. Nor-UDCA для застосування за п. 1 або п. 2, де у пацієнта встановлений гепатостеатоз середнього ступеня.

4. Nor-UDCA для застосування за п. 1 або п. 2, де у пацієнта встановлений гепатостеатоз важкого ступеня.

5. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта концентрація аланінтрансамінази (ALT) в сироватці знижена менш, ніж в 4 рази порівняно з верхньою межею норми (ULN), наприклад, спостерігається від 0,8-кратного зниження ULN до 4-кратного зниження порівняно з ULN.

6. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де в пацієнта концентрація ALT в сироватці знижена менш, ніж в 3 рази порівняно з ULN, наприклад, спостерігається від 0,8-кратного зниження ULN до 3-кратного зниження порівняно з ULN.

7. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де в пацієнта концентрація ALT в сироватці знижена менш, ніж в 2 рази порівняно з ULN, наприклад, спостерігається від 0,8-кратного зниження ULN до 2-кратного зниження порівняно з ULN.

8. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де в пацієнта концентрація ALT в сироватці дорівнює або є меншою порівняно з ULN, наприклад, спостерігається від 0,8-кратного зниження ULN до 1-кратного зниження порівняно з ULN.

9. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта концентрація аспартаттрансамінази (AST) в сироватці знижена менш, ніж в 4 рази порівняно з ULN.

10. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта концентрація AST в сироватці знижена менш, ніж в 3 рази порівняно з ULN.

11. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта концентрація AST в сироватці знижена менш, ніж в 2 рази порівняно з ULN.

12. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта концентрація AST в сироватці дорівнює або є меншою порівняно з ULN.

13. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де частка печінкового жиру пацієнта становить принаймні 12 %, наприклад, від 12 % до 50 %.

14. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де частка печінкового жиру пацієнта становить принаймні 15 %, наприклад, від 15 % до 40 %.

15. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де частка печінкового жиру пацієнта становить принаймні 20 %, наприклад, від 20 % до 30 %.

16. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де частку печінкового жиру визначають за допомогою магнітно-резонансної томографії або магнітно-резонансної спектроскопії (MRS).

17. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування знижує частку печінкового жиру пацієнта принаймні на 1 %.

18. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування знижує частку печінкового жиру пацієнта принаймні на 2 %.

19. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування знижує частку печінкового жиру пацієнта принаймні на 3 %.

20. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування знижує частку печінкового жиру пацієнта принаймні на 4 %.

21. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування знижує частку печінкового жиру пацієнта принаймні на 5 %.

22. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане зниження частки печінкового жиру пацієнта відбувається протягом 12 тижнів.

5 23. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де частку печінкового жиру визначають за допомогою магнітно-резонансної томографії (MRI).

24. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де індекс маси тіла пацієнта складає більше 25 кг/м².

10 25. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де індекс маси тіла пацієнта складає більше 26 кг/м².

26. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де індекс маси тіла пацієнта складає більше 27 кг/м².

27. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де індекс маси тіла пацієнта складає більше 28 кг/м².

15 28. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де індекс маси тіла пацієнта складає більше 29 кг/м².

29. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де індекс маси тіла пацієнта складає більше 30 кг/м².

20 30. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта встановлений фіброз печінки.

31. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де в печінці пацієнта не спостерігаються ознаки запалення і/або де в пацієнта не встановлено гепатит.

32. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де доза Nor-UDCA, яку вводять пацієнту, складає від 750 мг/доба до 2500 мг/доба.

25 33. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де доза Nor-UDCA, яку вводять пацієнту, складає від 1000 мг/доба до 2000 мг/доба, переважно від 1250 мг/доба до 1750 мг/доба, найбільш переважно приблизно 1500 мг/доба.

34. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де Nor-UDCA вводять пацієнту один раз на добу.

30 35. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування включає введення активного агента, який відрізняється від Nor-UDCA, причому вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA вибирають з групи, що складається з протифіброзних агентів, протизапальних агентів, імуномодуляторів, біопрепаратів, що знижують холестерин речовин, антагоністів лейкотрієну, агоністів PPAR α/δ , інгібіторів CCR2/5, інгібіторів ASBT і їх комбінацій.

36. Nor-UDCA для застосування за п. 35, де вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, являє собою протифіброзний агент, вибраний з групи, що складається з пірфенідону, фібрів, агоністів FXR та їх комбінацій.

40 37. Nor-UDCA для застосування за п. 35, де вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, являє собою протизапальний агент, вибраний з групи, що складається з нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID), кортикостероїдів та їх комбінацій.

45 38. Nor-UDCA для застосування за п. 37, де вказане NSAID вибирають з групи, що складається з ацетилсаліцилової кислоти, цефекоксибу, дексдетопрофену, диклофенаку, дифлунізалу, етодолаку, еторикоксибу, фенпрофену, фірококсибу, флурбіпрофену, ібупрофену, індометацину, кетопрофену, кеторолаку, лікофелону, лорноксикаму, локсопрофену, луміракоксибу, меклофенамової кислоти, мефенамінової кислоти, мелоксикаму, набуметону, напроксену, німесулід, оксапорозину, парекоксибу, піроксикаму, рофекоксиба, салсату суліндаку, теноксикаму, толфенамової кислоти, валдекоксибу та їх комбінацій.

50 39. Nor-UDCA для застосування за п. 37, де вказаний кортикостероїд вибирають з групи, що складається з будесоніду, флутиказону, флунізоліду, циклесоніду, мометазону, беклометазону та їх комбінацій.

40. Nor-UDCA для застосування за п. 35, де вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, являє собою імуномодулятор, вибраний з групи, що складається з азатіоприну, 6-меркаптопурину, циклоспорину А, такролімусу, метотрексату та їх комбінацій.

55 41. Nor-UDCA для застосування за п. 35, де вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, являє собою речовину, що знижує холестерин, вибрану з групи, яка складається зі статинів, інгібіторів абсорбції холестерину (наприклад, езетиміб), секвестрантів, ніацину та їх комбінацій.

60 42. Nor-UDCA для застосування за п. 41, де вказаний статин вибирають з групи, що складається з аторвастатину, флувастатину, ловастатину, пітавастатину, правастатину,

розувастатину, симвастатину та їх комбінацій.

43. Nor-UDCA для застосування за п. 35, де вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, являє собою біопрепарат, вибраний з групи, що складається з антагоністів TNF-alpha, антагоністів молекули (клітинної) адгезії (наприклад, ведолізумаб, етролізумаб), інгібіторів JAK (наприклад, тофацитиніб) та їх комбінацій.

44. Nor-UDCA для застосування за п. 35, де вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, являє собою антагоніст TNF-alpha, вибраний з групи, що складається з адалімумабу, інфліксимабу, голімумабу, етанерцепту, цертолізумабу та їх комбінацій.

45. Nor-UDCA для застосування за п. 35, де вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, являє собою антагоніст лейкотриєну, вибраний з групи, що складається з монтелукасту, зафірлукасту, меклофенамату, зилеутону та їх комбінацій.

46. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказану Nor-UDCA вводять вказаному пацієнту-людині перорально.

47. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений пацієнт-людина, крім того, страждає на цукровий діабет типу 2.

48. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений пацієнт-людина, крім того, страждає на гіпертензію.

49. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений пацієнт-людина, крім того, страждає на гіперхолестеринемію.

50. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений пацієнт-людина, крім того, страждає на гіперліпідемію.

51. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений пацієнт-людина, крім того, страждає на дисліпідемію.

52. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений пацієнт-людина, крім того, страждає на спленомегалію.

53. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений пацієнт-людина, крім того, страждає на ожиріння.

54. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказана Nor-UDCA являє собою хімічно чисту поліморфну форму, де кількість хімічних домішок становить менш ніж 0,5 мас. %, і розмір принаймні 60 % поліморфних частинок становить <10 мкм.

55. Nor-UDCA для застосування за п. 54, де кількість хімічних домішок в поліморфній формі становить менш ніж 0,1 мас. %, переважно менш ніж 0,05 мас. %.

56. Nor-UDCA для застосування за п. 54 або п. 55, де вказана поліморфна форма є термодинамічно стабільною.

57. Nor-UDCA для застосування за будь-яким з пунктів 54-56, де вказана Nor-UDCA представлена в безводній формі.

58. Nor-UDCA для застосування за будь-яким з пунктів 54-56, де вказана поліморфна форма характеризується піками за даними порошкового рентгеноструктурного аналізу (XRPD) при 11,9, 14,4, 15,3, 15,8 і 16,6±0,2 градуса 2-тета.

