

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В  
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро



(10) Номер международной публикации  
**WO 2021/176430 A1**

(43) Дата международной публикации  
10 сентября 2021 (10.09.2021)

WIPO | PCT

- (51) Международная патентная классификация:  
*G01N 33/50* (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)  
*A61K 31/192* (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: PCT/IB2021/051918
- (22) Дата международной подачи:  
08 марта 2021 (08.03.2021)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:  
u202001611 06 марта 2020 (06.03.2020) UA  
u202001613 06 марта 2020 (06.03.2020) UA  
a202101117 05 марта 2021 (05.03.2021) UA
- (71) Заявитель: **АКТИВ ТРЕНД ЛИМИТЕД (ACTIVE TREND LIMITED)** [UA/CN]; 604 Тауэр А, Нью Трэйд Плаза, 6 Он Пинг ул., Шатин, Гон Конг, 999077, Hong Kong (CN).
- (72) Изобретатель: **ДЖЕЙН, Нитин (JAIN, Nitin)**; 71, Санини Энклав, Викас Марг Эхтн, Дели, 110092, Delhi (IN).
- (74) Агент: **ЯКОБЧУК, Олена (YAKOVCHUK, Olena)**; ул. Курська, 12-б, кв. 13, Киев, 03049, Kyiv (UA).
- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,

TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Декларации в соответствии с правилом 4.17:**

- касающаяся установления личности изобретателя (правило 4.17 (i))
- касающаяся права заявителя подавать заявку на патент и получать его (правило 4.17 (ii))
- касающаяся права испрашивать приоритет предшествующей заявки (правило 4.17 (iii))
- об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

**Опубликована:**

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))
- в черно-белом варианте; международная заявка в поданном виде содержит цвет или оттенки серого и доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

(54) Title: USE OF A GROUP OF MARKERS FOR DIAGNOSING AND ADJUSTING TREATMENT OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND SOLID DOSAGE FORM FOR TREATING PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

(54) Название изобретения: ПРИМЕНЕНИЕ ГРУППЫ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ТВЕРДАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА

(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine, in particular to the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. Proposed is the use of a group of markers: IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Bcl-2 for diagnosing and adjusting treatment of primary biliary cholangitis. Also proposed are the determination of a treatment regimen for primary biliary cholangitis, as well as a pharmaceutical composition and a solid dosage form for treating primary biliary cholangitis, which contain ursodeoxycholic acid and obeticholic acid.

(57) Реферат: Изобретение относится к области медицины, в частности, к диагностике и лечению первичного билиарного холангита. Предложено применение группы маркеров: IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Bcl-2 для диагностики и коррекции лечения первичного билиарного холангита. Также предложены определение схемы лечения первичного билиарного холангита, фармацевтическая композиция и твердая дозированная форма для лечения первичного билиарного холангита, содержащие урсодезоксихолевую и обетихолевую кислоты.



WO 2021/176430 A1

ПРИМЕНЕНИЕ ГРУППЫ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И  
КОРРЕКЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА,  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ТВЕРДАЯ ДОЗИРОВАННАЯ  
ФОРМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Техническое решение относится к области медицины, в частности, к фармацевтическим композициям и лекарственным средствам для лечения первичного билиарного холангита.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз - это наиболее распространенное аутоиммунное заболевание печени. Вследствие данного заболевания происходит постепенное разрушение мелких желчных протоков печени, что приводит к накоплению желчи в тканях печени (состояние, которое называется холестазом). Со временем, накопленная желчь начинает разрушать печень, что приводит к фиброзу и циррозу. Группой риска являются женщины среднего возраста, соотношение больных женщин к мужчинам колеблется от 1,6 до 10,11-14, хотя у мужчин были зарегистрированы более высокие показатели смертности.

Сначала ПБХ считался очень редким заболеванием, из-за небольшого размера выборки и отсутствия крупных популяционных исследований. Кроме того, ПБХ неравномерно распространен в различных регионах мира, самые большие показатели распространенности были отмечены в Китае, США, Греции и Англии (49,2; 40,2; 36,5 и 24,0 случаев на 100 000 человек соответственно), в то время как в Канаде и Австралии количество случаев является наименьшим (2,2 и 1,9 случаев соответственно). Однако, общий уровень заболеваемости ПБХ в мире продолжает расти с 1980-х годов.

В Украине на сегодня отсутствуют продольные исследования эпидемиологии ПБХ. Исследования из Европы и Азии в целом сообщают о постоянном росте распространенности заболевания в течение последнего десятилетия. В США, за 12-летний период, распространенность ПБХ выросла более чем на 72% среди женщин (с 33,5 до 57,8 на 100 000 человек), и более чем на 114% среди мужчин (с 7,7 до 15,4 на 100 000 человек). Исследование эпидемиологии в Гонконге показало, что средний годовой коэффициент заболеваемости с поправкой на возраст/пол увеличился с 6,1 до 8,1 на миллион человеко-лет, а скорректированный по возрасту/полу показатель распространенности увеличился с 31,1 до 82,3 на миллион в период с 2000 по 2015 год. В Швеции крупномасштабный популяционный анализ реестров стационарных и амбулаторных больных показал, что распространенность ПБХ постоянно увеличивалась с 5,0 до 34,6 на 100 000 человек с 1987 по 2014 год, соответственно.

Причины и факторы приводящие к развитию ПБХ неизвестны. Одним из определяющих факторов для развития ПБХ является потеря иммунной толерантности к аутоантигену пируватдегидрогеназного комплекса PDC-E2. Комплекс PDC-E2 играет фундаментальную роль в активации клеточного ответа Т-хелперов Th1. Th1-клетки начинают вырабатывать интерферон гамма INF- $\gamma$  и фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$ , которые имеют цитотоксическое действие.

Аномальное разрушение клеток печени (гепатоцитов) и эпителиальных клеток желчных протоков (холангиоцитов) при ПБХ может быть объяснено гипотезой потери желчного бикарбонатного ( $\text{HCO}_3^-$ ) зонтика, что подтверждается данными экспериментальных, клинических и генетических исследований. В основе гипотезы лежит положение о том, что холангиоциты и гепатоциты, путем секреции бикарбонат-аниона ( $\text{HCO}_3^-$ ) в просвет желчного протока, создают защитный апикальный щелочной барьер, который стабилизирует гликокаликс. Этот щелочной барьер также сохраняет желчные кислоты в форме полярных водорастворимых конъюгатов (их часто также называют солями желчных кислот), которые не способны проникать через клеточные мембраны. При ПБХ нарушается работа переносчиков и каналов, расположенных на апикальной и базолатеральной мембранах холангиоцитов, задействованных в образовании и экспорте ионов  $\text{HCO}_3^-$ . В результате, ослабляется щелочной барьер, что приводит к частичному протонированию конъюгатов желчных кислот, в результате чего они становятся аполярными и приобретают способность пересекать мембрану холангиоцитов

независимо от активности транспортеров, и индуцировать апоптоз в холагиоцитах и гепатоцитах.

Недавние исследования показали, что в патогенезе данного заболевания важную роль играет ген POGlut1. Кроме того, склонность к развитию ПБХ связана с полиморфизмом в области лейкоцитарного антигена человека (HLA), особенно в аллелях DRB1 \* 08 DRB1 \* 11, DRB1 \* 14 DPB1 \* 03: 01 и DQB1.

Также, в течение последних десятилетий наблюдалась связь между этиопатогенезом заболевания, факторами окружающей среды и нарушениями иммунной толерантности при ПБХ. В связи с этим выдвигаются гипотезы о роли возбудителей различных инфекций в этиологии ПБХ. Например, пациенты с ПБХ имеют большую распространенность инфекций мочевыводящих путей, главным образом, связанных с кишечной палочкой. Также было показано, что грамм-отрицательный микроорганизм *Novosphingobium aromaticivorans* может быть этиологическим фактором развития ПБХ. Теоретический механизм - кросс-реактивность антител против поверхностных белков микроорганизма с митохондриями гепатоцитов.

Кроме того, микрофлора кишечника также может влиять на ПБХ, поскольку присутствие побочных продуктов метаболизма микроорганизмов, таких как лиганды Толл-подобных рецепторов (TLR) и CpG мотивов, может способствовать развитию аутоиммунного ответа организма человека.

Действие ксенобиотиков также может влиять на патофизиологию печени и стимулировать местные иммунные реакции, поскольку печень является главным органом, отвечающим за химическую детоксикацию ксенобиотиков. Например, сообщалось, что несколько групп пациентов с диагностированным ПБХ, проживали в регионах, которые располагались около мест хранения супертоксичных отходов. Несмотря на противоречивость, некоторые эпидемиологические исследования связывают использование косметики и курения с развитием ПБХ. Были найдены специфические экологические факторы, которые могут приводить к потере толерантности к PDC-E2. Они представляют собой ксенобиотики, которые могут или имитировать, или модифицировать липоевую кислоту. К ним относятся 2-октиновая кислота и 6,8-бис-ацетилтиооктановая кислота (метаболит ацетаминофена), которые часто используются при производстве косметики.

Кроме того, гамма-излучение может также вызвать аутоиммунные реакции, поскольку высокое количество случаев ПБХ было найдено среди выживших после атомной катастрофы в Нагасаки.

