



## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.03.30

(21) Номер заявки  
202090728

(22) Дата подачи заявки  
2018.09.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/575* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)

---

(54) ПРИМЕНЕНИЕ НОР-УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОГО ЖИРА

---

(31) 17193777.4

(32) 2017.09.28

(33) EP

(43) 2020.07.16

(86) PCT/EP2018/076461

(87) WO 2019/063790 2019.04.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ДР. ФАЛЬК ФАРМА ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:  
Прёльс Маркус, Грайнвальд Роланд  
(DE), Траунер Михаэль, Фиккерт  
Петер (AT)

(74) Представитель:  
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(56) HALILBASIC EMINA ET AL.: "Nor-Ursodeoxycholic Acid as a Novel Therapeutic Approach for Cholestatic and Metabolic Liver Diseases", DIGESTIVE DISEASES: CLINICAL REVIEWS, S. KARGER AG, CH, vol. 35, no. 3, 1 March 2017 (2017-03-01), pages 288-292, XP009503665, ISSN: 0257-2753, DOI: 10.1159/000454904 [retrieved on 2017-03-01] page 291, column 1, paragraph 3

STEINACHER D. ET AL.: "NorUDCA improves liver injury and metabolic situation in

mouse models of obesity and steatosis", JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 66, no. 1, 20 April 2017 (2017-04-20), XP085011698, ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/S0168-8278(17)30616-5, the whole document

STEINACHER DANIEL ET AL.: "NorUDCA reduces liver injury and improves glucose sensitivity in a mouse model of obesity and steatosis", HEPATOLOGY, vol. 62, no. Suppl. 1, Sp. Iss. SI, October 2015 (2015-10), page 689A, XP002778433, & 66TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVE R-DISEASES (AASLD); SAN FRANCISCO, CA, USA; NOVEMBER 13-17, 2015, the whole document

DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2013, BELONOVSKAYA E.B. ET AL.: "PREVENTIVE ADMINISTRATION OF NEW UDCA DERIVATIVES IN EXPERIMENTAL ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS", XP002778434, Database accession no. PREV201300627951, abstract & EKSPERIMENTAL'NAYA I KLINICHESKAYA FARMAKOLOGIYA, vol. 76, no. 1, 2013, pages 25-29, ISSN: 0869-2092

VLAD RATZIU: "Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: Pro", CLINICS AND RESEARCH IN HEPATOLOGY AND GASTROENTEROLOGY, vol. 15, no. 2, 1 September 2012 (2012-09-01), pages S41-S45, XP055456918, England, page S44

WO-A1-2006119803  
WO-A1-2012072689

(57) В изобретении описано применение Nor-UDCA для лечения гепатостеатоза у пациентов, у которых доля печеночного жира составляет более 10%.

---

### Предпосылки создания изобретения

Гепатостеатоз представляет собой состояние, при котором избыточный жир накапливается в клетках печени в процессе стеатоза (то есть аномальное удерживание липидов в клетке). Гепатостеатоз может развиваться по множеству причин, например, избыточное потребление алкоголя, токсичность лекарственных средств, нарушение обмена веществ или питания.

Гепатостеатоз может перерождаться в прогрессирующее воспаление печени (гепатит), называемый стеатогепатитом. Такое состояние более тяжелой степени можно назвать либо алкогольным стеатогепатитом или неалкогольным стеатогепатитом (NASH). На более тяжелых стадиях у пациентов, страдающих от NASH, может развиваться фиброз печени и в конечном итоге, цирроз печени.

Современные возможности терапевтического лечения гепатостеатоза ограничены. В основном, рекомендуются изменения в рационе питания и изменение образа жизни, включая снижение массы тела и увеличение физической активности. Для поддерживающей терапии отсутствуют безопасные и эффективные лекарственные средства, способные предотвратить прогрессирование заболевания до NASH. Различные лекарственные препараты были или находятся в стадии изучения. Положительный эффект наблюдался для пиоглиитаона, который свидетельствовал об улучшении стеатоза.

Широко используемым лекарственным средством для лечения заболеваний печени является урсодезоксихолевая кислота (UDCA), существующая в природе желчная кислота, которая находится в небольших количествах в желчи и в крови человека. Одной из наиболее важных областей показаний к применению UDCA является растворение камней в желчном пузыре и лечение первичного билиарного цирроза (PBC). UDCA обладает цитопротекторным, мембраностабилизирующим и антиапоптотическим эффектами.

Производное 24-нор-урсодезоксихолевой кислоты (Nor-UDCA) представляет собой аналог UDCA с модифицированными физико-химическими свойствами. Хотя оба вещества являются структурно родственными, при введении млекопитающим Nor-UDCA и UDCA проявляют различные характеристики. В отличие от UDCA, Nor-UDCA является малоэффективным субстратом ацил-коэнзим А синтазы и подвергается только минимальному N-ациламидированию таурином или глицином. Эксперименты *in vivo* показали, что Nor-UDCA проявляет эффективность на моделях животных с холестатическим заболеванием печени (WO 2006/119803 A1). Кроме того, в заявке на выдачу патента WO 2006/119803 A1 описана противовоспалительная активность Nor-UDCA и, следовательно, заявлено применение Nor-UDCA для лечения различных форм гепатита, включая алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит и вирусный гепатит.

В статье Halibasic и др., *Dig Dis* 35:288-292 (2017) обсуждается современный прогресс применения Nor-UDCA как нового терапевтического подхода при холестатических и метаболических заболеваниях печени, при этом особое внимание направлено на первичный склерозирующий холангит (PSC).

В статье Steinacher и др., *Journal of Hepatology* т. 66; S95-S332 (2017), Abstract THU-385, сообщается о том, что Nor-UDCA улучшает повреждения печени и состояние метаболизма на мышинных моделях ожирения и стеатоза. В этой статье описано значительное снижение уровня аланинтрансаминазы (ALT). Однако на использованной мышинной модели было установлено, что у животных обычно наблюдаются очень высокие уровни ALT. Следовательно кажется маловероятным, что уровни ALT были действительно снижены приблизительно до величины верхнего предела нормы (ULN) или менее.

В статье Steinacher и др., *Hepatology* т. 62, № 1 (Suppl.) с. 689A (2015), Abstract 977, сообщается, что Nor-UDCA снижает повреждение печени и улучшает чувствительность к глюкозе на мышинной модели ожирения и стеатоза. На использованной мышинной модели было установлено, что у животных обычно наблюдаются очень высокие уровни ALT. В этой статье описано значительное снижение уровня ALT. Однако на использованной мышинной модели было установлено, что у животных обычно наблюдаются очень высокие уровни ALT. Следовательно кажется маловероятным, что уровни ALT были действительно снижены приблизительно до величины верхнего предела нормы (ULN) или менее.

В статье Belonovskaya и др., *Экспериментальная и Клиническая Фармакология* т. 76, № 1: 25-29 (2013) сообщается об исследовании профилактического введения новых производных UDCA на экспериментальной модели алкогольного стеатогепатита. Было установлено, что Nor-UDCA проявляет наибольшую эффективность, предотвращая накопление триглицеридов в печени по сравнению с UDCA. Эта статья не касается лечения стеатоза, а относится к профилактическому действию производных UDCA на развитие экспериментального алкогольного стеатогепатита.

В статье Ratziu, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* т.15, № 2, с. 41-45 (2012), обсуждается лечение NASH препаратами UDCA. Далее авторы указывают на то, что новые производные UDCA продемонстрировали многообещающую активность в доклинических моделях, и что целесообразно провести их клинические испытания.

В настоящее время существует необходимость в разработке терапевтических способов лечения гепатостеатоза, который еще не перешел в стеатогепатит.

### Краткое изложение сущности изобретения

Авторами настоящего изобретения неожиданно было установлено, что введение Nor-UDCA может значительно снизить печеночный жир. Следовательно, Nor-UDCA является пригодной для снижения до-

ля печеночного жира у пациентов, страдающих от гепатостеатоза. Прежде всего, этот эффект также наблюдается у пациентов, у которых еще отсутствуют симптомы воспаления или гепатита. Кроме того, было установлено, что наибольшая эффективность лечения наблюдается при введении Nor-UDCA в дозе более 500 мг/сут. Еще одно открытие заключается в том, что даже у пациентов со стеатозом легкой степени и уровнем аланинтрансаминазы (ALT), который ниже верхнего предела нормы, наблюдается благоприятное действие профилактического лечения. Кроме того, авторами настоящего изобретения было установлено, что Nor-UDCA способна снижать уровни фрагментов цитокератина 18 в сыворотке, которые известны как маркеры апоптоза или некроза. Таким образом предмет настоящего изобретения определен в следующих пп.1-65.