59. Nor-UDCA для застосування за будь-яким з пунктів 54-58, де вказана поліморфна форма характеризується дифракційної кривої XRPD, показаної на фіг. 5 в заявці WO 2012/072689 A1.

60. Nor-UDCA для застосування за будь-яким з пунктів 54-59, де вказана поліморфна форма не містить аморфну форму Nor-UDCA в детектованій кількості.

61. Nor-UDCA для застосування за будь-яким з пунктів 54-60, де вказана поліморфна форма характеризується середньозваженими за об'ємом діаметром частинок D50 менш ніж 10 мкм.

62. Nor-UDCA для застосування за будь-яким з пунктів 54-61, де вказана поліморфна форма характеризується середньозваженими за об'ємом діаметром частинок D95 менш ніж 30 мкм.

63. Nor-UDCA для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де зазначений пацієнт-людина є дорослою людиною, переважно дорослою людиною у віці від 18 до 75 років.

64. Застосування Nor-UDCA, як визначено в будь-якому з пунктів 54-62, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування стеатозу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-53 або п. 63.

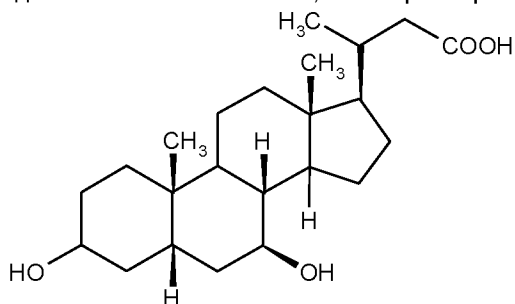
65. Nor-UDCA для застосування при зниженні печінкового жиру, де вказане застосування необов'язково включає лікування, як визначено в будь-якому із попередніх пунктів.

Детальний опис винаходу

В даному винаході пропонується застосування Nor-UDCA для лікування гепатостеатозу в пацієнта, в якого частка печінкового жиру складає більше 10 %. Лікування включає введення пацієнту-людині ефективної кількості Nor-UDCA, і необов'язково принаймні одного іншого активного агента.

Nor-UDCA

Використаний в даному контексті термін Nor-UDCA відноситься до сполуки 24-нор-урсодезоксихолевої кислоти, яка характеризується наступною структурною формулою:



Nor-UDCA можна використовувати відповідно до даного винаходу і його одержання особливо не обмежене. Переважно, Nor-UDCA представлена в формі кристалу, одержаного, як описано в заявці WO 2012/072689 A1. В переважних варіантах здійснення даного винаходу використовують чисту поліморфну форму або її фармацевтично прийнятну сіль. Поліморфна форма переважно є термодинамічно стабільною. Поліморфна форма Nor-UDCA або її фармацевтично прийнятна сіль звичайно представлена в її безводній формі. Тобто поліморфні кристали в основному не містять воду. Кількість води в кристалах в основному становить менше 1 %, переважно менше 0,5 %, ще переважніше менше 0,1 % в розрахунку на загальну масу кристалу. Поліморфна форма звичайно характеризується піками за даними XRPD при 11,9, 14,4, 15,3, 15,8 і 16,6±0,2 градусів 2-тета. Переважно поліморфна форма характеризується дифракційною кривою XRPD, показаною на фіг. 5 для "форми А" в заявці WO 2012/072689 A1. Розкриття WO 2012/072689 A1 однозначно згадано в даному контексті і його опис в повному обсязі включено в даний опис як посилання.

Поліморфна Nor-UDCA переважно є одно-поліморфною, тобто в основному складається з однієї поліморфної форми і/або вона характеризується поліморфною чистотою. Кількість аморфної Nor-UDCA звичайно є мізерно малою. Переважно аморфна Nor-UDCA в поліморфній формі відповідно до даного винаходу не детектується, наприклад, за даними XRPD. Більш переважно поліморфна форма в основному не містить аморфну форму Nor-UDCA. Найбільш переважно поліморфна форма даного винаходу не містить будь-яку аморфну форму Nor-UDCA. Кількість поліморфної форми А в складі поліморфної форми даного винаходу переважно становить принаймні 99 %, більш переважно принаймні 99,5 %, ще переважніше принаймні 99,9 %, найбільш переважно в основному 100 % в розрахунку на загальну масу Nor-UDCA.

Розподіл часток за розмірами поліморфної форми переважно характеризується наступним чином: принаймні 60 % кристалів характеризуються розміром частинок менше 10 мкм. D50 поліморфної форми переважно становить менше 10 мкм. Наприклад, D50 може перебувати в інтервалі від 0,5 мкм до 10 мкм, більш переважно від 1 мкм до 9 мкм, більш переважно від 2 мкм до 8 мкм, найбільш переважно від 3 мкм до 7 мкм. D90 поліморфної форми переважно не перевищує 30 мкм. Наприклад, D90 може перебувати в інтервалі від 2 мкм до 30 мкм, більш переважно від 5 мкм до 25 мкм, більш переважно від 8 мкм до 20 мкм, найбільш переважно від 10 мкм до 18 мкм. D95 поліморфної форми переважно не перевищує 30 мкм. Наприклад, D95 може перебувати в інтервалі від 3 мкм до 30 мкм, більш переважно від 6 мкм до 28 мкм, більш переважно від 9 мкм до 25 мкм, найбільш переважно від 10 мкм до 20 мкм.

D50, D90 і D95 складають медіану або 50-й процентиль, 90-й процентиль і 95-й процентиль розподілу часток за розмірами відповідно, виміряні за об'ємом. Тобто D50 (D90, D95) являє собою таку величину розподілу, що 50 % (90 %, 95 %) частинок характеризуються об'ємом цієї величини або менше.

Розподіл розміру частинок можна визначити відповідно до Європейської фармакопеї (Ph. Eur.), видання 6.6, розділ 2.9.31, переважно з використанням приладу Mastersizer 2000 фірми Malvern. Оцінку результатів звичайно проводили з використанням моделі Фраунгофера.

Пацієнти з діагнозом гепатостеатозу.

У пацієнта-людини, що потребує лікування, встановлено діагноз гепатостеатозу. Гепатостеатоз визначається присутністю внутрішньоклітинного жиру принаймні в 5 % гепатоцитів. Більш конкретно, гепатостеатоз можна визначити за допомогою гістологічного методу, як стан, коли принаймні 5 % гепатоцитів в зрізі тканини, забарвленому гематоксиліном і еозином, містять макровезикулярний стеатоз. Стеатоз можна оцінювати за ступенем від 0 до 3 залежно від його тяжкості: ступінь 0 (нормальний) = <5 %, ступінь 1 (мінімальний) = 5-33 %, ступінь 2 (середній) = 34-66 % і ступінь 3 (важкий) = принаймні 67 % гепатоцитів, що характеризуються макроскопічним стеатозом (Kleiner та ін., Hepatology, 41, 1313-1321 (2005)).

Стеатоз печінки можна діагностувати за допомогою наступних методів: гістологічне дослідження біопсійного матеріалу печінки, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія або магнітно резонансна томографія.

Частка печінкового жиру у пацієнта, який потребує лікування, згідно з цим варіантом здійснення винаходу, становить понад 10 %. Частку печінкового жиру можна визначати за допомогою методів MRI або MRS, як описано в даному контексті нижче в прикладі 3. Переважно частку печінкового жиру визначають за допомогою методів MRI. Метод MRI також описаний в статті Dixon, W.T., *Radiology*, 153, 189-194 (1984). В конкретному варіанті частка печінкового жиру являє собою жирову частку, яка визначається за допомогою методів XRPD за густиною протонів (PDFF). Цей метод забезпечує кількісне, стандартизоване і об'єктивне MRI-вимірювання печінкового жиру на основі притаманних властивостей тканини (див. Hineset та ін., "T1 independent, T2 * corrected chemical shift based fat-water separation with multi-peak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis". *J. Magn. Reson. Imaging*, 33, 873-881 (2011), і Meisamy та ін., "Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2 * -corrected MR imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR spectroscopy". *Radiology*, 258, 767-775 (2011)).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу частка печінкового жиру у пацієнта складає більше 12 % або більше 15 %, або більше 20 %. Наприклад, частка печінкового жиру може становити принаймні 16 %, або принаймні 17 %, або принаймні 18 %, або принаймні 19 %, або принаймні 20 %, або принаймні 21 %, або по принаймні 22 %, або принаймні 23 %, або принаймні 24 %, або принаймні 25 %.