ПХБ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, включая синдром Шегрена и хронический тиреоидит.

Тем не менее, ПБХ сейчас рассматривается как многофакторное полигенное заболевание, в котором нарушение иммунной толерантности объясняется не только экологическими факторами, но также генетической восприимчивостью и эпигенетическими явлениями, которые сильно способствуют патогенезу заболевания.

Важность генетических факторов для развития ПБХ была показана в результате множественных исследований. Исследование патогенеза ПБХ у близнецов, которые были проведены в течение последнего десятилетия, показали, что частота заболевания выше у монозиготных близнецов, чем у дизиготных (с попарным конкордантным соотношением 0,63, что является одним из самых высоких соотношений для аутоиммунных заболеваний), что свидетельствует о высокой генетической восприимчивости для развития заболевания.

Процесс развития ПБХ можно разделить на следующие стадии:

- 1 Стадия - триггер, запускающий повреждения клеток печени.
- 2 Стадия - развитие холестаза и индукция воспаления.
- 3 Стадия - развитие воспаления высокой интенсивности.
- 4 Стадия - фиброз.
- 5 Стадия - цирроз.

Более подробные объяснения приведены ниже.

1) Триггер, запускающий повреждения клеток печени. Для ПБХ это аутоиммунный процесс.

Повреждение клеток печени начинается с аутоиммунной реакции организма по отношению к митохондриальным и ядерным антигенам. Наиболее частой аутоиммунной реакцией является синтез антимиохондриальных антител (АМА). АМА имеют специфичность против членов семейства мультиферментных 2-

оксокислотных дегидрогеназных комплексов (2-OADC). Эти комплексы, которые играют важную роль в энергетике митохондрий, имеют общую многокомпонентную многодоменную структуру.

## 2) Развитие холестаза и индукция воспаления.

Холестаз (холестатический синдром) заключается в нарушении процессов синтеза желчи и/или выведения желчи, в результате чего уменьшается количество желчи, которая поступает в двенадцатиперстную кишку. Холестаз может протекать бессимптомно или проявляться утомляемостью, зудом в правой верхней части живота, часто проявляется так называемая холестатическая/обтурационная желтуха.

## 3) Развитие воспаления высокой интенсивности.

Воспаление представляет собой важный механизм прогрессии ПБХ. Высокая концентрация токсичных липидов, главным образом, свободных жирных кислот, вызывает клеточный стресс и вызывает специфические сигналы, запускающие апоптоз гепатоцитов, что является основным механизмом гибели клеток при ПБХ, и коррелирует со степенью воспаления печени и фиброза. К месту воспаления также мигрируют различные типы иммунных клеток человека, такие как моноциты, макрофаги и другие, что способствует развитию и прогрессированию ПБХ.

## 4) Фиброз.

Хроническое воспаление и повреждение клеток печени приводит к развитию процессов фиброза, в результате чего соединительная ткань заменяет нормальную паренхиматозную ткань печени и образует рубцы. В активации фиброза центральную роль играют факторы роста, цитокины и хемокины, выделяемые активированными макрофагами. Соединительная ткань образуется продукцией огромного количества белков внеклеточного матрикса (главным образом коллагена I и III), вызванной макрофагами, происходящими от моноцитов, резидентными макрофагами, а также поврежденными гепатоцитами, звездчатыми клетками печени (HSC) и некоторыми другими типами клеток. В результате, происходит замещение нормальных тканей печени с образованием рубцовой ткани и нарушениями кровообращения внутри органа. Развитие фиброза печени приводит к значительным изменениям в количестве и качестве печеночного внеклеточного

матрикса, нарушении функции детоксикации печени, печеночной недостаточности и, в последней стадии, к циррозу печени.

#### 5) Цирроз.

Цирроз возникает, когда печень испытывает значительные повреждения в результате прогрессирования фиброза. Рубцовая ткань постепенно замещает нормальные ткани печени, блокирует портальный кровоток (в результате чего повышается давление в портальной вене и развивается портальная гипертензия) и приводит к неспособности печени выполнять свои функции. Цирроз печени со временем прогрессирует с проявлением симптомов декомпенсации. Средняя выживаемость больных с циррозом печени после первых 5 лет с момента появления первых симптомов декомпенсации составляет 45%, после 10 лет - только 10-20%. Основным способом лечения цирроза с декомпенсацией является трансплантация печени.

В редких случаях ПБХ осложняется гепатоцеллюлярной карциномой - ГЦК (примерно 2-2,5% от всех случаев заболеваемости ПБХ). Результаты эпидемиологических исследований связи между ПБХ и ГЦК в целом согласуются с представлением о том, что цирроз печени является фактором риска развития ГЦК. В настоящее время невозможно определить, существуют ли кроме цирроза какие-либо другие, специфические для ПБХ факторы риска для развития ГЦК.

Первичный билиарный холангит не имеет специфических симптомов, поэтому очень трудно обнаружить его на ранних стадиях. Обычно пациенты чувствуют усталость (до 80% случаев), депрессию, в некоторых случаях развивается гипотиреоз, анемия, ожирение, сухость кожи и глаз. Зуд возникает у 20-70 процентов больных, обычно легкой или умеренной интенсивности. Зуд коррелирует с общей утомляемостью и негативно влияет на ночной сон, что может значительно снижать качество жизни больного.

На более поздних стадиях заболевания могут развиваться следующие симптомы:

- тошнота;
- боль в животе;
- потеря аппетита

- потеря веса;
- боль в суставах;
- желтуха;
- ксантомы и/или ксантелазмы;
- скопление асцита в брюшной полости;
- системные отеки.

Без соответствующего лечения, ПБХ приводит к хроническому воспалению, фиброзу, и как результат, циррозу печени. Специфического лечения для ПБХ не существует. Лечение направлено на приостановление прогрессирования заболевания и устранения симптомов.

Сейчас, в связи с неспецифическими симптомами, или бессимптомным, на ранних стадиях, протеканием болезни, ПБХ чаще всего диагностируют случайно во время общего медицинского осмотра. У людей с подозрением на ПБХ установление диагноза происходит на основе биохимических методов: определение в сыворотке крови уровня печеночных ферментов АЛТ (аланинаминотрансферазы), АСТ (аспартатаминотрансферазы), а также общего билирубина, антимитохондриальных (АМА) и антиядерных (АНА) антител. Иногда дополнительно проводят неинвазивные методы исследования (УЗИ, МРТ и др.) В редких случаях возможно взятие биопсии. Высокий титр АМА наблюдается у более 95% пациентов с ПБХ.

Однако, определения уровня указанных маркеров недостаточно для установления точной клинической картины у пациента больного ПБХ, потому что они являются поверхностными и не отражают процессы, происходящие в печени на клеточном и молекулярном уровне. Показатели маркеров АМА/АНА указывают на наличие или отсутствие аутоиммунных процессов. На основании уровня печеночных ферментов есть возможность установить только факт разрушения клеток печени. Как правило, на их основе определяют только стадию цирроза и общее состояние печени. Таким образом, на основе несовершенных результатов исследования, врачу невозможно определить стадию ПБХ и назначить эффективное лечение для остановки его развития, особенно на ранних стадиях ПБХ (1-2 стадии).



На сегодняшний день ПБХ является неизлечимым заболеванием с неизученными механизмами возникновения. Так как ПБХ является хроническим прогрессирующим заболеванием, современные методики лечения направлены только на приостановление прогрессирования заболевания и устранение симптомов. По сути, эффективное лечение, или адекватная реакция пациента на лечение, означает, что была достигнута остановка прогрессирования ПБХ. Без получения лечения, ПБХ приводит к хроническому воспалению, фиброзу, и, как результат, циррозу печени. Согласно существующим протоколам, для лечения ПБХ используют лекарственные средства с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) и лекарственные средства с обетихоловой кислотой (ОБК).

Так, например, используют известное лекарственное средство для лечения первичного билиарного холангита URSO 250®, в форме пероральной таблетки, покрытой оболочкой, содержащей урсодезоксихолевою кислоту в количестве 250 мг в одной таблетке, и содержащей микрокристаллическую целлюлозу, повидон, натрия крахмалгликолят, магний стеарат, этилцеллюлозу, дибутил себакат, карнаубский воск, гидроксипропилметилцеллюлозу, PEG 3350, PEG 8000, цетиловый спирт, натрий лаурилсульфат и перекись водорода. (<https://www.drugs.com/cdi/urso-250.html>).

УДХК, и, соответственно, URSO 250®, является лекарственным средством первой линии, ее назначают всем пациентам с установленным диагнозом ПБХ независимо от стадии заболевания, исключением является только наличие у пациента декомпенсированного цирроза (одно из немногих противопоказаний для использования УДХК). Рекомендуемая суточная доза известного лекарственного средства - 13-15 мг урсодезоксихолевой кислоты на 1 кг веса пациента, разделенная на 2 или 4 приема с пищей (4-5 таблеток в сутки в пересчете на 80 кг массы тела пациента). Суточная доза может быть скорректирована врачом с учетом состояния пациента.

Первый этап лечения ПБХ длится 1 год, после чего определяют биохимический ответ пациента на УДХК и проводят оценку эффективности лечения.