1. Nor-UDCA для применения при лечении гепатостеатоза, где указанное лечение включает введение пациенту-человеку эффективного количества Nor-UDCA и где доля печеночного жира составляет более 10%.

2. Nor-UDCA для применения при лечении гепатостеатоза, где указанное лечение включает введение пациенту-человеку эффективного количества Nor-UDCA.

3. Nor-UDCA для применения по п.1 или 2, где у пациента установлен гепатостеатоз средней степени.

4. Nor-UDCA для применения по п.1 или 2, где у пациента установлен гепатостеатоз тяжелой степени.

5. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где у пациента концентрация аланинтрансаминазы (ALT) в сыворотке снижен менее чем в 4 раза по сравнению с верхним пределом нормы (ULN), например, наблюдается от 0,8-кратного снижения ULN до 4-кратного снижения по сравнению с ULN.

6. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где у пациента концентрация ALT в сыворотке снижена менее чем в 3 раза по сравнению с ULN, например, наблюдается от 0,8-кратного снижения ULN до 3-кратного снижения по сравнению с ULN.

7. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где у пациента концентрация ALT в сыворотке снижена менее чем в 2 раза по сравнению с ULN, например, наблюдается от 0,8-кратного снижения ULN до 2-кратного снижения по сравнению с ULN.

8. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где у пациента концентрация ALT в сыворотке равна или менее по сравнению с ULN, например, наблюдается от 0,8-кратного снижения ULN до 1-кратного снижения по сравнению с ULN.

9. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где у пациента концентрация аспартаттрансаминазы (AST) в сыворотке снижена менее чем в 4 раза по сравнению с ULN.

10. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где у пациента концентрация AST в сыворотке снижена менее чем в 3 раза по сравнению с ULN.

11. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где у пациента концентрация AST в сыворотке снижена менее чем в 2 раза по сравнению с ULN.

12. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где у пациента концентрация AST в сыворотке равна или менее по сравнению с ULN.

13. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где доля печеночного жира пациента составляет по меньшей мере 12%, например, от 12 до 50%.

14. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где доля печеночного жира пациента составляет по меньшей мере 15%, например, от 15 до 40%.

15. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где доля печеночного жира пациента составляет по меньшей мере 20%, например, от 20 до 30%.

16. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где долю печеночного жира определяют с помощью магнитно-резонансной томографии или магнитно-резонансной спектроскопии (MRS).

17. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное лечение снижает долю печеночного жира пациента по меньшей мере на 1%.

18. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное лечение снижает долю печеночного жира пациента по меньшей мере на 2%.

19. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное лечение снижает долю печеночного жира пациента по меньшей мере на 3%.

20. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное лечение снижает долю печеночного жира пациента по меньшей мере на 4%.

21. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное лечение снижает долю печеночного жира пациента по меньшей мере на 5%.

22. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное снижение доли печеночного жира пациента происходит в течение 12 недель.

23. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где долю печеночного жира определяют с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI).

24. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела пациента составляет более 25 кг/м<sup>2</sup>.
25. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела пациента составляет более 26 кг/м<sup>2</sup>.
26. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела пациента составляет более 27 кг/м<sup>2</sup>.
27. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела пациента составляет более 28 кг/м<sup>2</sup>.
28. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела пациента составляет более 29 кг/м<sup>2</sup>.
29. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела пациента составляет более 30 кг/м<sup>2</sup>.
30. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где у пациента установлен фиброз печени.
31. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где в печени пациента не наблюдаются признаки воспаления и/или где у пациента не установлен гепатит.
32. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где доза Nor-UDCA, которую вводят пациенту, составляет от 750 до 2500 мг/сут.
33. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где доза Nor-UDCA, которую вводят пациенту, составляет от 1000 до 2000 мг/сут, предпочтительно от 1250 до 1750 мг/сут, наиболее предпочтительно приблизительно 1500 мг/сут.
34. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где Nor-UDCA вводят пациенту один раз в сутки.
35. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанное лечение включает введение активного агента, отличающегося от Nor-UDCA, причем указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA выбирают из группы, состоящей из противофиброзных агентов, противовоспалительных агентов, иммуномодуляторов, биопрепаратов, снижающих холестерин веществ, антагонистов лейкотриена, агонистов PPAR $\alpha/\delta$ , ингибиторов CCR2/5, ингибиторов ASBT и их комбинаций.
36. Nor-UDCA для применения по п.35, где указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA, представляет собой противофиброзный агент, выбранный из группы, состоящей из пирфенидона, фибратов, агонистов FXR и их комбинаций.
37. Nor-UDCA для применения по п.35, где указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA, представляет собой противовоспалительный агент, выбранный из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID), кортикостероидов и их комбинаций.
38. Nor-UDCA для применения по п.37, где указанное NSAID выбирают из группы, состоящей из ацетилсалициловой кислоты, целекоксиба, дексдетопрофена, диклофенака, дифлунизала, этодолака, эторикоксиба, фенопрофена, фирококсиба, флурбипрофена, ибупрофена, индометацина, кетопрофена, кеторолака, ликофелона, лорноксикама, локсопрофена, лумиракоксиба, меклофенамовой кислоты, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, нимесулида, оксапорозина, парекоксиба, пироксикама, рофекоксиба, салсалата, сулиндака, теноксикама, толфенамовой кислоты, валдекоксиба и их комбинаций.
39. Nor-UDCA для применения по п.37, где указанный кортикостероид выбирают из группы, состоящей из будесонида, флутиказона, флунизолида, циклесонида, мометазона, беклометазона и их комбинаций.
40. Nor-UDCA для применения по п.35, где указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA, представляет собой иммуномодулятор, выбранный из группы, состоящей из азатиоприна, б-меркаптопурина, циклоспорина А, такролимуса, метотрексата и их комбинаций.
41. Nor-UDCA для применения по п.35, где указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA, представляет собой снижающее холестерин вещество, выбранное из группы, состоящей из статинов, ингибиторов абсорбции холестерина (например, эзетимиб), секвестрантов, ниацина и их комбинаций.
42. Nor-UDCA для применения по п.41, где указанный статин выбирают из группы, состоящей из аторвастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина, правастатина, розувастатина, симвастатина и их комбинаций.
43. Nor-UDCA для применения по п.35, где указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA, представляет собой биопрепарат, выбранный из группы, состоящей из антагонистов TNF-alpha, антагонистов молекулы (клеточной) адгезии (например, ведолизумаб, этролизумаб), ингибиторов JAK (например, тофацитиниб) и их комбинаций.
44. Nor-UDCA для применения по п.35, где указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA, представляет собой антагонист TNF-alpha, выбранный из группы, состоящей из адалимумаба, инфликсимаба, голимумаба, этанерцепта, цертолизумаба и их комбинаций.
45. Nor-UDCA для применения по п.35, где указанный активный агент, отличающийся от Nor-

UDCA, представляет собой антагонист лейкотриена, выбранный из группы, состоящей из монтелукаста, зафирлукаста, меклофената, zileутона и их комбинаций.

46. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанную Nor-UDCA вводят указанному пациенту-человеку перорально.

47. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент-человек, кроме того, страдает от сахарного диабета типа 2.

48. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент-человек, кроме того, страдает от гипертензии.

49. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент-человек, кроме того, страдает от гиперхолестеринемии.

50. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент-человек, кроме того, страдает от гиперлипидемии.

51. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент-человек, кроме того, страдает от дислипидемии.

52. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент-человек, кроме того, страдает от спленомегалии.

53. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент-человек, кроме того, страдает от ожирения.

54. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанная Nor-UDCA представляет собой химически чистую полиморфную форму, где количество химических примесей составляет менее 0,5 мас.%, и размер по меньшей мере 60% полиморфных частиц составляет < 10 мкм.