В ще одному варіанті вміст тригліцеридів в печінці у пацієнта, який потребує лікування, визначений за допомогою методів протонної магнітно-резонансної спектроскопії (1H-MRS), становить принаймні 6 %, або принаймні 8 %, або принаймні 10 %, або принаймні 12 %, або принаймні 15 %, або принаймні 20 %. Цей метод забезпечує точне і відтворене вимірювання вмісту печінкового жиру (див., наприклад, Bohte та ін., *Eur. Radiol.*, 21, 87-97 (2011)).

Переважаючими захворюваннями, таким, що підлягає лікуванню, є неалкогольний гепатостеатоз, який визначається як гепатостеатоз печінки, що не викликаний надмірним споживанням алкоголю (> 30 г/доба у чоловіків і > 20 г/доба у жінок), гепатитом В або С, аутоімунним гепатитом, перенасиченням залізом, лікарськими засобами або токсинами.

В одному варіанті здійснення даного винаходу пацієнт-людина, що потребує лікування, відповідно до даного винаходу, не страждає на алкогольний стеатогепатит або неалкогольний стеатогепатит або в нього не було встановлено діагноз алкогольний стеатогепатит або неалкогольний стеатогепатит. Відсутність запалення в печінці можна визначити під час гістологічного дослідження біопсійного матеріалу печінки або за допомогою неінвазивних методів, наприклад, транзієнтною еластографією.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу пацієнт-людина, що потребує лікування, не страждає на артеріосклероз або в нього не було встановлено діагноз артеріосклерозу.

В одному варіанті здійснення даного винаходу пацієнт-людина, що потребує лікування, відповідно до даного винаходу, не страждає від стану або у нього не було встановлено діагноз стану, вибраного з групи, що складається з первинного склерозуючого холангіту (PSC), первинного біліарного цирозу (PBS), прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу, більш конкретно, прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу типу 1, 2 і 3, муковісцидозу, лікарського холестазу, хронічного вірусного гепатиту (В, С, D), алкогольного стеатогепатиту, неалкогольного стеатогепатиту, аутоімунного гепатиту, гемохроматозу, хвороби Вільсона і дефіциту альфа-1-антитрипсину. Діагноз цих станів добре відомий спеціалістам в даній галузі техніки.

Рівень ALT в сироватці пацієнта звичайно знижений менш, ніж в 4 рази порівняно з верхньою межею норми (ULT). Переважно рівень ALT в сироватці знижений менш, ніж в 3 рази або менше, менше, ніж в 2 рази або дорівнює або менше порівняно з ULT. Величина ULT для ALT становить 50 О/л для дорослих чоловіків і 35 О/л для дорослих жінок. Переважно в ході лікування рівень ALT в сироватці знижується принаймні на 5 %, або принаймні на 10 %, або принаймні на 15 %, або принаймні на 20 %. Крім того переважно, щоб в ході лікування рівень ALT знижувався до величини менше ULT. В ще одному переважному варіанті спостерігається зниження рівня ALT в сироватці до $\leq 0,8$ -кратного зниження порівняно з ULT. В ще одному варіанті у пацієнта, що потребує лікування, спостерігається > 1,5-кратне збільшення рівня ALT в сироватці порівняно з ULT, і в результаті лікування спостерігається менш, ніж 1,5-кратне зниження рівня ALT в сироватці порівняно з ULT. В іншому варіанті у пацієнта, що потребує лікування, рівень ALT в сироватці вище ULN, і в результаті лікування спостерігається зниження рівня ALT в сироватці до величини менш ULN. В ще одному варіанті у пацієнта, що потребує

лікування, спостерігається > 0,8-кратне збільшення рівня ALT в сироватці порівняно з ULN, і в результаті лікування спостерігається менш, ніж 0,8-кратне зниження рівня ALT в сироватці порівняно з ULT.

Використаний в даному контексті термін "дорослий" відноситься до індивідуума-людини віком принаймні 18 років. Якщо в даному контексті згадується певний ефект, що спостерігається або досягається в ході лікування, або термін "в ході лікування", то він відноситься до періоду лікування протягом 12 тижнів, якщо не вказано інше.

Рівень AST в сироватці пацієнта звичайно знижений менш, ніж в 4 рази порівняно з верхньою межею норми (ULT). Переважно рівень AST в сироватці знижений менш, ніж в 3 рази або менше, менше, ніж в 2 рази або дорівнює або менше ULT. Величина ULT для AST становить 50 О/л для дорослих чоловіків і 35 О/л для дорослих жінок. Переважно також, щоб в ході лікування рівень AST знижувався до величини менш ULT. Переважно також, щоб в ході лікування рівень AST в сироватці знижувався принаймні на 5 %, або принаймні на 10 %, або принаймні на 15 %.

В одному варіанті рівень гамма-глутамілтранспептидази (GGT) в сироватці пацієнта звичайно збільшений порівняно з ULT. Величина ULT для GGT становить 71 О/л для дорослих чоловіків і 42 О/л для дорослих жінок. Переважно також, щоб в ході лікування рівень GGT в сироватці знижувався принаймні на 5 %, або принаймні на 10 %, або принаймні на 15 %, або принаймні на 20 %, або навіть принаймні на 25 %. В конкретному варіанті в результаті лікування в ході лікування рівень GGT знижується до величини менше ULT.

Рівень лужної фосфатази (AP) в сироватці пацієнта звичайно знижений порівняно з ULT. Величина ULT для AP становить 129 О/л для дорослих чоловіків і 104 О/л для дорослих жінок. Переважно рівень AP в сироватці не підвищується в ході лікування.

В одному варіанті здійснення даного винаходу пацієнт страждає на стеатозу тяжкого ступеня. В іншому варіанті пацієнт страждає на стеатоз помірного ступеня. В ще одному варіанті пацієнт страждає на стеатоз в мінімальному об'ємі. Ступені гепатостеатозу (мінімальний, середній або важкий) визначені вище в даному контексті і їх можна оцінювати під час гістологічного дослідження біопсійного матеріалу печінки.

В ході лікування відповідно до даного винаходу частку печінкового жиру можна знизити до менше 25 %, або менше 20 %, або менше 18 %, або менше 16 %, або менше 14 %, або менше 12 %, або менше 10 %, або менше 8 %, або менше 6 %. В іншому варіанті в результаті лікування частка печінкового жиру знижується принаймні на 5 %, принаймні на 10 %, принаймні на 15 % порівняно з величиною на початку лікування. В ще одному варіанті в результаті лікування частка печінкового жиру знижується принаймні на 1 %, або принаймні на 2 %, або принаймні на 3 %, або принаймні на 4 % або принаймні на 5 % порівняно з величиною на початку лікування. Як приклад, зниження частки печінкового жиру від 20 % до 18 % являє собою "зниження до 18 %", "зниження на 10 %" або "зниження на 2 %", щоб лише проілюструвати різницю між зниженням частки печінкового жиру до певного відсотка, зниженням в % і зниженням в процентному вираженні.

В іншому варіанті у пацієнта, що потребує лікування, рівень цитокератину 18 (M65) в сироватці становить менше 750 О/мл, або менше 600 О/мл, або менше 500 О/мл, або менше 400 О/мл, або менше 300 О/мл, або менше 250 О/мл. Рівень фрагмента M65 цитокератину 18 можна визначати за допомогою відомих методів, наприклад, за допомогою методів твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA).

В ще одному варіанті у пацієнта, що потребує лікування, рівень цитокератину 18 (M30) в сироватці становить менше 500 О/мл, або менше 400 О/мл, або менше 300 О/мл, або менше 200 О/мл, або менше 150 О/мл. Рівень фрагмента M30 цитокератину 18 можна визначати за допомогою відомих методів, наприклад, за допомогою методів твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA).

Повідомлялося, що у пацієнтів, які страждають на NASH, підвищуються рівні розчинних форм цитокератину 18. Перш за все, відщеплений фрагмент M30 був визнаний маркером апоптозу, а фрагмент M65 - маркером некрозу. Авторами винаходу було встановлено, що Nor-UDCA здатна знижувати рівні фрагмента M30 і фрагмента M65 в сироватці.