Оценку эффективности проводят используя различные системы оценки, например Париж, Париж2, Роттердам и т.д. Например, согласно системе Париж2, критериями удовлетворительно проведенного лечения ПБХ являются:

- уровень АЛТ  $\leq 3$ х кратной верхней границы нормы (ВГН);
- уровень АСТ  $\leq 2$  × кратной ВГН;
- нормальный уровень билирубина.

Эффективность лечения ПБХ зависит от многих факторов, главный из которых - это стадия развития заболевания. Также было показано, что возраст и пол пациента влияют на его реакцию и результаты лечения ПБХ. У более молодых пациентов (моложе 45 лет), как правило, ПБХ протекает симптоматично, и они с меньшей вероятностью реагируют на стандартную терапию УДХК. В результате, в этой категории населения большим является стандартизированный коэффициент смертности, в частности, больше количество смертей, причиной которых являются нарушения печени, тогда как более пожилые люди чаще умирают от причин, не связанных с печенью. Мужской пол связан с более поздним временем установления диагноза, более слабым биохимическим ответом на терапию УДХК и большим риском развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Согласно статистике, только у 60% пациентов лечение ПБХ с использованием лекарственных средств с УДХК является успешным (то есть, наблюдается приостановка развития ПБХ). Другим 40% пациентов с неадекватным ответом на лечение УДХК (когда ПБХ продолжает развиваться, и состояние пациента ухудшается) назначают лечение лекарственными средствами с ОБК.

Например, используют известное лекарственное средство для лечения первичного билиарного холангита OCALIVA®, в форме пероральной таблетки, покрытой оболочкой, содержащей обетихолеву кислоту 5 или 10 мг в одной таблетке, микрокристаллическую целлюлозу, натрий крахмалгликолят, магний стеарат, поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол, тальк, оксид железа желтый ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/207999s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207999s003lbl.pdf)).

Перед началом приема препарата OCALIVA®, у пациентов с подозрением на цирроз печени необходимо использовать номограмму для определения стадии цирроза по системе Чайлда - Пью (А, В или С) и установления соответствующей начальной дозы препарата. Рекомендованная начальная доза и режим титрования лекарственного средства OCALIVA® для пациентов, которые не достигли адекватного биохимического ответа на соответствующую дозу УДХК (группа

высокого риска) в течение не менее 1 года, или которые не переносят УДХК, зависят от стадии заболевания.

Для больных, у которых еще не развился цирроз или с компенсированным циррозом печени типа А, в течение первых 3 месяцев назначают лекарственное средство OCALIVA® в количестве, соответствующем 5 мг обетихоловой кислоты в сутки. Если после 3 месяцев у больного не было достигнуто адекватное снижение показателей щелочной фосфатазы и/или общего билирубина, суточную дозу повышают до 10 мг обетихоловой кислоты (если пациент хорошо ее переносит). Максимальная суточная доза лекарственного средства OCALIVA® для данной категории пациентов составляет 10 мг обетихоловой кислоты. Перед корректировкой дозы рекомендуется делать повторные расчеты по системе Чайлда - Пью.

Для больных компенсированным циррозом печени типа В или С, или с предыдущим случаем декомпенсации (гастроэзофагеальное варикозное кровотечение, новый случай или ухудшение желтухи, спонтанный бактериальный перитонит и т.д.), в течение первых 3 месяцев назначают препарат OCALIVA® в количестве, соответствующем 5 мг обетихоловой кислоты в неделю. Если после 3 месяцев у больного не было достигнуто адекватного снижения показателей щелочной фосфатазы и/или общего билирубина, дозу повышают до 5 мг обетихоловой кислоты два раза в неделю, с интервалом между приемами не менее 3 дней, с возможным титрованием к дозировке 10 мг обетихоловой кислоты два раза в неделю, с интервалом между приемами не менее 3 дней. Дозировка зависит от реакции и состояния пациента. Максимальная доза лекарственного средства OCALIVA® для данной категории пациентов составляет 10 мг обетихоловой кислоты в неделю, с интервалом между приемами не менее 3 дней. Перед корректировкой дозы рекомендуется делать повторные расчеты по системе Чайлда - Пью.

Использование современных протоколов лечения и известных лекарственных средств URSO 250® и OCALIVA® для лечения ПБХ приводит к большому количеству негативных последствий.

Главный недостаток: из-за невозможности установления стадии болезни, применение неэффективных устаревших маркеров, врачи не могут назначить эффективное лечение.

Имеющиеся протоколы лечения ПБХ, соответственно, базируются на устаревших маркерах (АЛТ, АСТ, билирубин), которые не идентифицируют болезнь по стадиям, а лишь идентифицируют наличие или отсутствие заболевания. Имеющиеся протоколы требуют использования лекарственных средств на основе урсодезоксихолевой или обетихолевого кислоты. Однако, год тратится на попытку применить УДХК и определить стадии ПБХ.

Кроме этого, начальные стадии ПБХ пОБК почти не идентифицируются. При применении современных протоколов исследования и маркеров есть возможность диагностировать ПБХ только на более поздней стадии, когда заболевание прогрессирует со временем и начинает проявлять себя.

Со второй стадии ПБХ уже не целесообразно тратить время на лечение пациента лекарственными средствами с УДХК, так как велик процент развития и перехода к необратимым стадиям заболевания. Поэтому, точное и своевременное диагностирование стадии ПБХ приведет к тому, что врач может назначить более безопасное и эффективное лечение.

Терапевтический фактор является основным недостатком. Лекарственное средство OCALIVA® получило одобрение USFDA (Управление по продовольствию и медикаментам США) для лечения ПБХ по ускоренной процедуре, тем самым подтверждая большую необходимость в новых лекарственных средствах и способах лечения ПБХ. В частности, такая потребность остается очень актуальной, учитывая большой процент (40%) пациентов с неадекватным ответом на лечение лекарственными средствами с урсодезоксихолевой кислотой, такими как URSO 250®. Но, современные протоколы лечения ПБХ предусматривают использование лекарственных средств с обетихолевого кислоты только после окончания первого этапа лечения, который длится 12 месяцев и включает использование лекарственных средств с УДХК. За такой длительный промежуток времени у пациентов с неадекватным ответом на лечение УДХК не достигается никакого терапевтического эффекта. ПБХ не только не останавливает свое развитие, но и продолжает прогрессировать, переходить на более серьезные стадии, которые значительно опаснее для пациента и существенно ухудшают качество его жизни. На последних стадиях развития ПБХ проявляется цирроз, что значительно снижает процент выживаемости больных, даже после осуществления трансплантации печени.

Второй недостаток - комплаенс (англ. Compliance). Выполнение пациентом всех рекомендаций врача по режиму лечения является очень важным фактором для лечения хронических заболеваний, таких как ПБХ. Для получения положительных терапевтических результатов, пациенту необходимо соблюдать много правил: вовремя и в необходимой дозе принимать лекарственные средства, выполнять рекомендации врача относительно образа жизни и питания, сохранять позитивное психологическое (эмоциональное) состояние. Склонность пациента к лечению, или его комплаентность, зависит от многих факторов:

- возраст, эмоциональное состояние, общий уровень образования;
- количество лекарственных средств, которые необходимо принимать и частота их приема в сутки;
- количество таблеток в сутки;
- форма лекарственного средства, которая неудобна в использовании, или вызывает у пациента неприятные ощущения;
- скорость достижения терапевтического эффекта;
- недостаточный уровень информирования о заболевании и/или лекарственном средстве;
- ограничения в привычном образе жизни;
- побочные эффекты от применения лекарственных средств;
- денежные расходы на приобретение лекарственных средств.

Учитывая текущую ситуацию относительно протоколов лечения ПБХ, можно сделать вывод о том, что пациенты, страдающие ПБХ, характеризуются невысокой комплаентностью, соответственно, известные лекарственные средства для лечения ПБХ, такие как URSO 250® и OCALIVA®, также имеют плохой комплаенс. Это связано с несколькими причинами.

Во-первых, трудности в соблюдении режима лечения могут возникнуть у пожилых людей, которым тяжело отслеживать количество приемов и дозирование лекарственного средства.

Во-вторых, первый этап терапии ПБХ предусматривает длительное ежедневное использование лекарственных средств с УДХК в большой дозировке

(до 4 приемов в сутки). При этом, терапевтический эффект таких лекарственных средств, например, URSO 250®, проявляется не быстро, а по мере того, как действующее вещество накапливается в организме пациента. Учитывая природу заболевания и современные методики его лечения, положительные результаты лечения ПБХ часто может определить только медицинский специалист. Кроме этого, в 40% случаев использования лекарственных средств с УДХК, адекватный ответ на лечение вообще не наблюдается, и состояние пациента ухудшается еще больше. Это существенно подрывает доверие пациента к врачу, назначенному режиму терапии и лекарственным средствам, и снижает стимул к дальнейшему лечению.

Еще одним недостатком при таком длительном применении лекарств является изменение режима приема в соответствии с стадий заболевания. Лечение ПБХ – это длительный процесс, растянутый на годы. При этом, эмоциональное состояние у больных довольно нестабильно, чувствуется постоянная усталость и неадекватность поведения, поэтому, когда пациент привыкает к какому-то алгоритму приема лекарств, то ему желательно сохранить этот алгоритм и при дальнейшем лечении. На сегодня идет лечение несколькими лекарственными средствами, которые чередуются во времени, в то время, как гораздо больший комплаенс будет иметь лекарственное средство, режим которого не нужно менять (меняется только доза приема).