55. Nor-UDCA для применения по п.54, где количество химических примесей в полиморфной форме составляет менее 0,1 мас.%, предпочтительно менее 0,05 мас.%.  
56. Nor-UDCA для применения по п.54 или 55, где указанная полиморфная форма является термодинамически стабильной.

57. Nor-UDCA для применения по любому из пп.54-56, где указанная Nor-UDCA представлена в безводной форме.

58. Nor-UDCA для применения по любому из пп.54-56, где указанная полиморфная форма характеризуется пиками по данным порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) при 11,9, 14,4, 15,3, 15,8 и  $16,6 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

59. Nor-UDCA для применения по любому из пп.54-58, где указанная полиморфная форма характеризуется дифракционной кривой XRPD, показанной на фиг. 5 в заявке WO 2012/072689 A1.

60. Nor-UDCA для применения по любому из пп.54-59, где указанная полиморфная форма не содержит аморфную форму Nor-UDCA в детектируемом количестве.

61. Nor-UDCA для применения по любому из пп.54-60, где указанная полиморфная форма характеризуется средневзвешенным по объему диаметром частиц D50 менее 10 мкм.

62. Nor-UDCA для применения по любому из пп.54-61, где указанная полиморфная форма характеризуется средневзвешенным по объему диаметром частиц D95 менее 30 мкм.

63. Nor-UDCA для применения по любому из предыдущих пунктов, где указанный пациент-человек представляет собой взрослого человека, предпочтительно взрослого человека возрастом от 18 до 75 лет.

64. Применение Nor-UDCA, как определено в любом из пп.54-62, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения стеатоза, как определено в любом из пп.1-53 или 63.

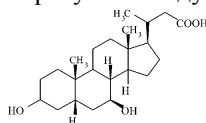
65. Nor-UDCA для применения при снижении печеночного жира, где указанное применение необязательно включает лечение, как определено в любом из предыдущих пунктов.

#### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предлагается применение Nor-UDCA для лечения гепатостеатоза у пациента, у которого доля печеночного жира составляет более 10%. Лечение включает введение пациенту-человеку эффективного количества Nor-UDCA, и необязательно по меньшей мере одного другого активного агента.

Nor-UDCA.

Использованный в данном контексте термин Nor-UDCA относится к соединению 24-норурсодезоксихолевой кислоты, которое характеризуется следующей структурной формулой:



Nor-UDCA можно использовать согласно настоящему изобретению и его получение особо не ограничено. Предпочтительно, Nor-UDCA представлена в форме кристалла, полученного, как описано в заявке WO 2012/072689 A1. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения используют чистую полиморфную форму или ее фармацевтически приемлемую соль. Полиморфная форма предпочтительно является термодинамически стабильной. Полиморфная форма Nor-UDCA или ее фармацевтически приемлемая соль обычно представлена в ее безводной форме. То есть полиморфные кри-

сталлы в основном не содержат воду. Количество воды в кристаллах в основном составляет менее 1%, предпочтительно менее 0,5%, более предпочтительно менее 0,1% в расчете на общую массу кристалла. Полиморфная форма обычно характеризуется пиками по данным XRPD при 11,9, 14,4, 15,3, 15,8 и 16,6 ± 0,2 градусов 2-тета. Предпочтительно полиморфная форма характеризуется дифракционной кривой XRPD, показанной на фиг. 5 для "формы А" в заявке WO 2012/072689 А1. Раскрытие WO 2012/072689 А1 однозначно упомянуто в данном контексте и его описание в полном объеме включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Полиморфная Nor-UDCA предпочтительно является одно-полиморфной, то есть в основном состоит из одной полиморфной формы и/или она характеризуется полиморфной чистотой. Количество аморфной Nor-UDCA обычно является ничтожно малым. Предпочтительно аморфная Nor-UDCA в полиморфной форме по настоящему изобретению не детектируется, например, по данным XRPD. Более предпочтительно полиморфная форма в основном не содержит аморфную форму Nor-UDCA. Наиболее предпочтительно полиморфная форма по настоящему изобретению не содержит какую-либо аморфную форму Nor-UDCA. Количество полиморфной формы А в составе полиморфной формы по настоящему изобретению предпочтительно составляет по меньшей мере 99%, более предпочтительно по меньшей мере 99,5%, более предпочтительно по меньшей мере 99,9%, наиболее предпочтительно в основном 100% в расчете на общую массу Nor-UDCA.

Распределение частиц по размерам полиморфной формы предпочтительно характеризуется следующим образом: по меньшей мере 60% кристаллов характеризуются размером частиц менее 10 мкм. D50 полиморфной формы предпочтительно составляет менее 10 мкм. Например, D50 может находиться в интервале от 0,5 до 10 мкм, более предпочтительно от 1 до 9 мкм, более предпочтительно от 2 до 8 мкм, наиболее предпочтительно от 3 до 7 мкм. D90 полиморфной формы предпочтительно составляет менее 30 мкм. Например, D90 может находиться в интервале от 2 до 30 мкм, более предпочтительно от 5 до 25 мкм, более предпочтительно от 8 до 20 мкм, наиболее предпочтительно от 10 до 18 мкм. D95 полиморфной формы предпочтительно составляет менее 30 мкм. Например, D95 может находиться в интервале от 3 до 30 мкм, более предпочтительно от 6 до 28 мкм, более предпочтительно от 9 до 25 мкм, наиболее предпочтительно от 10 до 20 мкм.

D50, D90 и D95 составляют медиану или 50-й процентиль, 90-й процентиль и 95-й процентиль распределения частиц по размерам соответственно, измеренные по объему. То есть D50 (D90, D95) представляет собой такую величину распределения, что 50% (90%, 95%) частиц характеризуются объемом этой величины или менее.

Распределение размера частиц можно определить согласно Европейской фармакопее (Ph. Eur.), издание 6.6, раздел 2.9.31, предпочтительно с использованием прибора Mastersizer 2000 фирмы Malvern. Оценку результатов обычно проводили с использованием модели Фраунгофера.

Пациенты с диагнозом гепатостеатоза.

У пациента-человека, который нуждается в лечении, установлен диагноз гепатостеатоза. Гепатостеатоз определяется присутствием внутриклеточного жира по меньшей мере в 5% гепатоцитов. Более конкретно, гепатостеатоз можно определить гистологическим методом, как состояние, когда по меньшей мере 5% гепатоцитов в срезах ткани, окрашенном гематоксилином и эозином, содержат макровезикулярный стеатоз. Стеатоз можно оценивать по степени от 0 до 3 в зависимости от его тяжести: степень 0 (нормальная) = <5%, степень 1 (минимальная) = 5-33%, степень 2 (средняя) = 34-66% и степень 3 (тяжелая) = по меньшей мере 67% гепатоцитов, характеризующихся макроскопическим стеатозом (Kleiner и др., *Hepatology*, 41, 1313-1321 (2005)). Стеатоз печени можно диагностировать следующими методами: гистологическое исследование биопсийного материала печени, ультразвуковое исследование, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография.

Доля печеночного жира у пациента, который нуждается в лечении, согласно этому варианту осуществления изобретения, составляет более 10%. Долю печеночного жира можно определять методами MRI или MRS, как описано в данном контексте ниже в примере 3. Предпочтительно долю печеночного жира определяют методом MRI. Метод MRI также описан в статье Dixon, W.T., *Radiology*, 153, 189-194 (1984). В конкретном варианте доля печеночного жира представляет собой жировую долю, определяемую методом XRPD по плотности протонов (PDFF). Этот метод обеспечивает количественное, стандартизированное и объективное MRI-измерение печеночного жира на основе присущих свойств ткани (см. Hineset и др., "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), и Meisamy и др., "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 другом варианте осуществления настоящего изобретения доля печеночного жира у пациента составляет более 12% или более 15%, или более 20%. Например, доля печеночного жира может составлять по меньшей мере 16%, или по меньшей мере 17%, или по меньшей мере 18%, или по меньшей мере 19%, или по меньшей мере 20%, или по меньшей мере 21%, или по меньшей мере 22%, или по меньшей мере 23%, или по меньшей мере 24%, или по меньшей мере 25%.