В ході лікування відповідно до даного винаходу рівень цитокератину 18 (M65) в сироватці можна знизити принаймні на 3 %, або принаймні на 5 %, або принаймні на 7 %, або принаймні на 10 %, порівняно з величиною на початку лікування.

В ході лікування відповідно до даного винаходу рівень цитокератину 18 (M30) в сироватці можна знизити принаймні на 3 %, або принаймні на 5 %, або принаймні на 7 %, або принаймні на 10 %, порівняно з величиною на початку лікування.

Пацієнт, що потребує лікування, переважно являє собою дорослу людину, більш переважно

пацієнта-людину у віці від 18 до 75 років.

Маса тіла пацієнта, що потребує лікування, звичайно становить від 40 кг до 200 кг, переважно від 50 кг до 150 кг, більш переважно від 60 кг до 120 кг.

5 BMI пацієнта, що потребує лікування, звичайно становить понад 25 кг/см². В інших варіантах BMI пацієнта може становити принаймні 26, або принаймні 27, або принаймні 28, або принаймні 29, або принаймні 30 кг/см². BMI визначають при розподілі маси тіла на зростання тіла в квадратах, і завжди виражають в одиницях кг/см², тобто масу виражають в кілограмах, а ріст - в метрах.

10 В одному варіанті у пацієнта виявлена жорсткість печінки ступеня 2 або вище, визначена за величиною акустичного радіаційного тиску (ARFI). Ця величина відповідає швидкості зсувної хвилі більше 1,34 м/с. Ступені жорсткості печінки, виміряні за величиною ARFI, визначали, як описано нижче в прикладі 2. В іншому варіанті у пацієнта виявлена жорсткість печінки ступеня 3 або вище, визначена за величиною ARFI. В ще одному варіанті у пацієнта виявлена жорсткість печінки ступеня 4. В іншому варіанті в ході лікування жорсткість печінки, визначена за
15 величиною ARFI, знижується на один ступінь (наприклад, зі ступеня 2 до ступеня 0/1, або зі ступеня 3 до ступеня 2, або зі ступеня 4 до ступеня 3). Переважно жорсткість печінки, визначена за величиною ARFI, в ході лікування знижується до ступеня 0/1. В конкретному варіанті у пацієнта на початковому рівні був виявлений ступінь 2, а при завершенні лікування - ступінь 0/1.

20 Метод ARFI є ультразвуковим методом, за допомогою якого визначають локальні механічні властивості тканини, наприклад, печінки. Короточасні акустичні імпульси послідовно генеруються поблизу зазначеної досліджуваної ділянки. Відповідне локалізоване механічне збудження тканини призводить до зміщення тканини і формування зсувної хвилі від ділянки збудження. Розраховують швидкість поширення хвилі, виражену в метрах в секунду, що дозволяє оцінювати в'язко-еластичні властивості тканини печінки. Чим еластичніша тканину,
25 тим більшим є ступінь її зміщення. Це дозволяє провести кількісну оцінку, оскільки швидкість поширення зсувної хвилі пропорційна квадратному кореню еластичності тканини; отже, чим жорсткіше печінку, тим вище зареєстрована швидкість зсувної хвилі. висока жорсткість свідчить про поганий стан тканини печінки.

Фармацевтичні композиції і лікування

30 Nor-UDCA звичайно вводять в формі фармацевтичної композиції, яка може включати один або більшу кількість придатних ексципієнтів, які є фармацевтично прийнятними.

Nor-UDCA можна переробляти для перорального введення, причому ці складки додатково включають фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти, ексципієнти і/або наповнювачі.

35 Тверді лікарські форми для перорального введення можуть включати таблетки, переважно шипучі або жувальні таблетки, капсули, пігулки, порошки та гранули. В таких твердих лікарських формах Nor-UDCA можна змішувати з широко використовуваними речовинами, такими як сахароза, маніт, сорбіт, крохмаль і похідні крохмалю, целюлоза і похідні целюлози (наприклад, мікрокристалічна целюлоза), кальцій фосфорнокислий двозаміщений, лактоза, колоїдний безводний діоксид кремнію, тальк, змащувальні речовини (наприклад, стеарат магнію, макроголи), дезінтегруючі агенти і буферні речовини. На таблетки і пігулки можна також
40 наносити ентросолюбільную покриття для запобігання впливу на Nor-UDCA шлункових кислот і ферментів.

Лікарські форми, що містять Nor-UDCA, можуть додатково включати стандартні наповнювачі, переважно фармацевтично прийнятні органічні і неорганічні речовини-носії, які не взаємодіють з активною сполукою. Придатні фармацевтично прийнятні носії включають,
45 наприклад, воду, сольові розчини, спирт, масла, переважно рослинні масла, поліетиленгліколі, желатин, лактозу, амілозу, стеарат магнію, ПАР, парфумерні масла, моно- і дигліцериди жирних кислот, складні ефіри жирних кислот з нафти (petroethral) гідроксиметилцелюлозу, полівінілпіролідону і т.п. Фармацевтичні препарати можна стерилізувати і за необхідності змішувати з допоміжними агентами, такими як змащувальні речовини, консерванти,
50 стабілізатори, змочують агенти, емульгатори, солі для впливу на осмотичний тиск, буферні речовини, барвники, ароматизатори і/або запашні речовини і т.п., які при взаємодії з активними речовинами не чинять на них негативний вплив. Для парентерального введення, перш за все придатні наповнювачі, складаються з розчинів, переважно масляних або водних розчинів, а
55 також суспензій, емульсій або імплантатів.

Відомі різні системи для доставки лікарських засобів, які можна використовувати для введення Nor-UDCA, включаючи, наприклад, включення в ліпосоми, емульсії, мікрочастинки, мікрокапсули і мікрогранули. Необхідну дозу можна вводити у вигляді єдиної стандартної
60 лікарської форми або форми з уповільненим вивільненням. Необхідну лікарську форму можна також вводити у вигляді лікарської форми з безліччю доз, в формі з негайним, уповільненим,

пролонгованим або тривалим вивільненням, отриманої при нанесенні покриття, у вигляді матричного складу і т.п.

Біодоступність Nor-UDCA можна підвищити при мікронізації складів з використанням стандартних технологій, таких як розмелювання, дроблення і висушування з розпиленням у присутності придатних ексципієнтів або агентів, таких як фосфоліпіди або ПАР. Проте в конкретному варіанті не потрібно ні розмелювання, ні дроблення, так як поліморфна форма Nor-UDCA відповідно до винаходу характеризується придатним розміром частинок.

Nor-UDCA можна переробляти в форму фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятні солі Nor-UDCA включають переважно солі металів, перш за все солі лужних металів, або інші фармацевтично прийнятні солі. Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі включають солі металів - літію, кальцію, магнію, калію, натрію і цинку, або органічні солі первинних, вторинних і третинних амінів і циклічних амінів.

Фармацевтична композиція включає переважно ефективну кількість Nor-UDCA і фармацевтично прийнятний носій і/або ексципієнт.

Доза Nor-UDCA особливо не обмежена. Проте переважні дози більше 500 мг/доба, наприклад, від 750 до 2500 мг/доба, або від 1000 до 2000 мг/доба, або від 1250 до 1750 мг/доба, наприклад, 1500 мг /доба. Зазначені кількості вводять переважно один раз в одній дозі або, можливо, більше однієї дози (принаймні, 2, 3, 4, 5 або 10 доз) на добу. Лікарський засіб або фармацевтичну композицію можна вводити протягом більше одного тижня, переважно, понад чотири тижні, більш переважно, понад шість місяців, найбільш переважно, більше одного року, перш за все, до регресії гепатостеатозу.

Комбінована терапія

Nor-UDCA або її солі можна вводити не тільки в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями і у вигляді описаних в даному контексті лікарських форм, але, природно, також в комбінації з одним або більшою кількістю додаткових активних інгредієнтів (наприклад, урсодезоксихолева кислота, NSAID, такі як суліндак і ібупрофен), які таке відомі як ефективні засоби проти того ж самого або аналогічного захворювання, яке необхідно лікувати (наприклад, урсодезоксихолева кислота), або проти іншого захворювання, яке може переважно призвести до захворювання печінки, або стану, такому як метаболічний синдром або цукровий діабет типу 2.