Еще одним недостатком является экономический фактор. В течение первой стадии лечения ПБХ, которая длится 12 месяцев, пациент тратит деньги на приобретение лекарственных средств с урсодезоксихолевой кислотой, хотя, после завершения первого этапа лечения ПБХ, почти для половины пациентов лекарственные средства с УДХК признают неэффективными.

Учитывая вышеперечисленные аргументы, есть большая вероятность, что пациент, который страдает ПБХ, не будет необходимым образом выполнять рекомендации врача по лечению ПБХ, в результате чего эффективность лечения заболевания будет значительно меньше.

Таким образом, в настоящее время ситуация такова: молекулярные механизмы развития ПБХ не изучены, стадии заболевания не диагностируются, ПБХ на ранних стадиях почти не диагностируется, поэтому терапия ПБХ сейчас происходит просто по факту идентификации болезни или выявления цирроза

печени. Какова бы ни была стадия ПБХ у пациента в начале лечения, его лечат сначала лекарственными средствами с УДХК в течение года, только потом рассматривают возможность назначения лекарственных средств с ОБК в дозе или 5 мг/день с возможным увеличением дозы до 10 мг/день, или, при наличии декомпенсированного цирроза В и С стадий, 5 мг или 10 мг, но уже в неделю. За первый год лечения лекарственными средствами с УДХК, который тратят на диагностирование и разделение пациентов на группу низкого риска и группу высокого риска, у 40% больных прогрессирование ПБХ не только не останавливается, но и продолжается, и переходит на более тяжелые необратимые стадии развития. Таким образом, первый год является не менее значительным, чем процесс диагностирования болезни в целом, и должен быть потрачен не на уточнение диагноза и подбор лечения, а непосредственно на адекватное лечение. Другие недостатки:

- Начало ПБХ - первая и вторая стадии на сегодняшний день не диагностируются.

- Отложенная на год диагностика и, соответственно, лечение ПБХ.

- Эффективность лечения УДХК составляет лишь 60%.

- Молекулярный механизм болезни неизвестен.

- Стадии болезни не диагностируются (кроме цирроза).

- Невозможно назначить эффективное лечение с первого обращения к врачу.

- Отсутствие лекарственного средства для лечения всех стадий ПБХ.

Таким образом, сейчас есть необходимость в глобальной смене принципов и подходов к диагностике и лечению ПБХ.

## РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задачами данного технического решения являются:

- повышение процента излеченных от ПБХ больных;

- разработка новой группы маркеров для дифференциации ПБХ с разделением на стадии болезни;

- применение новой группы маркеров для диагностики и коррекции лечения ПБХ, включая ранние стадии ПБХ (1 и 2 стадии);

- способ определения схемы лечения больных ПБХ с использованием новой группы маркеров;
- сокращение срОБК первого этапа лечения с одного года до 1-2 недель, на котором происходит разделение больных на группы;
- создание новой фармацевтической композиции для лечения ПБХ, которая более эффективна для лечения ПБХ и может применяться на всех стадиях болезни, имеет лучший комплаенс и повышает качество жизни пациента;
- создание нового лекарственного средства, которое бы увеличило эффективность лечения ПБХ с 60% до более 80% и с возможностью применения на всех стадиях болезни;
- создание нового лекарственного средства со структурным решением, которое предотвращает конкуренцию двух активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) за транспортеры.

Поставленные задачи решают путем разработки новой группы маркеров для диагностики ПБХ и дифференцирования болезни на стадии с последующим разделением больных для целевого лечения.

В представленном изобретении авторы подобрали и исследовали новую группу дополнительных маркеров, применение новой группы дополнительных маркеров, которая была подобрана и отработана для диагностики стадий ПБХ, и способна уже на ранних стадиях диагностировать болезнь. Также новая группа маркеров позволяет исследовать молекулярные процессы протекания заболевания и демонстрирует необходимость одновременной остановки синтеза желчных кислот (ЖК) и стимулирования транспорта ЖК уже с первой стадии ПБХ. Таким образом, возникает необходимость в приеме лекарственного средства, которое одновременно содержит ОБК и УДХК. На первой стадии болезни применение УДХК еще может быть уместным, но, начиная со второй стадии, эффективным уже становится одновременное применение ОБК в смеси с УДХК, причем ОБК ингибирует синтез ЖК, а УДХК выводит их из организма. Но, на сегодняшний день это было невозможным, поскольку отсутствовали исследования способы идентифицирования стадий ПБХ, отсутствуют протоколы лечения и, соответственно, лекарственные средства, содержащие смесь обоих кислот: ОБК и УДХК. То есть, при применении новой группы маркеров, разделении больных на



группы в соответствии со схемами лечения, для них становится возможным переход к лечению смесью кислот, что приводит к увеличению эффективности лечения ПБХ, а именно до более чем 80% излеченных. Этот технический результат достигается именно через механизм действия двух известных для лечения этой болезни кислот, но, на определенной стадии ПБХ, и без промедления, как минимум, года с момента диагностирования ПБХ, и использование их в одном препарате дозированной лекарственной формы. Это становится возможным именно из-за идентификации молекулярных процессов в печени при ПБХ и определения стадии болезни путем применения новой группы дополнительных маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2. Благодаря этому новому техническому решению становится возможным откорректировать имеющиеся протоколы лечения и сделать лечение ПБХ более эффективным, определив схему лечения и разделив пациентов в соответствии с показателями маркеров и схем лечения, и довести количество пациентов с положительным откликом на лечение фармацевтической композицией, содержащей два АФИ - обетихолевую кислоту и урсодезоксихолевую кислоту до более чем 80%.

Поставленная задача решается тем, что дополнительные маркеры, выбранные авторами, позволяют диагностировать ПБХ на ранней стадии. В случае, когда антитела АМА/АНА уже диагностированы, но печеночные пробы в норме (первая и начало второй стадии ПБХ), на сегодняшний день диагноз ПБХ не устанавливается и лечение проводиться не будет. А при назначении дополнительных маркеров по техническому решению будет идентифицироваться наличие или отсутствие заболевания и, соответственно, назначаться схема лечения. Авторы исследовали и разделили стадии ПБХ в соответствии со значениями маркеров.

### СУТЬ ТЕХНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ

Более подробно, задача решается применением маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2 для диагностики и лечения первичного билиарного холангита.

По одному из вариантов осуществления технического решения, дополнительно применяют маркеры TNF- $\alpha$ , NLRP3, MDA.

Задача также решается фармацевтической композицией для лечения первичного билиарного холангита, содержащей урсодезоксихолевую кислоту и по

крайней мере одно вспомогательное вещество, и которая дополнительно содержит обетихоловую кислоту.

По одному из вариантов осуществления технического решения, фармацевтическая композиция выполнена в лекарственной форме таблетки без оболочки, таблетки, покрытой оболочкой или капсулы.

По одному из вариантов осуществления технического решения, фармацевтическая композиция характеризуется модифицированным высвобождением обетихоловой кислоты.

По одному из вариантов осуществления технического решения, фармацевтическая композиция характеризуется модифицированным высвобождением урсодезоксихолевой кислоты.

По одному из вариантов осуществления технического решения, фармацевтическая композиция дополнительно содержит обетихоловую кислоту, для лечения первичного билиарного холангита при значениях маркеров первичного билиарного холангита IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2:

IL-6	- не менее 3,0 пг/мл;
Nf-kB	- не менее 14,0 пг/мл
MCP-1/CCL2	- не менее 215 пг/мл;
Vcl-2	- не менее 0,24 Ед/л.

По одному из вариантов осуществления технического решения, фармацевтическая композиция дополнительно содержит обетихоловую кислоту, для лечения первичного билиарного холангита при значениях маркеров первичного билиарного холангита IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2, TNF- $\alpha$ , NLRP3, MDA:

IL-6	- не менее 3,0 пг/мл;
Nf-kB	- не менее 14,0 пг/мл
MCP-1/CCL2	- не менее 215 пг/мл

Vcl-2 - не менее 0,24 Ед/л;

TNF- $\alpha$  - не менее 0,14 нг/мл;

NLRP3 - экспрессия по крайней мере в 1,2 раза больше контроля;

MDA - не менее 4,3 нмоль/мл.

Задача также решается способом определения схемы лечения первичного билиарного холангита, включающий этапы:

А) определение уровня маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2 в образце пациента;

Б) сравнение уровня маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2 с их контрольными уровнями;

С) определение режима лечения первичного билиарного холангита на основе уровней маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2, где указанный режим лечения представляет собой режим, основанный на стимуляции ядерного рецептора FXR, который приводит к ингибированию синтеза желчных кислот, противовоспалительному, антифибротическому и антиапоптозному эффектам, и применению фармацевтической композиции, содержащей урсодезоксихолевую кислоту, по крайней мере одно вспомогательное вещество, и дополнительно содержащей обетихолеву кислоту.

По одному из вариантов осуществления технического решения, в образце пациента дополнительно определяют уровни маркеров TNF- $\alpha$ , NLRP3, MDA.