В еще одном варианте содержание триглицеридов в печени у пациента, который нуждается в лече-

нии, определенное методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии ( $^1\text{H-MRS}$ ), составляет по меньшей мере 6%, или по меньшей мере 8%, или по меньшей мере 10%, или по меньшей мере 12%, или по меньшей мере 15%, или по меньшей мере 20%. Этот метод обеспечивает точное и воспроизводимое измерение содержания печеночного жира (см., например, *Bohte и др., Eur. Radiol.*, 21, 87-97 (2011)).

Предпочтительно заболеванием, подлежащим лечению, является неалкогольный гепатостеатоз, который определяется как гепатостеатоз печени, не вызванный избыточным потреблением алкоголя ( $> 30$  г/сут у мужчин и  $> 20$  г/сут у женщин), гепатитом В или С, аутоиммунным гепатитом, перенасыщением железом, лекарственными средствами или токсинами.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент-человек, нуждающийся в лечении, согласно настоящему изобретению, не страдает от алкогольного стеатогепатита или неалкогольного стеатогепатита или у него не был установлен диагноз алкогольный стеатогепатит или неалкогольный стеатогепатит. Отсутствие воспаления в печени можно определить при гистологическом исследовании биопсийного материала печени или неинвазивными методами, например, транзитной эластографией.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения пациент-человек, нуждающийся в лечении, не страдает от артериосклероза или у него не был установлен диагноз артериосклероза.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент-человек, нуждающийся в лечении, согласно настоящему изобретению, не страдает от состояния или у него не был установлен диагноз состояния, выбранного из группы, состоящей из первичного склерозирующего холангита (PSC), первичного билиарного цирроза (PBS), прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, более конкретно, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза типа 1, 2 и 3, муковисцидоза, лекарственного холестаза, хронического вирусного гепатита (В, С, D), алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита, аутоиммунного гепатита, гемохроматоза, болезни Вильсона и дефицита альфа-1-антитрипсина. Диагноз этих состояний хорошо известен специалистам в данной области техники.

Уровень ALT в сыворотке пациента обычно снижен менее чем в 4 раза по сравнению с верхним пределом нормы (ULT). Предпочтительно уровень ALT в сыворотке снижен менее чем в 3 раза или менее, менее чем в 2 раза или равен или менее по сравнению с ULT. Величина ULT для ALT составляет 50 Е/л для взрослых мужчин и 35 Е/л для взрослых женщин. Предпочтительно в ходе лечения уровень ALT в сыворотке снижается по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 15%, или по меньшей мере на 20%. Кроме того предпочтительно, чтобы в ходе лечения уровень ALT снижался до величины менее ULT. В еще одном предпочтительном варианте наблюдается снижение уровня ALT в сыворотке до  $\leq 0,8$ -кратного снижения по сравнению с ULT. В еще одном варианте у пациента, нуждающегося в лечении, наблюдается  $> 1,5$ -кратное увеличение уровня ALT в сыворотке по сравнению с ULT, и в результате лечения наблюдается менее, чем  $1,5$ -кратное снижение уровня ALT в сыворотке по сравнению с ULT. В другом варианте у пациента, нуждающегося в лечении, уровень ALT в сыворотке выше ULN, и в результате лечения наблюдается снижение уровня ALT в сыворотке до величины менее ULN. В еще одном варианте у пациента, нуждающегося в лечении, наблюдается  $> 0,8$ -кратное увеличение уровня ALT в сыворотке по сравнению с ULN, и в результате лечения наблюдается менее, чем  $0,8$ -кратное снижение уровня ALT в сыворотке по сравнению с ULT.

Использованный в данном контексте термин "взрослый" относится к индивидууму-человеку возраста по меньшей мере 18 лет. Если в данном контексте упоминается определенный эффект, наблюдаемый или достигаемый в ходе лечения, или термин "в ходе лечения", то он относится к периоду лечения в течение 12 недель, если не указано иное.

Уровень AST в сыворотке пациента обычно снижен менее чем в 4 раза по сравнению с верхним пределом нормы (ULT). Предпочтительно уровень AST в сыворотке снижен менее чем в 3 раза или менее, менее чем в 2 раза или равен или менее ULT. Величина ULT для AST составляет 50 Е/л для взрослых мужчин и 35 Е/л для взрослых женщин. Предпочтительно также, чтобы в ходе лечения уровень AST снижался до величины менее ULT. Предпочтительно также, чтобы в ходе лечения уровень AST в сыворотке снижался по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 15%.

В одном варианте уровень гамма-глутамилтранспептидазы (GGT) в сыворотке пациента обычно увеличен по сравнению с ULT. Величина ULT для GGT составляет 71 Е/л для взрослых мужчин и 42 Е/л для взрослых женщин. Предпочтительно также, чтобы в ходе лечения уровень GGT в сыворотке снижался по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 15%, или по меньшей мере на 20%, или даже по меньшей мере на 25%. В конкретном варианте в результате лечения в ходе лечения уровень GGT снижается до величины менее ULT.

Уровень щелочной фосфатазы (AP) в сыворотке пациента обычно снижен по сравнению с ULT. Величина ULT для AP составляет 129 Е/л для взрослых мужчин и 104 Е/л для взрослых женщин. Предпочтительно уровень AP в сыворотке не повышается в ходе лечения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения пациент страдает от стеатоза тяжелой степени. В другом варианте пациент страдает от стеатоза умеренной степени. В еще одном варианте пациент страдает от стеатоза минимальной степени. Степени гепатостеатоза (минимальная, средняя или тяжелая) определены выше в данном контексте и их можно оценивать при гистологическом исследовании биопсийного материала печени.

В ходе лечения по настоящему изобретению долю печеночного жира можно снизить до менее 25%, или менее 20%, или менее 18%, или менее 16%, или менее 14%, или менее 12%, или менее 10%, или менее 8%, или менее 6%. В другом варианте в результате лечения доля печеночного жира снижается по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15% по сравнению с величиной в начале лечения. В еще одном варианте в результате лечения доля печеночного жира снижается по меньшей мере на 1%, или по меньшей мере на 2%, или по меньшей мере на 3%, или по меньшей мере на 4% или по меньшей мере на 5% по сравнению с величиной в начале лечения. В качестве примера, снижение доли печеночного жира от 20 до 18% представляет собой "снижение до 18%", "снижение на 10%" или "снижение на 2%", чтобы лишь проиллюстрировать разницу между снижением доли печеночного жира до определенного процента, снижением в % и снижением в процентном выражении.

В другом варианте у пациента, нуждающегося в лечении, уровень цитокератина 18 (M65) в сыворотке составляет менее 750 Е/мл, или менее 600 Е/мл, или менее 500 Е/мл, или менее 400 Е/мл, или менее 300 Е/мл, или менее 250 Е/мл. Уровень фрагмента M65 цитокератина 18 можно определять известными методами, например, методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

В еще одном варианте у пациента, нуждающегося в лечении, уровень цитокератина 18 (M30) в сыворотке составляет менее 500 Е/мл, или менее 400 Е/мл, или менее 300 Е/мл, или менее 200 Е/мл, или менее 150 Е/мл. Уровень фрагмента M30 цитокератина 18 можно определять известными методами, например, методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Сообщалось, что у пациентов, страдающих от NASH, повышаются уровни растворимых форм цитокератина 18. Прежде всего, отщепленный фрагмент M30 был признан маркером апоптоза, а фрагмент M65 - маркером некроза. Авторами изобретения было установлено, что Nog-UDCA способна снижать уровни фрагмента M30 и фрагмента M65 в сыворотке.

В ходе лечения по изобретению уровень цитокератина 18 (M65) в сыворотке можно снизить по меньшей мере на 3%, или по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 7%, или по меньшей мере на 10%, по сравнению с величиной в начале лечения.

В ходе лечения по изобретению уровень цитокератина 18 (M30) в сыворотке можно снизить по меньшей мере на 3%, или по меньшей мере на 5%, или по меньшей мере на 7%, или по меньшей мере на 10%, по сравнению с величиной в начале лечения.

Пациент, нуждающийся в лечении, предпочтительно представляет собой взрослого человека, более предпочтительно пациента-человека в возрасте от 18 до 75 лет.