Комбінована терапія відповідно до даного винаходу, може включати введення активних агентів у вигляді суміші або у вигляді окремих лікарських форм. Комбінована терапія може включати введення активних агентів одночасно або через певні періоди часу, наприклад, послідовно.

Лікування може включати введення активного агента, що відрізняється від Nor-UDCA, де вказаний активний агент, що відрізняється від Nor-UDCA вибирають з групи, що складається з протифіброзних агентів, протизапальних агентів, імуномодуляторів, біопрепаратів, речовин, що знижують холестерин, антагоністів лейкотрієну і їх комбінацій.

Придатні протифіброзні агенти включають, але не обмежуючись перерахованим, ценекрівірок, елефібранор, пірфенідон, фібрати, агоністи FXR (наприклад, обетихолева кислота) та їх комбінації. Фібрати включають, але не обмежуючись перерахованим, клофібрат алюмінію, беафібрат, ципрофібрат, холін фенофібрат, клінофібрат, клофібрат, клофібрід, фенофібрат, гемфіброзил, роніфібрат, сімфібрат та їх комбінації.

Придатні протизапальні агенти включають, але не обмежуючись перерахованим, NSAID, кортикостероїди та їх комбінації. NSAID можна вибрати з групи, що складається з ацетилсаліцилової кислоти, целекоксибу, дексдетопрофену, диклофенаку, дифлунісалу, етодолаку, еторикоксибу, фенопрофену, фірококсибу, флурбіпрофену, ібупрофену, індометацину, кетопрофену, кеторолаку, лікофелону, лорноксикаму, локсопрофену, луміракоксибу, меклофенамової кислоти, мефенамінової кислоти, мелоксикаму, набуметону, напроксену, німесулід, оксапрозину, парекоксибу, піроксикаму, рофекоксибу, салсалату, суліндаку, теноксикаму, толфенамової кислоти, валдекоксибу та їх комбінацій. Кортикостероїд можна вибрати з групи, що складається з будесоніду, флутиказону, флунізоліду, циклесоніду, мометазону, беклометазону та їх комбінацій.

Придатні імуномодулятори включають, але не обмежуючись перерахованим, азатіоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин А, такролімус, метотрексат та їх комбінації.

Придатні біопрепарати включають, але не обмежуючись перерахованим, антагоністи TNF- α (наприклад, адаліумаб, інфліксімаб, голіумаб, етанерцепт, цертолізумаб), антагоністи молекули (клітинної) адгезії (наприклад, ведолізумаб, етролізумаб), інгібітори JAK (наприклад, тофацініб) та їх комбінації.

Придатні речовини, що знижують холестерин, включають, але не обмежуються

перерахованим, статини, інгібітори абсорбції холестерину (наприклад, езетимібу), секвестранти, ніацин та їх комбінації. Придатні статини включають, але не обмежуючись перерахованим, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, пітавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин та їх комбінації.

5 Придатні антагоністи лейкотрієну можуть включати, але не обмежуючись перерахованим, монтелукаст, зафірлукст, меклофенат, зилеутон та їх комбінації.

Іншим об'єктом даного винаходу є застосування Nor-UDCA для зниження печінкового жиру. Переважні варіанти цього об'єкта відповідають переважному об'єкту, описаному в даному контексті вище для інших об'єктів винаходу.

10 Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб для зниження печінкового жиру, що включає введення пацієнту, який потребує лікування, ефективної кількості Nor-UDCA. Переважні варіанти цього об'єкта відповідають переважному об'єкту, описаному в даному контексті вище для інших об'єктів винаходу.

Приклади

15 Рандомізовані клінічні випробування подвійним сліпим за допомогою методів з контролем плацебо, фаза II, проводили наступним чином, як описано нижче.

Основні критерії включення:

NAFLD (неалкогольна жирова хвороба печінки) визначали за трьома наступними критеріями:

20 (1) Гепатостеатоз, виявлений за допомогою методів ультразвукового дослідження (принаймні ступінь 1) або іншим за допомогою методів візуалізації, таким як магнітно-резонансна томографія (MRI), візуалізація за хімічним зрушенням (CSI) і/або магнітно-резонансна спектроскопія (MRS) (частка жиру > 10 %) протягом принаймні 4 тижнів

25 (2) Стеатоз принаймні ступеня 1 (> 10 %) (фібросканування з функцією CAP (контрольований параметр ослаблення)) протягом принаймні останніх 4-х тижнів

(3) Діагностичні гістологічні дослідження, одержані на зразках біопсійних матеріалів протягом останніх 5 років

ALT > 0,8 ULN

30 У пацієнтів, які страждають на цукровий діабет типу 2, слід встановити діагноз за одним із наступних критеріїв ADA (американська асоціація діабетології):

(1) Випадкова концентрація глюкози в плазмі >200 мг/дл

(2) Концентрація глюкози натщесерце >126 мг/дл (7,0 ммоль/л)

(3) Концентрація глюкози >200 мг/дл через 2 год. після введення дози 75 мг під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози

35 (4) HbA1c $\geq$ 6,5 %

Основні критерії виключення

Анамнез значного (в середньому > 20 г/доба у жінок, > 30 г/доба у чоловіків) споживання алкоголю в період більше 3 послідовних місяців протягом 1 року до фази скринінгу або анамнез алкогольного захворювання.

40 Анамнез або присутність інших супутніх захворювань печінки, включаючи:

- позитивний серологічний аналіз на гепатит В або С (HBs Ag+, anti-HBc+, anti-HCV+; пацієнти, в яких виявлено тільки anti-HBc+, можуть бути включені у випробування, якщо у них негативний тест HBV-DNA)

- первинний біліарний цироз (позитивний тест на антимітохондріальні антитіла (AMA))

45 - первинний склерозуючий холангіт

- хвороба Вільсона

- гемохроматоз

- аутоімунний гепатит

- недостатність альфа-1-антитрипсину (α 1AT)

50 - відома непрохідність жовчовивідних шляхів

- медикаментозно індуковане захворювання печінки

- підозрюваний або встановлений рак печінки

- присутність цирозу > A за шкалою Чайлда-П'ю

55 - неконтрольований цукровий діабет, визначений за показником HbA1c $\geq$ 9,5 %, під час візиту для скринінгу і/або візиту до початку дослідження

- AST або ALT > 4 x ULN під час візиту для скринінгу і/або візиту до початку дослідження.

Пацієнтів з клінічним діагнозом неалкогольного гепатостеатозу рандомізували для лікування протягом 12 тижнів і з подальшою оцінкою клінічних результатів протягом 4 тижнів. Пацієнтів розподіляли в три групи. Пацієнти з першої групи одержували Nor-UDCA в дозі 1500 мг на добу (6 капсул по 250 мг Nor-UDCA в кожній капсулі). Пацієнти з другої групи одержували Nor-UDCA в

дозі 500 мг на добу (2 капсули по 250 мг Nor-UDCA в кожній капсулі і 4 капсули по 250 мг плацебо в кожній капсулі). Пацієнти з третьої групи одержували 6 капсул з 250 мг плацебо в кожній капсулі.

Nor-UDCA одержували як описано в заявці WO 2012/072689 A1.

5 Нижче представлені скорочення, прийняті для позначення візитів до лікаря:

V1 = візит для скринінгу (від 20 до 10 днів до початку дослідження)

V2 = візит до початку дослідження (тиждень 0)

V3 = проміжний візит (тиждень 2)

V4 = проміжний візит (тиждень 4)

10 V5 = проміжний візит (тиждень 8)

V6 = завершення лікування (ЕОТ)/візит дострокового припинення участі з випробуваннях (тиждень 12)

V7 = візит для подальшої оцінки клінічних результатів (FU) (4 тижня після ЕОТ)/після дострокового припинення участі).