Задача также решается созданием новой твердой дозированной лекарственной формы для лечения первичного билиарного холангита, содержащей фармацевтическую композицию, которая содержит урсодезоксихолевую кислоту и по крайней мере одно вспомогательное вещество, и которая дополнительно содержит обетихолеву кислоту, где массовое соотношение урсодезоксихолевой кислоты к обетихолеву кислоту составляет от 2 : 1 до 1000 : 1, и которая содержит ядро, содержащее урсодезоксихолевую кислоту, и по крайней мере один слой, содержащий обетихолеву кислоту, и является лекарственной формой модифицированного высвобождения.

По одному из вариантов осуществления технического решения, массовое соотношение урсодезоксихолево́й кислоты к обетихолево́й кислотц составляет от 50 0: 1 до 1000 : 1.

По одному из вариантов осуществления технического решения, массовое соотношение урсодезоксихолево́й кислоты к обетихолево́й кислот составляет от 700 : 1 до 1000 : 1.

По одному из вариантов осуществления технического решения, твердая дозированная лекарственная форма содержит три слоя и ядро.

По одному из вариантов осуществления технического решения, твердая дозированная лекарственная форма содержит внешний слой, второй слой, содержащий обетихолево́ую кислоту, третий слой, и ядро, содержащее урсодезоксихолево́ую кислоту.

По одному из вариантов осуществления технического решения, внешний слой является оболочкой или слоем, резистентным к действию желудочной кислоты.

По одному из вариантов осуществления технического решения, внешний слой является нерезистентным к действию желудочной кислоты.

По одному из вариантов осуществления технического решения, второй слой содержит обетихолево́ую кислоту в количестве 1-50 мг.

По одному из вариантов осуществления технического решения, третий слой является СТОП-слоем с отложенным растворением.

По одному из вариантов осуществления технического решения, время растворения СТОП-слоя составляет 1-2 часа.

По одному из вариантов осуществления технического решения, ядро содержит урсодезоксихолево́ую кислоту в количестве 100-1000 мг.

По одному из вариантов осуществления технического решения, ядро характеризуется модифицированным высвобождением урсодезоксихолево́й кислоты в течение 1-6 часов.

По одному из вариантов осуществления технического решения, твердая дозированная лекарственная форма содержит внешний слой, являющийся нерезистентным к действию желудочной кислоты, и второй слой с содержанием

обетихоловой кислоты, третий слой, являющийся кишечнорастворимым, и ядро, содержащее урсодезоксихоловую кислоту.

По одному из вариантов осуществления технического решения, твердая дозированная лекарственная форма содержит внешний слой, резистентный к действию желудочной кислоты, второй слой, содержащий обетихоловую кислоту, третий слой с отложенным растворением, и ядро, содержащее урсодезоксихоловую кислоту.

По одному из вариантов осуществления технического решения, твердая дозированная лекарственная форма содержит внешний слой, резистентный к действию желудочной кислоты, второй слой, содержащий обетихоловую кислоту, СТОП-слой, и ядро, содержащее урсодезоксихоловую кислоту, которая применяется для лечения билиарного холангита при значениях маркеров:

IL-6	- не менее 3,0 пг/мл;
Nf-kB	- не менее 14,0 пг/мл;
MCP-1/CCL2	- не менее 215 пг/мл;
Vcl-2	- не менее 0,24 Ед/л.

По одному из вариантов осуществления технического решения, твердая дозированная лекарственная форма содержит внешний слой, резистентный к действию желудочной кислоты, второй слой, содержащий обетихоловую кислоту, третий слой с отложенным растворением, и ядро, содержащее урсодезоксихоловую кислоту, которая применяется для лечения билиарного холангита при значениях маркеров:

IL-6	- не менее 3,0 пг/мл;
Nf-kB	- не менее 14,0 пг/мл;
MCP-1/CCL2	- не менее 215 пг/мл;
Vcl-2	- не менее 0,24 Ед/л;

TNF- $\alpha$	- не менее 0,14 нг/мл;
NLRP3	- экспрессия по крайней мере в 1,2 раза больше контроля;
MDA	- не менее 4,3 нмоль/мл.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1 - графическое изображение изменения значения маркеров при использовании стандартной схемы лечения №1 (УДХК 15 мг/кг), в процентах от исходного значения.

Фиг. 2 - графическое изображение изменения значения маркеров при использовании предложенной схемы лечения №2 (УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг), в процентах от исходного значения.

Фиг. 3 - графическое изображение изменения значения маркеров при использовании предложенной схемы лечения №3 (УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг), в процентах от исходного значения.

Фиг. 4 - Значения показателей биохимических маркеров.

Фиг. 5 - Значения показателей молекулярных маркеров.

В связи с тем, что неизвестен механизм возникновения ПБХ и невозможно четко диагностировать ПБХ с определением стадии заболевания, современные протоколы лечения предусматривают применение лекарственных средств с УДХК, которые способствуют выведению ЖК. Урсодезоксихолевая кислота действительно отвечает за транспорт ЖК, но не приводит к остановке их синтеза. Также, проведенные авторами исследования с применением дополнительной группы маркеров для определения процессов воспаления, идентификации апоптоза и фиброза при ПБХ, показывают, что начиная со второй стадии ПБХ, УДХК уже не является эффективной, так как уже возникает необходимость останавливать синтез ЖК. Таким образом, за неимением исследований молекулярного механизма и диагностики ПБХ, не представлялось возможным и целесообразным использование фармацевтической композиции, которая одновременно содержит две кислоты - УДХК и ОБК.

Исходя из того, что для больных ПБХ комплаенс особенно важен (как описано выше), то такая задача решается созданием лекарственного средства для лечения ПБХ, содержащего фармацевтическую композицию с УДХК и ОБК.

Проведя собственные исследования, как теоретические так и экспериментальные, авторы данного технического решения пришли к выводу, что система диагностики и лечения ПБХ, которая используется в наше время, имеет много недостатков и нуждается в модификации.

Более подробно, было предложено использование новой группы маркеров для диагностики и коррекции лечения ПБХ, которая включает такие маркеры как IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2.

IL-6 (Interleukin 6; интерлейкин 6) - это провоспалительный интерлейкин, что синтезируется иммунными клетками. Он способен стимулировать воспалительный процесс в месте синтеза. Увеличение количества IL-6 наблюдается на ранних стадиях заболевания, когда аутоиммунный процесс только начинает развиваться. Его определение в биоптатах печени указывает на острый воспалительный процесс.

Nf-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерный фактор каппа бета) является белковым комплексом, который контролирует транскрипцию ДНК, синтез цитокинов и выживания клеток. NF-kB содержится почти во всех типах животных клеток и участвует в клеточных реакциях на такие стимулы, как стресс, цитокины, свободные радикалы, тяжелые металлы, ультрафиолетовое облучение, перекисное окисление липидов и бактериальные или вирусные антигены. NF-kB играет ключевую роль в регулировании иммунного ответа. Неправильная регуляция NF-kB связана с развитием онкологии, воспалительными и аутоиммунными заболеваниями.

MCP-1/CCL2 (MCP-1, Monocyte chemoattractant protein-1, белок хемоаттрактант моноцитов) - один из ключевых хемокинов, регулирующих миграцию и инфильтрацию моноцитов из периферической крови в ткани. При ПБХ высвобождается клетками Купфера и стимулирует миграцию моноцитов из периферической крови в ткани печени, что приводит к дальнейшему развитию воспаления.

Bcl-2 - митохондриальный фактор апоптоза. Его повышенный уровень свидетельствует о патологической гибели клеток. Данное патологическое явление может быть устранено благодаря обезвреживанию первичной причины гибели клеток (в нашем случае это токсическое действие желчных кислот и аутоиммунный процесс).

Дополнительно к вышеуказанным маркерам могут исследоваться также маркеры TNF- $\alpha$ , NLRP3, MDA.

TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha; фактор некроза опухолей альфа) - цитокин, то есть малый протеин, используемый иммунной системой для сигналинга. Первичная роль данной молекулы - регуляция активности и метаболизма иммунных клеток. Он может индуцировать воспаление и апоптоз, которые могут быть причиной многих аутоиммунных болезней. При ПБХ повышение уровня данного цитокина является одним из ранних событий, когда иммунные клетки только начинают атаковать собственные клетки, его уровень растет. Это происходит намного раньше, чем повышение уровня АЛТ/АСТ и билирубина. То есть детекция данного маркера в биоптатах печени указывает на начало развития воспалительного процесса.

NLRP3 - это белковый компонент инфламмосомы, субклеточного образования участвующий в инициации и развитии воспаления. В ряде исследований было показано, что гиперэкспрессия данного маркера стимулирует прогрессию неалкогольной жировой болезни печени. Данный белок стимулирует развитие острой фазы воспаления, фиброза и дальнейшую прогрессию ПБХ.

MDA - маркер воспаления, но с позиции перекисного окисления липидов. Его повышение свидетельствует о высоком уровне высокореактивного кислорода в тканях, что может быть вызвано как воспалением, так и иммунным ответом.