Масса тела пациента, нуждающегося в лечении, обычно составляет от 40 кг до 200 кг, предпочтительно от 50 кг до 150 кг, более предпочтительно от 60 кг до 120 кг.

ВМІ пациента, нуждающегося в лечении, обычно составляет более 25 кг/см<sup>2</sup>. В других вариантах ВМІ пациента может составлять по меньшей мере 26, или по меньшей мере 27, или по меньшей мере 28, или по меньшей мере 29, или по меньшей мере 30 кг/см<sup>2</sup>. ВМІ определяют при делении массы тела на рост тела в квадрате, и всегда выражают в единицах кг/см<sup>2</sup>, то есть массу выражают в килограммах, а рост - в метрах.

В одном варианте у пациента выявлена жесткость печени степени 2 или выше, определенная по величине акустического радиационного давления (ARFI). Эта величина соответствует скорости сдвиговой волны более 1,34 м/с. Степени жесткости печени, измеренные по величине ARFI, определяли, как описано ниже в примере 2. В другом варианте у пациента выявлена жесткость печени степени 3 или выше, определенная по величине ARFI. В еще одном варианте у пациента выявлена жесткость печени степени 4. В другом варианте в ходе лечения жесткость печени, определенная по величине ARFI, снижается на одну степень (например, со степени 2 до степени 0/1, или со степени 3 до степени 2, или со степени 4 до степени 3). Предпочтительно жесткость печени, определенная по величине ARFI, в ходе лечения снижается до степени 0/1. В конкретном варианте у пациента до лечения была выявлена степень 2, а при завершении лечения - степень 0/1.

Метод ARFI представляет собой ультразвуковой метод, с помощью которого определяют локальные механические свойства ткани, например, печени. Кратковременные акустические импульсы последовательно генерируются вблизи обозначенного исследуемого участка. Соответствующее локализованное механическое возбуждение ткани приводит к смещению ткани и формированию сдвиговой волны от участка возбуждения. Рассчитывают скорость распространения волны, выраженную в метрах в секунду, что позволяет оценивать вязкоэластичные свойства ткани печени. Чем эластичнее ткань, тем больше степень ее смещения. Это позволяет провести количественную оценку, поскольку скорость распространения сдвиговой волны пропорциональна квадратному корню эластичности ткани; следовательно, чем жестче печень, тем выше зарегистрированная скорость сдвиговой волны, высокая жесткость свидетельствует о плохом состоянии ткани печени.

#### **Фармацевтические композиции и лечение**

Nog-UDCA обычно вводят в форме фармацевтической композиции, которая может включать один или более пригодных эксципиентов, которые являются фармацевтически приемлемыми.

Nog-UDCA можно перерабатывать для перорального введения, причем эти составы дополнительно включают фармацевтически приемлемые носители, адъюванты, эксципиенты и/или наполнители.



Твердые лекарственные формы для перорального введения могут включать таблетки, предпочтительно шипучие или жевательные таблетки, капсулы, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах Nor-UDCA можно смешивать с широко используемыми веществами, такими как сахароза, маннит, сорбит, крахмал и производные крахмала, целлюлоза и производные целлюлозы (например, микрокристаллическая целлюлоза), кальций фосфорнокислый двузамещенный, лактоза, коллоидный безводный диоксид кремния, тальк, смазывающие вещества (например, стеарат магния, макроголы), дезинтегрирующие агенты и буферные вещества. На таблетки и пилюли можно также наносить энтеросолюбильные покрытия для предотвращения воздействия на Nor-UDCA желудочных кислот и ферментов.

Лекарственные формы, содержащие Nor-UDCA, могут дополнительно включать стандартные эксципиенты, предпочтительно фармацевтически приемлемые органические и неорганические вещества-носители, которые не взаимодействуют с активным соединением. Пригодные фармацевтически приемлемые носители включают, например, воду, солевые растворы, спирт, масла, предпочтительно растительные масла, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, ПАВ, парфюмерные масла, моно- и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот из нефти (petroethral), гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т.п. Фармацевтические препараты можно стерилизовать и при необходимости смешивать с вспомогательными агентами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, ароматизаторы и/или душистые вещества и т.п., которые при взаимодействии с активными веществами не оказывают на них отрицательного воздействия. Для парентерального введения, прежде всего пригодные наполнители, состоят из растворов, предпочтительно масляных или водных растворов, а также суспензии, эмульсий или имплантатов.

Известны различные системы для доставки лекарственных средств, которые можно использовать для введения Nor-UDCA, включая, например, включение в липосомы, эмульсии, микрочастицы, микрокапсулы и микрогранулы. Требуемую дозировку можно вводить в виде единой стандартной лекарственной формы или формы с замедленным высвобождением. Требуемую лекарственную форму можно также вводить в виде лекарственной формы со множеством доз, в форме с немедленным, замедленным, пролонгированным или продолжительным высвобождением, полученной при нанесении покрытия, в виде матричного состава и т.п.

Биодоступность Nor-UDCA можно повысить при микронизации составов с использованием стандартных технологий, таких как размалывание, дробление и высушивание с распылением в присутствии пригодных эксципиентов или агентов, таких как фосфолипиды или ПАВ. Однако в конкретном варианте не требуется ни размалывания, ни дробления, так как полиморфная форма Nor-UDCA по изобретению характеризуется пригодным размером частиц.

Nor-UDCA можно перерабатывать в форму фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли Nor-UDCA включают предпочтительно соли металлов, прежде всего соли щелочных металлов, или другие фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли включают соли металлов - лития, кальция, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов.

Фармацевтическая композиция включает предпочтительно эффективное количество Nor-UDCA и фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

Доза Nor-UDCA особо не ограничена. Однако предпочтительны дозы более 500 мг/сут, например, от 750 до 2500 мг/сут, или от 1000 до 2000 мг/сут, или от 1250 до 1750 мг/сут, например, 1500 мг/сут. Указанные количества вводят предпочтительно один раз в одной дозе или, возможно, более одной дозы (по меньшей мере, 2, 3, 4, 5 или 10 доз) в сутки. Лекарственное средство или фармацевтическую композицию можно вводить в течение более одной недели, предпочтительно, более четырех недель, более предпочтительно, более шести месяцев, наиболее предпочтительно, более одного года, прежде всего, до регрессии гепатостеатоза.

Комбинированная терапия.

Nor-UDCA или ее соли можно вводить не только в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями и в виде описанных в данном контексте лекарственных форм, но, естественно, также в комбинации с одним или более дополнительных активных ингредиентов (например, урсодезоксихолевая кислота, NSAID, такие как сулиндак и ибупрофен), которые также известны как эффективные средства против того же самого или аналогичного заболевания, которое необходимо лечить (например, урсодезоксихолевая кислота), или против другого заболевания, которое может предпочтительно привести к заболеванию печени, или состоянию, такому как метаболический синдром или сахарный диабет типа 2.

Комбинированная терапия согласно настоящему изобретению, может включать введение активных агентов в виде смеси или в виде отдельных лекарственных форм. Комбинированная терапия может включать введение активных агентов одновременно или через определенные периоды времени, например, последовательно.

Лечение может включать введение активного агента, отличающегося от Nor-UDCA, где указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA выбирают из группы, состоящей из протифиброзных

агентов, противовоспалительных агентов, иммуномодуляторов, биопрепаратов, снижающих холестерин веществ, антагонистов лейкотриена и их комбинаций.

Пригодные противомикробные агенты включают, но не ограничиваясь перечисленным, цефепим, цефтриаксон, эритромицин, фибраты, агонисты FXR (например, обетихоловая кислота) и их комбинации. Фибраты включают, но не ограничиваясь перечисленным, клофибрат алюминия, безафибрат, ципрофибрат, холин фенофибрат, клинофибрат, клофибрат, клофибрид, фенофибрат, гемфиброзил, ронифибрат, симфибрат и их комбинации.