15 Нижче представлені скорочення, прийняті для позначення груп лікування:

N1500=6 × 250 мг Nor-UDCA в капсулах для перорального застосування

N500=2 × 250 мг Nor-UDCA в капсулах для перорального застосування і 4 × 250 мг плацебо в капсулах

Плацебо = 6 × 250 мг в капсулах

20 Розподіл і демографічні дані пацієнтів до початку дослідження, які брали участь у випробуваннях, представлені нижче.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів

Розподіл	Число пацієнтів			
	N1500	N500	Плацебо	Всього
Рандомізовані	68	68	64	200
Які одержували лікування	67	67	64	198
Які завершили випробування	60	64	61	185
Які достроково вибули з випробувань	8	4	3	15
Які брали участь у фазі FU	67	64	63	194

Таблиця 2

Сумарні демографічні дані до початку досліджень

Параметр		N1500 (N=67)	N500 (N=67)	Плацебо (N=64)	Всього (N=198)
Стать	Чоловіки, n (%)	40 (59,7 %)	45 (67,2 %)	38 (59,4 %)	123 (62,1 %)
	Жінки, n (%)	27 (40,3 %)	22 (32,8 %)	26 (40,6 %)	75 (37,9 %)
Вік (років)	Середнє ± СО	48,9±12,8	44,9±11,6	48,8±11,4	47,5±12,1
BMI (кг/м ²)	Середнє ± СО	29,5±4,8	30,6±5,7	30,5±5,3	30,2±5,3

25 Приклад 1

Ультразвукове дослідження печінки

Метод

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили у візит V1 або протягом 4 тижнів перед V1 і через 1 тиждень після V1 і V6. Перш за все досліджували такі показники:

30 Печінка: розмір, ехогенність, загальні показники (нормальні, аномальні - клінічно незначущі, аномальні - клінічно значущі),

Стеатогепатит оцінювали за чотирибальною шкалою, відповідно до наступних ступенів:

Відсутність /мінімальний стеатоз: реєстрували нормальну ехотекстуру за відсутності стеатозу або мінімальні ознаки стеатозу вказували на злегка збільшену ехогенність печінки в ділянці правої нирки, але чітко виявляли ехогенність стінок внутрішньопечінкових судин і діафрагми.

35 Стеатоз легкого ступеня: визначали за помірно-підвищеною ехогенністю печінки порівняно з

правою ниркою з трохи зниженою видимістю стінок внутрішньопечінкових судин і зниженою відбивною здатністю правого купола діафрагми.

5 Стеатоз середнього ступеня: визначали за помірно-підвищеною ехогенністю печінки порівняно з правою ниркою з поганою візуалізацією стінок внутрішньопечінкових судин і зниженою відбивною здатністю правого купола діафрагми.

Стеатоз тяжкого ступеня: визначали за значно підвищеною ехогенністю печінки порівняно з правою ниркою, відсутністю візуалізації стінок внутрішньопечінкових судин і значно зниженою відбивною здатністю правого купола діафрагми.

Печінку оцінювали в найбільш уражених ділянках.

10 Результати

Підсумовані результати представлені нижче в табл. 3. Частка пацієнтів зі стеатозом тяжкого ступеня в групі, що одержувала 1500 мг Nor-UDCA, знижувалася з 20,3 % до 19,9 %. Частка пацієнтів, які отримували 500 мг Nor-UDCA, знижувалась з 27,3 % до 16,7 %. Частка пацієнтів зі стеатозом тяжкого ступеня в групі плацебо практично не змінювалась.

15 Ці результати підтверджують ефективність Nor-UDCA при лікуванні гепатостеатозу, перш за все гепатостеатозу тяжкого ступеня.

Таблиця 3

Ультразвукове дослідження печінки

Параметр	Число (%) пацієнтів											
	N1500				N500				Плацебо			
	V1 (N=67)		V6 (N=67)		V1 (N=67)		V6 (N=67)		V1 (N=64)		V6 (N=63)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ступінь стеатогепатозу												
Відсутність/мінімальний стеатоз (S0)	0	0,0	0	0,0	4	6,1	2	3,0	1	1,6	1	1,6
Стеатоз легкого ступеня (S1)	17	26,6	17	26,6	14	21,2	19	28,8	16	25,0	18	29,5
Стеатоз середнього ступеня (S2)	34	53,1	40	62,5	30	45,5	34	51,5	35	54,7	31	50,8
Стеатоз важкого ступеня (S3)	13	20,3	7	10,9	18	27,3	11	16,7	12	18,8	11	18,0
Дані відсутні	3		3		1		1		0		2	

Приклад 2

20 Жорсткість печінки за даними фібросканування або методу ARFI в ході випробувань

Методи

А) За наявності обладнання, фібросканування проводили у візит V1 або протягом 4 тижнів до V1 або через 1 тиждень після візитів V1 і V6. Для вимірювання на цьому приладі пацієнти повинні бути натщесерце.

25 Вимірювання жорсткості печінки/транз'єнтна еластографія

Фіброскан є неінвазивним приладом (Echosens, Франція) для виявлення стеатогепатиту за допомогою методів транз'єнтної еластографії із застосуванням контрольованого вібраційного тиску. Прилад включає вібратор, з'єднаний з ультразвуковою системою. Сигнал, який реєструється на цьому приладі, дозволяє розраховувати жорсткість сканованої тканини і тим самим оцінити ступінь захворювання. Результати оцінки еластичності печінки слід виражати в одиницях твердості (кПа) і показника ефективності (success rate) (%).

30 Під час вимірювання випромінюється надшвидкий імпульсний луна-сигнал (частота повторення імпульсів 6 кГц) під час поширення контрольованої зсувної хвилі. Тривалість збору даних становила всього 80 мс, і напруги, індуковані в печінці при поширенні зсувної хвилі, вимірювали з використанням стандартного підходу автокореляції між послідовними ультразвуковими лініями. Значення жорсткості одержували в кПа.

35 Жорсткість печінки вимірювали з використанням двох датчиків (М-датчик і XL-датчик) і результати реєстрували з використанням наступних меж, що відповідають різним ступеням жорсткості печінки:

40 М-датчик:

Ступінь 0/1 (тобто < стадії 2): < 7,0 кПа (межа)

Ступінь ≥ 2 : $\geq 7,0$ кПа

Ступінь ≥ 3 : $\geq 8,8$ кПа

Ступінь = 4: $\geq 10,3$ кПа

XL-датчик:

Ступінь 0/1 (тобто < ступеня 2): < 6,2 кПа (межа)

5 Ступінь ≥ 2 : $\geq 6,2$ кПа

Ступінь ≥ 3 : $\geq 7,2$ кПа

Ступінь = 4: $\geq 7,9$ кПа

10 Б) За наявності обладнання, проводили дослідження за допомогою акустичного радіаційного тиску (ARFI) під час візиту V1 або протягом 4 тижнів до V1 і через 1 тиждень після візитів V1 і V6. Результати вимірювань ARFI реєстрували з використанням наступних меж для різних ступенів жорсткості печінки:

Ступінь 0/1 (тобто < ступінь 2): < 1,34 м/с (межа)

Ступінь ≥ 2 : $\geq 1,34$ м/с

Ступінь ≥ 3 : $\geq 1,55$ м/с

15 Ступінь = 4: $\geq 1,8$ м/с

Результати

20 Як показано в табл. 4, в групі пацієнтів, які одержували 1500 мг Nor-UDCA, частка пацієнтів зі ступенем жорсткості печінки 0 або 1 збільшувалась з 55,6 % до 67,5 %. В групі пацієнтів, які одержують 500 мг Nor-UDCA, і в групі пацієнтів, які одержували плацебо, частка пацієнтів зі ступенем жорсткості печінки 0/1 знижувалась.

Так як висока жорсткість печінки вказує на низький статус печінки, результати свідчать про те, що введення 1500 мг Nor-UDCA на добу покращує функцію печінки.

Таблиця 4

Жорсткість печінки, виміряна в ході випробувань
на приладі Fibroscan або за допомогою методів ARFI

Категорія	Число пацієнтів (%)											
	N1500 (N=67)				N500 (N=67)				Плацебо (N=64)			
	V1		V6-LOCF		V1		V6-LOCF		V1		V6-LOCF	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Жорсткість печінки												
Ступінь 0/1	20	55,6	27	67,5	30	62,5	28	58,3	24	72,7	22	61,1
Ступінь ≥ 2	6	17,6	5	12,5	7	14,6	11	22,9	0	0,0	7	19,4
Ступінь ≥ 3	3	8,3	2	5,0	5	10,4	4	8,3	1	3,0	2	5,6
Ступінь = 4	7	19,4	6	15,0	6	12,5	5	10,4	8	24,2	5	13,9
Данні відсутні	31		27		19		19		31		28	

25 LOCF – аналіз даних з урахуванням відомостей про пацієнтів, що вибули

Приклад 3

Частка печінкового жиру, виміряна за допомогою методів магнітно-резонансної томографії (MRI) і/або магнітно-резонансної спектроскопії (MRS)

Метод

30 За наявності обладнання, дослідження проводили за допомогою методів MRI/MRS під час візиту V1 або протягом 4 тижнів до V1 і через 1 тиждень після візитів V1 і V6. Обидва методи - MRI і MRS - ґрунтуються на магнітному резонансі для розділення сигналу печінки на його водні та жирні компоненти. Резонансні частоти, що відповідають протонам у воді і домінуючим протонам в жирі, відрізняються один від одного і їх можна визначати кількісно безпосередньо при розшифровці спектра.