Предложенную новую группу маркеров предлагается использовать в диагностике ПБХ следующим образом. Пациенту с подозрением на ПБХ проводят исследования уровней AMA и АНА, для подтверждения наличия аутоиммунных процессов и установления диагноза ПБХ. На основе значений заявленной группы маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Bcl-2 (возможно дополнительно TNF- $\alpha$ , NLRP3, MDA) определяют стадию ПБХ. На основе установленной стадии ПБХ пациенту назначают специализированное лечение. Далее происходит мониторинг состояния пациента с возможным корректировкой врачом схемы терапии.



В результате проведенных исследований была создана схема определения стадии ПБХ на основе результатов показателей заявленной группы маркеров. Уровни маркеров приведены в процентах, где:

0% - маркер не определяется;

100% - максимальное значение уровня маркера для ПБХ.

1 стадия ПБХ - триггер, запускающий повреждения клеток печени.

Референтные значения маркеров:

1) IL-6 - 9,9-10,1 %;

2) Nf-kB - 4,5-5,5 %;

3) MCP-1/CCL2 - 4,5-5,5 %;

4) Vcl-2 - 4,5-5,5 %;

5) TNF- $\alpha$  - 10,8-13,2 %;

6) NLRP3 – 0 %;

7) MDA - 0-3,3 %.

2 стадия ПБХ - развитие холестаза и индукция воспаления. Референтные значения маркеров:

1) IL-6 - 27-33 %;

2) Nf-kB - 31,5-38,5 %;

3) MCP-1/CCL2 - 33,3-40,7 %;

4) Vcl-2 - 18-22 %;

5) TNF- $\alpha$  - 27,9-34,1 %;

6) NLRP3 - 9,9-10,1 %;

7) MDA - 4,5-5,5 %.

3 стадия ПБХ - развитие воспаления высокой интенсивности. Референтные значения маркеров:

1) IL-6 - 72-88 %;

2) Nf-kB - 67,5-82,5 %;

- 3) MCP-1/CCL2 - 7 -88 %;
- 4) Vcl-2 - 36-44 %;
- 5) TNF- $\alpha$  - 58,5-71,5 %;
- 6) NLRP3 - 54-66 %;
- 7) MDA - 22,5-27,5 %.

4 стадия ПБХ - фиброз. Референтные значения маркеров:

- 1) IL-6 - 72-88 %;
- 2) Nf-kB - 67,5-82,5 %;
- 3) MCP-1/CCL2 - 72-88 %;
- 4) Vcl-2 - 72-88 %;
- 5) TNF- $\alpha$  - 72,9-89,1 %;
- 6) NLRP3 - 81-99 %;
- 7) MDA - 40,5-49,5 %.

5 стадия ПБХ - цирроз. Референтные значения маркеров:

- 1) IL-6 - 36-44 %;
- 2) Nf-kB - 40,5-49,5 %;
- 3) MCP-1/CCL2 - 31,5-38,5 %;
- 4) Vcl-2 - 36-44 %;
- 5) TNF- $\alpha$  - 45,9-56,1 %;
- 6) NLRP3 - 72-88 %;
- 7) MDA - 58,5-71,5 %.

Как видно из приведенной схемы, исследование уровней заявленной группы маркеров дает возможность понять, какие именно патологические процессы происходят в печени и с какой интенсивностью, и позволяет четко дифференцировать стадии ПБХ и адекватно назначить или скорректировать лечение. Благодаря предложенным маркерам появляется возможность определить ПБХ уже с первой стадии заболевания. Также, заявленные маркеры

демонстрируют появление процессов воспаления и апоптоза уже с начальных стадий ПБХ, таким образом доказывая необходимость применения ОБК в композиции с УДХК совместно, начиная с первых стадий заболевания.

Более того, использование заявленной группы маркеров позволят диагностировать ПБХ на ранней стадии. Например, когда у человека диагностировали антитела АМА и АНА, но печеночные пробы в норме, врач, скорее всего, не установит диагноз ПБХ. В результате возникает опасная ситуация, когда без надлежащего лечения заболевания будет прогрессировать на дальнейшие стадии. В то же время, исследования заявленной группы маркеров является более точным поскольку покажет повышенные значения, несмотря на относительно нормальные печеночные пробы, что обуславливает назначение врачом рецептурных лекарственных средств.

### Лечение ПБХ

Развитие ПБХ связано с потерей иммунной толерантности к PDC-E2. Дефектный клиренс апоптозных тел, которые высвобождаются во время гибели билиарных эндотелиальных клеток (BECs) является возможным источником аутоантигенов и дальнейших аутоиммунных реакций. Таким образом, интактный и антигенно реактивный PDC-E2, который был обнаружен на поверхности мембраны апоптозных тел из культивируемых холангиоцитов человека, экспозирует на поверхности апотопы, которые отсутствуют в других типах клеток. Данные апотопы могут стимулировать иммунный ответ и доступны для АМА, что объясняет появление селективного аутоиммунитета против желчных путей при ПБХ.

Кроме того, апоптозные тела, высвобождаемые из холангиоцитов, в сочетании с АМА, стимулируют всплеск уровня провоспалительных цитокинов.

Кроме PDC-E2, другие митохондриальные аутоантигены, включая субъединицу E2 комплекса оксо-глутаратдегидрогеназы и субъединицу E2 комплекса 2-оксокислот-дегидрогеназы с разветвленной цепью, также были представлены в апоптозных телах, которые высвободились из холангиоцитов, подвергшихся воздействию токсичных желчных кислот, и таким образом происходит развитие аутоиммунной реакции.

В процессе развития заболевания, разрушающиеся клетки (гепатоциты и холангиоциты), высвобождают медиаторы, влияющие на синусоидальные клетки,

среди которых выделяют звездчатые клетки - основные клетки, которые синтезируют матрикс в поврежденной печени. В нормальном состоянии, звездчатые клетки находятся в пространстве Диссе и является основным депо витамина А, участвуют в регуляции фиброгенеза. В результате прогрессирующего хронического повреждения, звездчатые клетки активируются и дифференцируются в миофибробластоподобные клетки, приобретая сократительные, провоспалительные и провофибротические свойства. В дальнейшем это приводит к нарушению взаимодействия фиброзных и антифиброзных механизмов, что приводит к избыточному синтезу экстрацеллюлярного матрикса и формированию фиброза печени.

В частности, важными эффекторными клетками для развития воспаления является клетки Купфера, региональные макрофаги печени. Когда в результате аутоиммунных процессов начинается гибель клеток печени, именно клетки Купфера реагируют на молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями, которые высвобождаются из мертвых клеток (DAMP) и стимулируют дальнейшее воспаление. Именно они рекрутируют циркулирующие моноциты крови к печени, и стимулируют звездчатые клетки печени, которые начинают продуцировать соединительную ткань, что приводит к фиброзу. Это, в свою очередь, приводит к дальнейшему развитию воспаления, фиброза, цирроза и рака печени.

Как было сказано выше, в настоящее время для лечения ПБХ используют сначала лекарственные средства, содержащие урсодезоксихолевую кислоту, а, при отсутствии эффективности или непереносимости, назначают лекарственные средства с обетихоловой кислотой. Для того, чтобы лучше понять недостатки такого подхода необходимо рассмотреть механизмы действия обеих кислот.

Экспериментальные данные свидетельствуют о трех основных механизмах действия УДХК:

- защита холангиоцитов против цитотоксических гидрофобных желчных кислот;
- стимуляция гепатобилиарной секреции;
- защита гепатоцитов от апоптоза, вызванного желчными кислотами.

Одним из защитных механизмов УДХК против холестаза является утилизация накопленных желчных кислот. Однако, секреторная способность гепатоцитов тесно связана с наличием транспортных белков в канальцевой мембране. В связи с этим, УДХК стимулирует экспрессию белков насосов экспортеров желчных солей (BSEP), белков, связанных со стойкостью к различным лекарственным средствам (MDR3) и (MRP4), и также способствуют элиминации желчных кислот из гепатоцитов.

Кроме того, еще одним механизмом защиты гепатоцитов от токсичных желчных кислот является ингибирование захвата ЖК транспортерами в просвете кишечника, за счет конкуренции УДХК за участки связывания с транспортерами.

Клинические исследования эффективности УДХК продемонстрировали снижение уровня аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови больного, независимо от улучшений процессов на гистологическом уровне. Остаются дискуссии относительно эффективности УДХК с точки зрения общей выживаемости больных, влияния на необходимость трансплантации печени или достижения улучшений на гистологическом уровне.

Дискуссия о том, влияет ли УДХК на выживаемость и смертность пациентов без трансплантации печени, освещается в обзорных статьях и мета-анализах, где ученые соглашались насчет определенного контроля биохимических показателей у пациентов, принимающих УДХК, тогда как влияние на гистопатологию и выживаемость без трансплантации невозможно оценить в ходе исследований. Однако, факт заключается в том, что УДХК не является идеальным лекарственным средством для лечения ПБХ, и она не всегда останавливает прогрессирование заболевания.

Кроме этого, бессимптомные случаи ПБХ имеют благоприятный природный анамнез, и их нельзя рассматривать в одной когорте с симптоматическим ПБХ. Следует особо отметить, что двое из трех бессимптомных больных ПБХ получают пользу от использования УДХК, по сравнению с равным или лучшим анамнезом с сообщениями о 57%, 70% и более 90% 10-летней выживаемости пациентов, не получавших никакого лечения. Дополнительно, ожидаемая средняя выживаемость бессимптомных больных ПБХ составляла 10 и 16 лет в двух больших когортах, за которыми наблюдали в течение 24 лет, тогда как средняя выживаемость симптоматических пациентов составляет примерно 7 лет.