Пригодные противовоспалительные агенты включают, но не ограничиваясь перечисленным, NSAID, кортикостероиды и их комбинации. NSAID можно выбрать из группы, состоящей из ацетилсалициловой кислоты, цефекоксиба, дексдетопрофена, диклофенака, дифлунисала, этодолака, эторикоксиба, фенопрофена, фирококсиба, флурбипрофена, ибупрофена, индометацина, кетопрофена, кеторолака, ликофелона, лорноксикама, локсопрофена, лумиракоксиба, меклофенамовой кислоты, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, нимесулида, оксапрозина, парекоксиба, пироксикама, рофекоксиба, салсалата, сулиндака, теноксикама, толфенамовой кислоты, валдекоксиба и их комбинаций. Кортикостероид можно выбрать из группы, состоящей из будесонида, флутиказона, флунизотида, циклосонида, мометазона, беклометазона и их комбинаций.

Пригодные иммуномодуляторы включают, но не ограничиваясь перечисленным, азатиоприн, б-меркаптопурин, циклоспорин А, такролимус, метотрексат и их комбинации.

Пригодные биопрепараты включают, но не ограничиваясь перечисленным, антагонисты TNF-alpha (например, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, этанерцепт, цертолизумаб), антагонисты молекулы (клеточной) адгезии (например, ведолизумаб, этролизумаб), ингибиторы JAK (например, тофацитиниб) и их комбинации.

Пригодные снижающие холестерин вещества включают, но не ограничиваясь перечисленным, статины, ингибиторы абсорбции холестерина (например, эзетимиб), секвестранты, ниацин и их комбинации. Пригодные статины включают, но не ограничиваясь перечисленным, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин и их комбинации.

Пригодные антагонисты лейкотриена могут включать, но не ограничиваясь перечисленным, монтелукаст, зафирлукаст, меклофенамат, zileuton и их комбинации.

Другим объектом настоящего изобретения является применение Nor-UDCA для снижения печеночного жира. Предпочтительные варианты этого объекта соответствуют предпочтительному объекту, описанному в данном контексте выше для других объектов настоящего изобретения.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ для снижения печеночного жира, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества Nor-UDCA. Предпочтительные варианты этого объекта соответствуют предпочтительному объекту, описанному в данном контексте выше для других объектов настоящего изобретения.

### Примеры

Рандомизированные клинические испытания двойным слепым методом с контролем плацебо, фаза II, проводили следующим образом, как описано ниже.

Основные критерии включения:

NAFLD (неалкогольная жировая болезнь печени) определяли по трем следующим критериям.

(1) Гепатостеатоз, выявленный методом ультразвукового исследования (по меньшей мере степень 1) или другим методом визуализации, таким как магнитно-резонансная томография (MRI), визуализация по химическому сдвигу (CSI) и/или магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) (доля жира >10%) в течение по меньшей мере 4 недель.

(2) Стеатоз по меньшей мере степени 1 (> 10%) (фибрсканирование с функцией CAP (контролируемый параметр ослабления)) в течение по меньшей мере последних 4-х недель.

(3) Диагностические гистологические исследования, полученные на образцах биопсийных материалов в течение последних 5 лет.

ALT > 0,8 ULN.

У пациентов, страдающих от сахарного диабета типа 2, следует установить диагноз по одному из следующих критериев ADA (американская ассоциация диабетологов).

(1) Случайная концентрация глюкозы в плазме > 200 мг/дл.

(2) Концентрация глюкозы натощак > 126 мг/дл (7,0 ммоль/л).

(3) Концентрация глюкозы > 200 мг/дл через 2 ч после введения дозы 75 мг во время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе.

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

Основные критерии исключения.

Анамнез значительного (в среднем > 20 г/сут у женщин, > 30 г/сут у мужчин) потребления алкоголя в период более 3 последовательных месяцев в течение 1 года до фазы скрининга или анамнез алкогольного заболевания.

Анамнез или присутствие других сопутствующих заболеваний печени, включая:

положительный серологический анализ на гепатит В или С (HBs Ag+, anti-HBc+, anti-HCV+; паци-

енты, у которых выявлен только anti-HBc+, могут быть включены в испытания, если у них отрицательный тест HBV-DNA)

первичный билиарный цирроз (положительный тест на антимитохондриальные антитела (АМА))

первичный склерозирующий холангит

болезнь Вильсона

гемохроматоз

аутоиммунный гепатит

недостаточность альфа-1-антитрипсина ( $\alpha 1AT$ )

известная непроходимость желчевыводящих путей

медикаментозно индуцированное заболевание печени

подозреваемый или установленный рак печени

присутствие цирроза > А по шкале Чайлда-Пью

неконтролируемый сахарный диабет, определенный по показателю HbA1c  $\geq 9,5\%$ , во время визита для скрининга и/или визита до начала исследования

AST или ALT  $> 4 \times ULN$  во время визита для скрининга и/или визита до начала исследования.

Пациентов с клиническим диагнозом неалкогольного гепатостеатоза рандомизировали для лечения в течение 12 недель и с последующей оценкой клинических результатов в течение 4 недель. Пациентов распределяли в три группы. Пациенты из первой группы получали Nor-UDCA в дозе 1500 мг в сутки (6 капсул по 250 мг Nor-UDCA в каждой капсуле) Пациенты из второй группы получали Nor-UDCA в дозе 500 мг в сутки (2 капсулы по 250 мг Nor-UDCA в каждой капсуле и 4 капсулы по 250 мг плацебо в каждой капсуле). Пациенты из третьей группы получали 6 капсул с 250 мг плацебо в каждой капсуле.

Nor-UDCA получали как описано в заявке WO 2012/072689 A1.

Ниже представлены сокращения, принятые для обозначения визитов к врачу:

V1 = визит для скрининга (от 20 до 10 дней до начала исследования)

V2 = визит до начала исследования (неделя 0)

V3 = промежуточный визит (неделя 2)

V4 = промежуточный визит (неделя 4)

V5 = промежуточный визит (неделя 8)

V6 = завершение лечения (ЕОТ)/визит досрочного прекращения участия с испытаниях (неделя 12)

V7 = визит для последующей оценки клинических результатов (FU) (4 недели после ЕОТ)/после досрочного прекращения участия).

Ниже представлены сокращения, принятые для обозначения групп лечения.

N1500 = 6  $\times$  250 мг Nor-UDCA в капсулах для перорального применения.

N500 = 2  $\times$  250 мг Nor-UDCA в капсулах для перорального применения и 4  $\times$  250 mg плацебо в капсулах.

Плацебо = 6  $\times$  250 мг в капсулах.

Распределение и демографические данные пациентов до начала исследования, принимавших участие в испытаниях, представлены ниже.

Таблица 1

Распределение	Число пациентов			
	N1500	N500	Плацебо	Итого
Рандомизированные	68	68	64	200
Получавшие лечение	67	67	64	198
Завершившие испытания	60	64	61	185
Досрочно выбывшие из испытаний	8	4	3	15
Участовавшие в фазе FU	67	64	63	194

Таблица 2

Суммарные демографические данные до начала исследований					
Параметр		N1500 (N = 67)	N500 (N = 67)	Плацебо (N = 64)	Итого (N = 198)
Пол	Мужчины, n (%)	40 (59,7%)	45 (67,2%)	38 (59,4%)	123 (62,1%)
	Женщины, n (%)	27 (40,3%)	22 (32,8%)	26 (40,6%)	75 (37,9%)
Возраст (лет)	Среднее $\pm$ CO	48,9 $\pm$ 12,8	44,9 $\pm$ 11,6	48,8 $\pm$ 11,4	47,5 $\pm$ 12,1
	ВМІ (кг/м <sup>2</sup> )	Среднее $\pm$ CO	29,5 $\pm$ 4,8	30,6 $\pm$ 5,7	30,5 $\pm$ 5,3

Пример 1. Ультразвуковое исследование печени.

Метод.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили в визит V1 или в течение 4 недель перед V1 и через 1 неделю после V1 и V6. Прежде всего исследовали следующие показатели.

Печень: размер, эхогенность, общие показатели (нормальные, аномальные -клинически незначимые, аномальные - клинически значимые).

Стеатогепатит оценивали по четырех-бальной шкале, в соответствии со следующими степенями.

Отсутствие/минимальный стеатоз: регистрировали нормальную эхотекстуру в отсутствии стеатоза или минимальные признаки стеатоза указывали на слегка увеличенную эхогенность печени в области правой почки, но четко выявляли эхогенность стенок внутрипеченочных сосудов и диафрагмы.