35 Для розрахунку частки печінкового жиру використовували наступне рівняння і дані візуалізації за хімічним зрушенням (CSI):

$CSI \text{ частка печінкового жиру без корекції} = SI_{\text{у фазі}} - SI_{\text{протилежна фаза}} / 2 \times SI_{\text{у фазі}}$

40 Щоб врахувати відмінності в інтенсивності сигналу, незалежні від вмісту жиру, досліджувану ділянку також поміщали в селезінку на одному і тому ж зображенні в ході проведення вимірювань в печінці. Щоб розрахувати частку жиру в печінці з корекцією інтенсивності сигналу (використовуючи вимірювання в селезінці), наведене вище рівняння перетворювали в такий спосіб:

45 $CSI \text{ частка печінкового жиру з корекцією за селезінкою} = (SI_{\text{у фазі печінки}} / SI_{\text{селезінка}}) - (SI_{\text{протил. фаза печінки}} / SI_{\text{селезінка}}) / 2 \times (SI_{\text{у фазі печінки}} / SI_{\text{селезінка}})$

Якщо розрахунки призводять до одержання негативних середніх значень частки печінкового жиру, ці значення розглядаються як частка печінкового жиру, що дорівнює нулю, так як негативні значення неможливі.

Для визначення вмісту тригліцеридів (в%) в печінці вимірювання за допомогою методу MRS проводили в інтервалі від 1,5 до 3,0 Т (тесла).

Результати

Середня частка печінкового жиру, визначена за допомогою методу MRI, в групі пацієнтів, які одержували 1500 мг Nor-UDCA, знижувалась з 21,3 % до 16,3 %. В групі пацієнтів, які одержують 500 мг Nor-UDCA, і в групі пацієнтів, які одержували плацебо, значного зниження частки печінкового жиру не спостерігалось (див. табл. 5).

Таблиця 5

Частка печінкового жиру, виміряна за допомогою методів MRI і/або MRS

Візит	N1500 (N=67)		N500 (N=67)		Плацебо (N=64)	
	N	Середнє $\pm$ CO	N	Середнє $\pm$ CO	N	Середнє $\pm$ CO
V1	8	21,3 $\pm$ 15,4	7	14,6 $\pm$ 14,5	5	17,0 $\pm$ 12,3
V6-LOCF	8	16,3 $\pm$ 14,4	8	15,5 $\pm$ 13,5	5	16,0 $\pm$ 13,7

Приклад 4

Рівні ферментів в печінці

Методи

Ефект Nor-UDCA на вміст ферментів в печінці оцінювали за динамікою рівнів ALT, AST, GGT, AP і сироваткового білірубину. Крім того, досліджували ефекти лікування з урахуванням попередньо визначених критеріїв результату захворювання, встановлених за верхніми межами норми ULN) для ферментів ALT, AST і GGT.

Рівні ALT, AST, GGT, AP і сироваткового білірубину визначали за допомогою стандартних методів лабораторних аналізів.

Результати

Ефекти лікування препаратами Nor-UDCA можна спостерігати із впровадженням параметрів вмісту ферментів ALT, AST і GGT в печінці. Середня абсолютна зміна рівня ALT в період візитів V2-V6-LOFT значно відрізнялась в групах лікування, що вказувало на статистично значуще зниження в групі N1500 (-17,2 О/л), помірне зниження в групі N500 (7,0 О/л) і незначне зниження в групі плацебо (5,3 О/л).

Помірну залежність від дози можна також спостерігати для зміни рівнів AST (N1500: -8,7 О/л, N500: -3,8 О/л, плацебо: -0,9 О/л) і співвідношення ALT/AST (N1500: -0,14, N500: 0,05, плацебо: 0,10).

Щодо динаміки GGT спостерігався чітко виражений і дозозалежний ефект лікування препаратом Nor-UDCA: у пацієнтів в групі N1500 спостерігалось чітке зниження рівнів GGT від 178,8 О/л під час візиту V2 в 111,7 О/л під час візиту V6 LOCF, в той час як рівні GGT лише незначно знижувались в групі N500 (візит V2: 144,7 О/л, V6 LOCF: 137,6 О/л) і практично не змінювались в групі плацебо (V2: 150,0 О/л, V6 LOCF: 152,9 О/л).

Достовірні відмінності динаміки рівнів AP і сироваткового білірубину не спостерігались в групах N1500, N500 і плацебо.

Чітко виражені і дозозалежні ефекти лікування препаратом Nor-UDCA можна спостерігати за критеріями результату захворювання ALT $\leq$ 0,8 ULN для пацієнтів з рівнем ALT > 0,8 до початку дослідження (N1500: 17,5 %, N500: 14,8 %, плацебо: 5,2 %), ALT < ULN для пацієнтів з рівнем ALT > 1,0 до початку дослідження (N1500: 35,7 %, N500: 16,9 %, плацебо: 7,5 %) і рівнем ALT < 1,5 ULN для пацієнтів з рівнем ALT > 1,5 до початку дослідження (N1500: 53,1 %, N500: 37,9 %, плацебо: 24,1 %).

Щодо рівня AST дозозалежні відмінності в групах лікування спостерігались по відношенню до критерію AST від > 0,33 ULN до $\leq$ 0,67 ULN (N1500: 32,7 %, N500: 26,4 %, плацебо: 6,9 %). Щодо критерію AST < ULN (N1500: 54,5 %, N500: 27,3 %, плацебо: 37,9 %) і AST < 1,5 ULN (N1500: 75,0 %, N500: 50,0 %, плацебо: 66,7 %) в групі N1500 спостерігалось збільшення частки пацієнтів, які відповідають критерію, порівняно з групою N500 або плацебо. Більша кількість пацієнтів відчувала покращення в групі Nor-UDCA, ніж в групі плацебо, щодо зниження комбінованого критерію зниження ALT і/або AST $\geq$ 15 % (N1500: 71,6 %, N500: 49,3 %, плацебо: 35,9 %).

Дозозалежний ефект лікування препаратом Nor-UDCA спостерігався за критерієм

результату захворювання за рівнем GGT від $> 0,33$ ULN до $\leq 0,67$ (N1500: 21,6 %, N500: 13,0 %, плацебо: 7,4 %). Щодо рівня GGT $\leq$ ULN, частка пацієнтів в групі N1500 підвищувалася (31,0 %), ніж в групах N500 (12,2 %) і плацебо (14,0 %).

Опис динаміки рівнів ферментів в печінці в ході випробувань FAS (Full Analysis Set, повна вибірка для аналізу), представлено в табл. 5.