Систематический обзор 16 рандомизированных клинических испытаний, оценивающий эффективность использования УДЖК при ПБХ против плацебо, не продемонстрировал значительного влияния УДЖК на смертность или необходимость трансплантации печени у пациентов. Эффекты УДЖК не выходят за рамки определенного улучшения уровня билирубина в сыворотке крови, печеночных проб АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы. Было установлено, что УДЖК не улучшает протекание у пациента таких симптомов как зуд и утомляемость, аутоиммунные состояния, гистологию печени и портальное давление. Кроме того, применение УДЖК было существенно связано с развитием неблагоприятных явлений, таких как увеличение массы тела.

Учитывая эти сведения, можно сделать выводы, что, хотя УДЖК и имеет определенную терапевтическую активность и доказанную эффективность, она является эффективной лишь на ранних стадиях ПБХ и у бессимптомных больных.

Механизм действия обетихоловой кислоты. ОБК является производным первичной желчной кислоты человека, хенодезоксихоловой кислоты и первым в своем классе агонистом, который избирательно связывается с ядерным фарнезоидным X рецептором FXR. Благодаря химической модификации, родство ОБК к FXR в 100 раз выше, чем у хенодезоксихоловой кислоты, являющейся естественным агонистом FXR. FXR является одним из ключевых транскрипционных факторов, который гиперэкспрессирован в печени, почках, кишечнике и надпочечниках, и играет ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний печени. FXR обладает противовоспалительными свойствами за счет ингибирования гена NF-κB. FXR регулирует синтез желчных кислот с помощью двух различных механизмов. В печени FXR повышает экспрессию гена SHP (small heterodimer partner). Ген SHP подавляет транскрипцию ферментов синтеза желчных кислот как CYP7A1 и CYP8B1, уменьшая таким образом синтез желчных кислот в гепатоцитах. Кроме того, FXR регулирует активность транспортных систем желчных кислот в гепатоцитах. В гепатоцитах FXR участвует в процессах воспаления печени, фиброза, регуляции метаболических путей и регенерации.

Кроме своей центральной роли в метаболизме желчных кислот, активация FXR также регулирует экспрессию различных генов, участвующих в метаболизме глюкозы, липидов и липопротеинов. Печеночный FXR подавляет синтез и поглощения жирных кислот и усиливает бета-окисления, регулируя гомеостаз липидов.

ОБК подавляет индуцированную метаболическим стрессом активацию белка p53 и апоптоз поврежденных гепатоцитов. Кроме того, было показано, что кроме гепатоцитов, ОБК проявляет противовоспалительные и антифибротические свойства в иммунных клетках, клетках гладких мышц сосудов, эндотелиальных клетках и фибробластах *in vitro* и *in vivo*.

Также было показано, что стимуляция FXR в клетках печеночных макрофагов с помощью ОБК, оказывала противовоспалительное действие, ингибировала развитие фиброза и стимулировала регенерацию тканей печени.

Сравнение действия УДХК и ОБК. Как было сказано выше, главными механизмами действия УДХК является иммуномодулирующее действие, угнетение поглощения гидрофобных ЖК из просвета кишечника и стимуляция высвобождения ЖК с гепатоцитов, в то время как для ОБК это модуляция действия FXR, противовоспалительное и антифибротическое действие, ингибирование синтеза ЖК.

Исходя из вышеуказанной схемы 5 стадий развития ПБХ (1 - триггер, запускающий повреждения клеток печени; 2 - развитие холестаза и индукция воспаления; 3 - развитие воспаления высокой интенсивности; 4 – фиброз; 5 - цирроз), УДХК работает только на первых двух стадиях, так как ее противовоспалительные свойства крайне слабы, а ОБК работает со второй до последней стадии. Со второй стадии ПБХ уже не целесообразно тратить время на лечение пациента лекарственными средствами с УДХК, так как велик процент развития заболевания и перехода к необратимым стадиям. Поэтому точное и своевременное диагностирование стадии ПБХ приведет к тому, что можно назначить более безопасное и эффективное лечение, и применить смесь/композицию двух кислот.

#### СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ЗДИЙСЕННЯ ТЕХНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ

Для того, чтобы исследовать возможность использования новых маркеров для диагностики ПБХ, было проведено молекулярно-биологические исследования концентрации маркеров воспаления, апоптоза и перекисного окисления липидов у пациентов с диагностированным ПБХ и здоровых волонтеров. Результаты представлены ниже в Таблицах 1-3.

Антропоморфная характеристика здоровых добровольцев и пациентов с диагностированным ПБХ

	Здоровые волонтеры (N=58)	Больные с ПБХ (N=60)
Возраст (годы)		
Среднее значение (годы)	59,24	59,6
Диапазон (годы)	41-78	47-79
Пол		
Мужчины (N)	10	5
Женщины (N)	48	55
Лабораторные показатели (среднее значение)		
АЛТ (Ед/л)	19,5	83
АСТ (Ед/л)	25,94	110
ГГТ (Ед/л)	23,4	210,5
Лужна фосфатаза (Ед/л)	87	354
Загальний білірубін (мкмоль)	9,2	44,2
Наявність антитіл АМА (%)	0	98
IgM (г/л)	0,6	5,21

Для определения концентрации маркеров в сыворотке крови, использовали методы хемолуминисценции и иммуноферментный анализ.

Уровень воспалительных и апоптозных маркеров в сыворотке крови

	Здоровые волонтеры	Больные с ПБХ
TNF-α (нг/мл)	0,125	0,35
IL-6 (пг/мл)	2,15	25,42
Nf-κB (пг/мл)	12,2	68,5
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	212,2	475,4



Vcl-2 (Ед/л)	0,22	0,46
MDA (нмоль/мл)	4,21	24,02

Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод о том, что у пациентов с ПБХ в крови определяется повышенный уровень маркеров воспаления (TNF- $\alpha$ , IL-6, Nf-kB, MCP-1), апоптоза (Vcl-2), а также маркера перекисного окисления липидов (MDA).

Для определения уровня мРНК провоспалительных маркеров и маркеров апоптоза, у здоровых добровольцев и пациентов с ПБХ были отобраны образцы биоптатов печени. Уровень мРНК определяли с помощью RT-PCR метода.

Таблица 3

Уровень мРНК маркеров в биоптатах печени (в % по сравнению с контрольной группой)

	Здоровые волонтеры	Больные с ПБХ
TNF- $\alpha$	100%	241%
IL-6	100%	267%
Nf-kB	100%	233%
MCP-1/CCL2	100%	213%
Каспаза-1	100%	178%
SYK	100%	387%

Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод о том, что уровень экспрессии провоспалительных генов (TNF- $\alpha$ , IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, SYK) и генов апоптоза (Каспаза-1) был выше у пациентов с диагностированным ПБХ, чем у здоровых добровольцев.

Интерпретация результата

TNF- $\alpha$ , IL-6, Nf- $\kappa$ B, MCP-1, SYK - являются мощными маркерами воспаления в тканях. Их повышенная активность свидетельствует об острой фазе воспаления. Для того чтобы ингибировать данное воспаление, необходимо использовать сильные противовоспалительные средства с локальным действием. То есть проявление таких маркеров дает возможность применять уже не просто УДХК, а немедленно переходить к смеси кислот, УДХК и ОБК.

Bcl-2, Каспаза-1 - митохондриальные факторы апоптоза. Их повышенный уровень свидетельствует о патологической гибели клеток. Данное патологическое явление может быть устранено благодаря обезвреживанию первичной причины гибели клеток (в нашем случае это токсическое действие желчных кислот и аутоиммунный процесс). Опять же, еще один маркер, который подтверждает необходимость применения смеси: для аутоиммунного процесса - УДХК, а для вывода и остановки синтеза ЖК - УДХК и ОБК вместе.

MDA - маркер перекисного окисления липидов. Его повышение свидетельствует о высоком уровне высокореактивного кислорода в тканях, что может быть вызвано как воспалением так и иммунным ответом.

В общем, определение предложенных авторами маркеров позволяет достичь следующих преимуществ:

1) Прежде всего, их использование дает возможность диагностировать ПБХ на очень ранних стадиях, до того как начнется разрушение клеток печени и фиброз, в то время как биохимические маркеры (АЛТ/АСТ и билирубин) показывают не начало, а прогрессию болезни. Успешная диагностика и начало лечения заболевания на ранних стадиях, в свою очередь, позволяют приблизить показатели процента выздоровления пациентов до 100%.

2) Выбор правильной стратегии лечения. Без понимания молекулярного патогенеза невозможно подобрать правильное индивидуальное лечение.

3) Более детальное и точное отслеживание динамики заболевания и более эффективное корректировки лечения с учетом состояния пациента.

После получения полной клинической картины заболевания на основе результатов исследования предложенных маркеров можно перейти непосредственно к лечению.

На сегодняшний день нет лекарственного средства, которое является эффективным для лечения ПБХ на всех стадиях его протекания.