Стеатоз легкой степени: определяли по умеренно-повышенной эхогенности печени по сравнению с

правой почкой со слегка сниженной видимостью стенок внутривенных сосудов и сниженной отражательной способностью правого купола диафрагмы.

Стеатоз средней степени: определяли по умеренно-повышенной эхогенности печени по сравнению с правой почкой с плохой визуализацией стенок внутривенных сосудов и сниженной отражательной способностью правого купола диафрагмы.

Стеатоз тяжелой степени: определяли по значительно повышенной эхогенности печени по сравнению с правой почкой, по отсутствию визуализации стенок внутривенных сосудов и значительно сниженной отражательной способности правого купола диафрагмы.

Печень оценивали в наиболее пораженных участках.

Результаты.

Суммированные результаты представлены ниже в табл. 3. Доля пациентов со стеатозом тяжелой степени в группе, получавшей 1500 мг Nor-UDCA, снижалась с 20,3 до 19,9%. Доля пациентов, получавших 500 мг Nor-UDCA, снижалась с 27,3 до 16,7%. Доля пациентов со стеатозом тяжелой степени в группе плацебо практически не изменялась.

Эти результаты подтверждают эффективность Nor-UDCA при лечении гепатостеатоза, прежде всего гепатостеатоза тяжелой степени.

Таблица 3

Параметр	Ультразвуковое исследование печени											
	Число (%) пациентов											
	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	%
Степень стеатогепатоза												
Отсутствие/минимальный стеатоз (S0)	0	0,0	0	0,0	4	6,1	2	3,0	1	1,6	1	1,6
Стеатоз легкой степени (S1)	17	26,6	17	26,6	14	21,2	19	28,8	16	25,0	18	29,5
Стеатоз средней степени (S2)	34	53,1	40	62,5	30	45,5	34	51,5	35	54,7	31	50,8
Стеатоз тяжелой степени (S3)	13	20,3	7	10,9	18	27,3	11	16,7	12	18,8	11	18,0
Отсутствие данных	3		3		1		1		0		2	

Пример 2. Жесткость печени по данным фибросканирования или метода ARFI в ходе испытаний.

Методы.

А) При наличии оборудования, фибросканирование проводили в визит V1 или в течение 4 недель до V1 или через 1 неделю после визитов V1 и V6. Для измерения на этом приборе пациенты должны являться натощак.

Измерение жесткости печени/транзиентная эластография.

Фиброскан является неинвазивным прибором (Echosens, Франция) для выявления стеатогепатита методом транзиентной эластографии с применением контролируемого вибрационного давления. Прибор включает вибратор, соединенный с ультразвуковой системой. Сигнал, регистрируемый на этом приборе, позволяет рассчитывать жесткость сканируемой ткани и тем самым оценить степень заболевания. Результаты оценки эластичности печени следует выражать в единицах жесткости (кПа) и показателя эффективности (success rate) (%).

Во время измерения излучается сверхбыстрый импульсный эхо-сигнал (частота повторения импульсов 6 кГц) во время распространения контролируемой сдвиговой волны. Продолжительность сбора данных составляла всего 80 мс, и напряжения, индуцированные в печени при распространении сдвиговой волны, измеряли с использованием стандартного подхода автокорреляции между последовательными ультразвуковыми линиями. Значения жесткости получали в кПа.

Жесткость печени измеряли с использованием двух датчиков (M-датчик и XL-датчик) и результаты регистрировали с использованием следующих пределов, соответствующих различным степеням жесткости печени.

M-датчик:

Степень 0/1 (т.е. < стадии 2): < 7,0 кПа (предел)

Степень ≥ 2: ≥ 7,0 кПа

Степень ≥ 3: ≥ 8,8 кПа

Степень = 4: ≥ 10,3 кПа

XL-датчик:

Степень 0/1 (т.е. < степени 2): < 6,2 кПа (предел)

Степень ≥ 2: ≥ 6,2 кПа

Степень ≥ 3: ≥ 7,2 кПа

Степень = 4: ≥ 7,9 кПа

Б) При наличии оборудования, проводили исследования с помощью акустического радиационного давления (ARFI) во время визита V1 или в течение 4 недель до V1 и через 1 неделю после визитов V1 и V6. Результаты измерений ARFI регистрировали с использованием следующих пределов для различных степеней жесткости печени.

Степень 0/1 (т.е. < степень 2): < 1,34 м/с (предел)

Степень  $\geq 2$ :  $\geq 1,34$  м/с

Степень  $\geq 3$ :  $\geq 1,55$  м/с

Степень = 4:  $\geq 1,8$  м/с

Результаты.

Как показано в табл. 4, в группе пациентов, получавших 1500 мг Nor-UDCA, доля пациентов со степенью жесткости печени 0 или 1 увеличивалась с 55,6 до 67,5%. В группе пациентов, получающих 500 мг Nor-UDCA, и в группе пациентов, получавших плацебо, доля пациентов со степенью жесткости печени 0/1 снижалась.

Так как высокая жесткость печени указывает на низкий статус печени, результаты свидетельствуют о том, что введение 1500 мг Nor-UDCA в сутки улучшает функцию печени.

Таблица 4  
Жесткость печени, измеренная в ходе испытаний на приборе Fibrosan или методом ARFI

Категория	Число пациентов (%)											
	N1500 (N = 67)		N500 (N = 67)				Плацебо (N = 64)					
	V1		V6-LOCF		V1		V6-LOCF		V1		V6-LOCF	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Жесткость печени												
Степень 0/1	20	55,6	27	67,5	30	62,5	28	58,3	24	72,7	22	61,1
Степень $\geq 2$	6	17,6	5	12,5	7	14,6	11	22,9	0	0,0	7	19,4
Степень $\geq 3$	3	8,3	2	5,0	5	10,4	4	8,3	1	3,0	2	5,6
Степень = 4	7	19,4	6	15,0	6	12,5	5	10,4	8	24,2	5	13,9
Данные отсутствуют	31		27		19		19		31		28	

LOCF - анализ данных с учетом сведений о выбывших пациентах.

Пример 3. Доля печеночного жира, измеренная методами магнитно-резонансной томографии (MRI) и/или магнитно-резонансной спектроскопии (MRS).

Метод.

При наличии оборудования, исследования проводили методами MRI/MRS во время визита V1 или в течение 4 недель до V1 и через 1 неделю после визитов V1 и V6. Оба метода - MRI и MRS - основаны на магнитном резонансе для разделения сигнала печени на его водные и жирные компоненты. Резонансные частоты, соответствующие протонам в воде и доминирующим протонам в жире, отличаются друг от друга и их можно определять количественно непосредственно при расшифровке спектра.

Для расчета доли печеночного жира использовали следующее уравнение и данные визуализации по химическому сдвигу (CSI):

$$\text{CSI доля печеночного жира без коррекции} = \text{SI}_{\text{в фазе}} - \text{SI}_{\text{противоположная фаза}} / 2 \times \text{SI}_{\text{в фазе}}$$

Чтобы учесть различия в интенсивности сигнала, независимые от содержания жира, исследуемый участок также помещали в селезенку на одном и том же изображении в ходе проведения измерений в печени. Чтобы рассчитать долю жира в печени с коррекцией интенсивности сигнала (используя измерения в селезенке) на, приведенное выше уравнение преобразовывали следующим образом:

$$\text{CSI доля печеночного жира с коррекцией по селезенке} =$$

$$(\text{SI}_{\text{в фазе печени}} / \text{SI}_{\text{селезенка}}) - (\text{SI}_{\text{противоп.фаза печени}} / \text{SI}_{\text{селезенка}}) / 2 \times (\text{SI}_{\text{в фазе печени}} / \text{SI}_{\text{селезенка}})$$

Если расчеты приводят к получению отрицательных средних значений доли печеночного жира, эти значения рассматриваются как доля печеночного жира, равная нулю, так как отрицательные значения невозможны.

Для определения содержания триглицеридов (в %) в печени измерения методом MRS проводили в интервале от 1,5 до 3,0 Т (тесла).

Результаты

Средняя доля печеночного жира, определенная методом MRI, в группе пациентов, получавших 1500 мг Nor-UDCA, снижалась с 21,3 до 16,3%. В группе пациентов, получающих 500 мг Nor-UDCA, и в группе пациентов, получавших плацебо, значительного снижения доли печеночного жира не наблюдалось (см. табл. 5).