Таблиця 5

Рівні ферментів в печінці, визначені в ході випробувань

Фермент в печінці/Візит	N1500 (N=67)		N500 (N=67)		Плацебо (N=64)	
	N	Середнє $\pm$ CO	N	Середнє $\pm$ CO	N	Середнє $\pm$ CO
ALT (О/л)						
V2	63	78,6 $\pm$ 34,2	66	80,3 $\pm$ 33,3	63	77,4 $\pm$ 30,2
V3	65	72,8 $\pm$ 33,1	66	79,4 $\pm$ 40,6	63	80,8 $\pm$ 42,3
V4	64	62,6 $\pm$ 24,7	65	75,2 $\pm$ 34,6	64	75,6 $\pm$ 35,2
V5	60	62,0 $\pm$ 27,9	65	75,6 $\pm$ 36,8	62	78,0 $\pm$ 32,9
V6	60	62,8 $\pm$ 29,1	64	70,8 $\pm$ 31,6	60	82,3 $\pm$ 47,6
V6 (LOCF)	67	61,8 $\pm$ 28,3	67	72,8 $\pm$ 33,2	64	82,3 $\pm$ 46,7
V6 (LOCF) – V2	67	-17,2 $\pm$ 23,3	67	-7,0 $\pm$ 27,4	64	5,3 $\pm$ 41,0
AST (О/л)						
V2	63	49,3 $\pm$ 25,1	66	49,8 $\pm$ 27,4	63	51,6 $\pm$ 23,5
V3	65	43,7 $\pm$ 15,7	66	47,9 $\pm$ 22,4	63	50,2 $\pm$ 21,0
V4	64	42,6 $\pm$ 19,9	65	46,0 $\pm$ 18,8	64	48,6 $\pm$ 18,6
V5	60	40,5 $\pm$ 16,3	65	46,9 $\pm$ 24,4	62	50,1 $\pm$ 21,0
V6	60	41,3 $\pm$ 19,8	64	43,9 $\pm$ 20,4	60	49,3 $\pm$ 24,1
V6 (LOCF)	67	40,8 $\pm$ 19,1	67	45,6 $\pm$ 24,7	64	50,4 $\pm$ 24,8
V6 (LOCF) – V2	67	-8,7 $\pm$ 13,6	67	-3,8 $\pm$ 14,3	64	-0,9 $\pm$ 19,3
ALT/AST						
V2	63	1,68 $\pm$ 0,53	66	1,71 $\pm$ 0,50	63	1,60 $\pm$ 0,56
V3	65	1,66 $\pm$ 0,41	66	1,70 $\pm$ 0,51	63	1,67 $\pm$ 0,64
V4	64	1,53 $\pm$ 0,41	65	1,67 $\pm$ 0,48	64	1,60 $\pm$ 0,54
V5	60	1,54 $\pm$ 0,34	65	1,66 $\pm$ 0,47	62	1,65 $\pm$ 0,56
V6	60	1,55 $\pm$ 0,34	64	1,66 $\pm$ 0,45	60	1,72 $\pm$ 0,57
V6 (LOCF)	67	1,54 $\pm$ 0,34	67	1,67 $\pm$ 0,48	64	1,70 $\pm$ 0,57
V6 (LOCF) – V2	67	-0,14 $\pm$ 0,42	67	-0,05 $\pm$ 0,37	64	0,10 $\pm$ 0,40
GGT (О/л)						
V2	64	178,8 $\pm$ 205,6	66	144,7 $\pm$ 160,0	63	150,0 $\pm$ 140,8
V3	66	170,1 $\pm$ 217,9	66	151,9 $\pm$ 166,4	63	146,6 $\pm$ 141,1
V4	64	128,5 $\pm$ 126,1	65	138,9 $\pm$ 141,6	64	135,7 $\pm$ 130,4
V5	60	111,5 $\pm$ 112,7	65	133,6 $\pm$ 124,2	62	143,9 $\pm$ 155,2
V6	60	109,6 $\pm$ 115,8	64	139,2 $\pm$ 147,6	61	154,2 $\pm$ 169,9
V6 (LOCF)	67	111,7 $\pm$ 116,3	67	137,6 $\pm$ 144,8	64	152,9 $\pm$ 166,2
AP (О/л)						
V2	64	92,0 $\pm$ 36,6	66	83,9 $\pm$ 27,6	63	94,3 $\pm$ 32,1
V3	66	95,4 $\pm$ 40,1	66	88,3 $\pm$ 34,3	63	94,1 $\pm$ 39,7
V4	64	90,9 $\pm$ 32,0	65	86,5 $\pm$ 34,3	64	92,6 $\pm$ 35,8
V5	60	91,1 $\pm$ 33,3	65	86,1 $\pm$ 30,0	62	92,6 $\pm$ 32,7
V6	60	92,9 $\pm$ 31,3	64	87,4 $\pm$ 32,7	61	95,6 $\pm$ 38,5
V6 (LOCF)	67	91,8 $\pm$ 32,1	67	86,9 $\pm$ 32,2	64	94,7 $\pm$ 38,0
Сироватковий білірубін (мг/дл)						
V2	61	0,61 $\pm$ 0,32	65	0,64 $\pm$ 0,40	62	0,57 $\pm$ 0,47
V3	64	0,52 $\pm$ 0,26	64	0,63 $\pm$ 0,38	61	0,57 $\pm$ 0,38
V4	60	0,53 $\pm$ 0,26	64	0,61 $\pm$ 0,38	62	0,56 $\pm$ 0,39
V5	60	0,54 $\pm$ 0,28	65	0,64 $\pm$ 0,41	59	0,54 $\pm$ 0,46
V6	60	0,56 $\pm$ 0,32	60	0,62 $\pm$ 0,36	58	0,59 $\pm$ 0,39
V6 (LOCF)	67	0,57 $\pm$ 0,31	67	0,62 $\pm$ 0,38	64	0,58 $\pm$ 0,38
V6 (LOCF) – V2	66	-0,03 $\pm$ 0,20	67	-0,01 $\pm$ 0,22	64	0,02 $\pm$ 0,24

Приклад 5

Рівні цитокератину 18 в ході лікування

10 В усіх групах лікування середні значення цитокератину 18 (фрагмент M30) у візит V2 знаходились на аналогічному рівні (N1500: 333,7 О/л, N500: 389,4 О/л, плацебо: 357,6 О/л). В

ході випробувань ці значення співзвісно знижувались у всіх групах лікування (N1500: -30,3 О/л, N500: -34,4 О/л, плацебо: -9,3 О/л).

В усіх групах лікування середні значення цитокератину 18 (фрагмент М65) у візит V2 знаходились на аналогічному рівні (N1500: 519,9 О/л, N500: 590,2 О/л, плацебо: 584,2 О/л). В ході випробувань середнє значення в групі N500 знижувалося значною мірою (-106,0 О/л), ніж в групі N1500 (-80,6 О/л) або групі плацебо (-34,6 О/л).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування Nor-UDCA як лікарського засобу при лікуванні гепатостеатозу, де вказане лікування включає введення пацієнту-людині ефективної кількості Nor-UDCA, і де у вказаного пацієнта-людини частка печінкового жиру складає більше 10 %, де доза Nor-UDCA, яку вводять пацієнту, складає від 1000 до 2500 мг/доба, де у пацієнта немає первинного склерозуючого холангіту або у нього не був діагностований первинний склерозуючий холангіт.
2. Застосування за п. 1, де у пацієнта встановлений стеатоз середнього або важкого ступеня.
3. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта спостерігається зниження концентрації аланінтрансамінази (ALT) в сироватці від 0,8-кратного зниження верхньої межі норми (ULN) до 4-кратного зниження ULN.
4. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікування знижує концентрацію ALT в сироватці менше ULN.
5. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікування знижує концентрацію ALT в сироватці в 0,9 разу або менше, порівняно з ULN.
6. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікування знижує концентрацію ALT в сироватці в 0,8 разу або менше, порівняно з ULN.
7. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікування знижує концентрацію аспартаттрансамінази (AST) в сироватці менше ніж в 4 рази, порівняно з верхньою межею норми (ULN).
8. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де частка печінкового жиру у пацієнта становить більше 20 %.
9. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування знижує частку печінкового жиру у пацієнта принаймні на 10 %.
10. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування знижує частку печінкового жиру у пацієнта принаймні на 2 %.
11. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де індекс маси тіла у пацієнта становить більше 25 кг/м².
12. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де у пацієнта встановлений фіброз печінки.
13. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де доза Nor-UDCA, яку вводять пацієнту, складає від приблизно 1000 до приблизно 1500 мг/доба.
14. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де доза Nor-UDCA, яку вводять пацієнту, становить приблизно 1500 мг/доба.
15. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де Nor-UDCA вводять пацієнту один раз на добу.
16. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де Nor-UDCA вводять пацієнту перорально.
17. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане лікування додатково включає введення активного агента, який відрізняється від Nor-UDCA, причому вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, вибирають з групи, що складається з протифіброзних агентів, протизапальних агентів, імуномодуляторів, біопрепаратів, речовин, що знижують холестерин, антагоністів лейкотрієну та їх комбінацій.
18. Застосування за п. 17, де вказаний активний агент, який відрізняється від Nor-UDCA, вибирають з групи, що складається з пірфенідону, фібратів, будесоніду, флутиказону, флунизоліду, циклесоніду, мометазону, беклометазону та їх комбінацій.
19. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказана Nor-UDCA знаходиться в поліморфній формі, яка характеризується піками за даними порошкового рентгеноструктурного аналізу (XRPD) при 11,9, 14,4, 15,3, 15,8 і 16,6±0,2 градуса 2-тета.