Таблица 5  
Доля печеночного жира, измеренная методами MRI и/или MRS

Визит	N1500 (N = 67)		N500 (N = 67)		Плацебо (N = 64)	
	N	Среднее $\pm$ CO	N	Среднее $\pm$ CO	N	Среднее $\pm$ 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

Пример 4. Уровни ферментов в печени.

Методы.

Эффект Nor-UDCA на содержание ферментов в печени оценивали по динамике уровней ALT, AST, GGT, AP и сывороточного билирубина. Кроме того, исследовали эффекты лечения с учетом предварительно определенных критериев исхода заболевания, установленных по верхним пределам нормы ULN) для ферментов ALT, AST и GGT.

Уровни ALT, AST, GGT, AP и сывороточного билирубина определяли стандартными методами лабораторных анализов.

Результаты.

Эффекты лечения препаратами Nor-UDCA можно наблюдать с использованием параметров содержания ферментов ALT, AST и GGT в печени. Среднее абсолютное изменение уровня ALT в период визитов V2 - V6-LOFT значительно отличалось в группах лечения, что указывало на статистически значимое снижение в группе N1500 (-17,2 Е/л), умеренное снижение в группе N500 (-7,0 Е/л) и незначительное снижение в группе плацебо (5,3 Е/л).

Умеренную зависимость от дозы можно также наблюдать для изменения уровней AST (N1500: -8,7 Е/л, N500: -3,8 Е/л, плацебо: -0,9 Е/л) и соотношения ALT/AST (N1500: -0,14, N500: -0,05, плацебо: 0,10).

В отношении динамики GGT наблюдался четко выраженный и дозозависимый эффект лечения препаратом Nor-UDCA: у пациентов в группе N1500 наблюдалось четкое снижение уровней GGT от 178,8 Е/л во время визита V2 до 111,7 Е/л во время визита V6-LOCF, в то время как уровни GGT лишь незначительно снижались в группе N500 (визит V2: 144,7 Е/л, V6-LOCF: 137,6 Е/л) и практически не изменялись в группе плацебо (V2: 150,0 Е/л, V6-LOCF: 152,9 Е/л).

Достоверные различия динамики уровней AP и сывороточного билирубина не наблюдались в группах N1500, N500 и плацебо.

Четко выраженные и дозозависимые эффекты лечения препаратом Nor-UDCA можно наблюдать по критериям исхода заболевания ALT  $\leq$  0,8 ULN для пациентов с уровнем ALT > 0,8 до начала исследования (N1500: 17,5%, N500: 14,8%, плацебо: 5,2%), ALT < ULN для пациентов с уровнем ALT > 1,0 до начала исследования (N1500: 35,7%, N500: 16,9%, плацебо: 7,5%) и уровнем ALT < 1,5 ULN для пациентов с уровнем ALT > 1,5 до начала исследования (N1500: 53,1%, N500: 37,9%, плацебо: 24,1%).

В отношении уровня AST дозозависимые различия в группах лечения наблюдались в отношении критерия AST от > 0,33 ULN до  $\leq$  0,67 ULN (N1500: 32,7%, N500: 26,4%, плацебо: 6,9%). В отношении критерия AST < ULN (N1500: 54,5%, N500: 27,3%, плацебо: 37,9%) и AST < 1,5 ULN (N1500: 75,0%, N500: 50,0%, плацебо: 66,7%) в группе N1500 наблюдалось увеличение доли пациентов, удовлетворяющих критерию, по сравнению с группой N500 или плацебо.

Большее число пациентов ощущали улучшение в группе Nor-UDCA, чем в группе плацебо, в отношении снижения комбинированного критерия снижения ALT и/или AST  $\geq$  15% (N1500: 71,6%, N500: 49,3%, плацебо: 35,9%).

Дозозависимый эффект лечения препаратом Nor-UDCA наблюдался по критерию исхода заболевания по уровню GGT от > 0,33 ULN до  $\leq$  0,67 (N1500: 21,6%, N500: 13,0%, плацебо: 7,4%). В отношении уровня GGT  $\leq$  ULN, доля пациентов в группе N1500 повышалась (31,0%), чем в группах N500 (12,2%) и плацебо (14,0%).

Описание динамики уровней ферментов в печени в ходе испытаний FAS (Full Analysis Set, полная выборка для анализа), представлено в табл. 6.

Таблица 6

Уровни ферментов в печени, определенные в ходе испытаний

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

Пример 5. Уровни цитокератина 18 в ходе лечения.

Во всех группах лечения средние значения цитокератина 18 (фрагмент M30) в визит V2 находились на аналогичном уровне (N1500: 333,7 Е/л, N500: 389,4 Е/л, плацебо: 357,6 Е/л). В ходе испытаний эти значения сопоставимо снижались во всех группах лечения (N1500: -30,3 Е/л, N500: -34,4 Е/л, плацебо: -9,3 Е/л).

Во всех группах лечения средние значения цитокератина 18 (фрагмент M65) в визит V2 находились на аналогичном уровне (N1500: 519,9 Е/л, N500: 590,2 Е/л, плацебо: 584,2 Е/л). В ходе испытаний среднее значение в группе N500 снижалось в большей степени (-106,0 Е/л), чем в группе N1500 (-80,6 Е/л) или группе плацебо (-34,6 Е/л).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение Nor-UDCA для лечения гепатостеатоза, где указанное лечение включает введение пациенту-человеку эффективного количества Nor-UDCA и у указанного пациента-человека доля печеночного жира составляет более 10%, где доза Nor-UDCA, которую вводят пациенту, составляет от 1000 до 2500 мг/сут, при этом пациент не страдает или у него не был установлен диагноз - первичный склерозирующий холангит.

2. Применение Nor-UDCA по п.1, где у пациента установлен стеатоз средней или тяжелой степени.

3. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где у пациента наблюдается снижение концентрации аланинтрансаминазы (ALT) в сыворотке от 0,8-кратного снижения верхнего предела нормы (ULN) до 4-кратного снижения ULN.

4. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где лечение снижает концентрацию ALT в сыворотке менее ULN.

5. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где лечение снижает концентрацию ALT в сыворотке в 0,9 раза или менее по сравнению с ULN.

6. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где лечение снижает концентрацию ALT в сыворотке в 0,8 раза или менее по сравнению с ULN.

7. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где лечение снижает концентрацию аспартаттрансаминазы (AST) в сыворотке менее чем в 4 раза по сравнению с верхним пределом нормы (ULN).

8. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где доля печеночного жира у пациента составляет более 20%.

9. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где указанное лечение снижает долю печеночного жира у пациента по меньшей мере на 10%.

10. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где указанное лечение снижает долю печеночного жира у пациента по меньшей мере на 2%.

11. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где индекс массы тела у пациента составляет более 25 кг/м<sup>2</sup>.

12. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где у пациента установлен фиброз печени.

13. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где доза Nor-UDCA, которую вводят пациенту, составляет от приблизительно 1000 до приблизительно 1500 мг/сут.

14. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где доза Nor-UDCA, которую вводят пациенту, составляет приблизительно 1500 мг/сут.

15. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где Nor-UDCA вводят пациенту один раз в сутки.

16. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где Nor-UDCA вводят пациенту перорально.

17. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где указанное лечение дополнительно включает введение активного агента, отличающегося от Nor-UDCA, причем указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA, выбирают из группы, состоящей из противифиброзных агентов, противовоспалительных агентов, иммуномодуляторов, биопрепаратов, снижающих холестерин веществ, антагонистов лейкотриена и их комбинаций.

18. Применение Nor-UDCA по п.17, где указанный активный агент, отличающийся от Nor-UDCA, выбирают из группы, состоящей из пирфенидона, фибратов, будесонида, флутиказона, флунизолида, циклосонида, мометазона, беклометазона и их комбинаций.

19. Применение Nor-UDCA по любому из предыдущих пунктов, где указанная Nor-UDCA находится в полиморфной форме, которая характеризуется пиками по данным порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) при 11,9, 14,4, 15,3, 15,8 и  $16,6 \pm 0,2^\circ$  2-тета.