В результате проведенных исследований по использованию маркеров при лечении ПБХ, было показано, что у пациентов с диагностированным ПБХ наблюдается повышение маркеров воспаления и апоптоза, что говорит о целесообразности изменения протоколов лечения ПБХ, в частности, о необходимости одновременного применения УДХК и ОБК в одной лекарственной форме.

Для этих целей была разработана новая универсальную фармацевтическая композиция лекарственного средства для лечения ПБХ, которое содержит и урсодезоксихолевую и обетихоловую кислоты, и является эффективной в использовании на всех стадиях ПБХ и характеризуется комплексным механизмом действия. В частности, использование новой фармацевтической композиции позволяет одновременно блокировать транспорт и синтез желчных кислот и позволяет достичь выраженного гепатопротекторного эффекта.

Заявленная фармацевтическая композиция, по некоторым вариантам осуществления технического решения, может иметь следующий состав:

	Опис	Склад
Вариант I	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 100 мг Обетихоловая кислота – 1 мг Наполнитель
Вариант II	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 100 мг Обетихоловая кислота – 2,5 мг Наполнитель
Вариант III	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 100 мг Обетихоловая кислота – 5 мг Наполнитель
Вариант IV	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 100 мг Обетихоловая кислота – 10 мг Наполнитель

Вариант V	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 100 мг Обетихолевая кислота – 20 мг Наполнитель
Вариант VI	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 100мг Обетихолевая кислота – 50 мг Наполнитель
Вариант VII	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 250 мг Обетихолевая кислота – 1 мг Наполнитель
Вариант VIII	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 250 мг Обетихолевая кислота – 2,5 мг Наполнитель
Вариант IX	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 250 мг Обетихолевая кислота – 5 мг Наполнитель
Вариант X	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 250 мг Обетихолевая кислота – 10 мг Наполнитель
Вариант XI	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 250 мг Обетихолевая кислота – 20 мг Наполнитель
Вариант XII	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 250 мг Обетихолевая кислота – 50 мг Наполнитель
Вариант XIII	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 500 мг Обетихолевая кислота – 1 мг Наполнитель
Вариант XIV	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 500 мг Обетихолевая кислота – 2,5 мг Наполнитель

Вариант XV	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 500 мг Обетихолевая кислота – 5 мг Наполнитель
Вариант XVI	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 500 мг Обетихолевая кислота – 10 мг Наполнитель
Вариант XVII	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 500 мг Обетихолевая кислота – 20 мг Наполнитель
Вариант XVIII	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 500 мг Обетихолевая кислота – 50 мг Наполнитель
Вариант XIX	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 1000 мг Обетихолевая кислота – 1 мг Наполнитель
Вариант XX	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 1000 мг Обетихолевая кислота – 2,5 мг Наполнитель
Вариант XXI	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 1000 мг Обетихолевая кислота – 5 мг Наполнитель
Вариант XXII	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 1000 мг Обетихолевая кислота – 10 мг Наполнитель
Вариант XXIII	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 1000 мг Обетихолевая кислота – 20 мг Наполнитель
Вариант XXIV	Таблетка, покрытая оболочкой	Урсодезоксихолевая кислота – 1000 мг Обетихолевая кислота – 50 мг Наполнитель

Указанные варианты могут быть получены, например, следующими способами.

#### Способ 1

Шаг 1: Дозировка. Взвесить необходимое количество активных и вспомогательных компонентов.

Шаг 2: Просеивание сырья. Просеивания сырья через сито с определенным размером сетки, в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 3: Сухое смешивания. Просеянные материалы переносят в аппарат для сухого смешивания и перемешивают в течение определенного времени и при определенной скорости перемешивания в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 4: Приготовление пасты. Смешать определенный объем очищенной воды EP определенной температуры с основой для приготовления пасты.

Шаг 5: Смешивание и связки. Гранулирования. Полученную в п.4 пасту смешать с порошком из п.3. в грануляторе.

Шаг 6: Полусушка. Гранулы полученные в п.5, перенести в аппарат для сушки и сушить при определенной температуре определенное количество времени, в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 7: Дробление и просеивание всех высушенных гранул, полученных на этапе 6.

Шаг 8: Окончательное высушивание. Гранулы, полученные в п.7, переносят в аппарат для сушки и сушат при определенной температуре определенное количество времени, в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

#### Шаг 9: Смазка

Все просеянные гранулы переносят в блендер и перемешивают определенное количество времени. Добавляют материал для смазывания полученных гранул и перемешивают определенное количество времени.

#### Шаг 10: Компрессия таблеток.

Шаг 11. Покрытие таблеток оболочкой.

Способ 2.

Шаг 1: Дозировка. Взвесить необходимое количество активных и вспомогательных компонентов.

Шаг 2: Просеивание сырья. Просеивания сырья через сито с определенным размером сетки, в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 3. Сухое смешивание. Просеянные материалы переносят в аппарат для сухого смешивания и перемешивают в течение определенного времени и при определенной скорости перемешивания в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 4. Добавление гранулирующего раствора, смачивание.

К полученной в п.3 сухой смеси добавляют заранее приготовленный гранулирующий раствор и перемешивают.

Шаг 5. Полученную в п.4 смесь переносят в гранулятор и перемешивают.

Шаг 6. Высушивание. Гранулы, полученные в п.5, переносят в аппарат для сушки и сушат при определенной температуре определенное количество времени, в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 7. Покрытие гранул оболочкой.

Способ 3.

Шаг 1: Дозировка. Взвесить необходимое количество активных и вспомогательных компонентов.

Шаг 2: Просеивание сырья. Просеивания сырья через сито с определенным размером сетки, в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 3. Сухое смешивание. Просеянные материалы переносят в аппарат для сухого смешивания и перемешивают в течение определенного времени и при определенной скорости перемешивания в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 4. Готовят гранулирующий раствор. В емкость для приготовления добавляют основу гранулирующего раствора, добавляют очищенную воду EP, перемешивают определенное время, в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 5. Добавление гранулирующего раствора, смачивания.

К полученной в п.3 сухой смеси добавляют гранулирующий раствор, полученный в п.4 и перемешивают.

Шаг 6. Полученную в п.5 смесь переносят в гранулятор и перемешивают.

Шаг 7. Сушка. Гранулы, полученные в п.6, переносят в аппарат для сушки и сушат при определенной температуре определенное количество времени, в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 8. Покрытие гранул оболочкой.

Способ 4.

Шаг 1: Дозировка. Взвесить необходимое количество активных и вспомогательных компонентов.

Шаг 2: Просеивание сырья. Просеивания сырья через сито с определенным размером сетки, в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 3. Сухое смешивание. Просеянные материалы переносят в аппарат для сухого смешивания и перемешивают в течение определенного времени и при определенной скорости перемешивания в соответствии с технической инструкцией на изготовление лекарственного средства.

Шаг 4: Компрессия таблеток.

Шаг 5. Покрытие таблеток оболочкой.

Было проведено двойное слепое клиническое исследование эффективности комбинированной фармацевтической композиции УДХК и ОБК по сравнению с композицией с УДХК для пациентов со значением показателей предложенной группы маркеров:

- IL-6 - не менее 10%;



- Nf-κB - не менее 5%;
- MCP-1/CCL2 - не менее 5%;
- Bcl-2 - не менее 5%;
- TNF-α - не менее 12%;
- MDA - не менее 0,5%.

Таблица 4

## Характеристика исследовательских групп до начала лечения

	Группа “УДХК 15 мг/кг” (N=68)	Группа “УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг” (N=65)	Группа “УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг” (N=63)
Возраст (годы)			
Среднее значение (годы)	59,6	58,2	59,1
Диапазон (годы)	47-79	47-78	48-77
Пол			
Мужчины (N)	9	7	3
Женщины (N)	59	58	60
Лабораторные показатели (средние значения)			
АЛТ (Ед/л)	82,7	71,33	84,3
АСТ (Ед/л)	105,2	106,9	112,5
ГГТ (Ед/л)	207,5	212,3	208,8
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	368	349	325
Общий билирубин (мкмоль/л)	40,3	38,6	41,33
Наличие антител АМА (%)	95	98	94
IgM (г/л)	0,5	0,7	0,58
TNF-α (нг/мл)	0,33	0,35	0,33
IL-6 (пг/мл)	23,54	24,87	26,2

Nf-κB (пг/мл)	65,5	67,6	69,5
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	468,5	485,4	495,2
Vcl-2 (Ед/мл)	0,72	0,69	0,71
MDA (нмоль/мл)	23,08	22,58	24,01

Сравнение эффективности комбинированного (УДХК + ОБК) и монопрепарата (УДХК) проводилось в течение 6 и 12 месяцев. Пациенты с диагностированным ПБХ были разделены на 3 группы в зависимости от схемы лечения:

- 1) Группа 2 - УДХК 15 мг/кг;
- 2) Группа 3 - УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг;
- 3) Группа 4 - УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг.

После проведенного лечения у пациентов отбирали пробы венозной крови и определяли концентрации биохимических и молекулярных маркеров.

В качестве показателей эффективности лечения использовали две группы показателей: биохимические и молекулярно биологические.

К первой группе относятся: АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ.

Ко второй: TNF-α, IL-6, Nf-κB, MCP-1/CCL2, VCL-2, MDA.

Результаты исследований приведены в таблицах 5-6.

Таблица 5

Значения показателей концентрации маркеров в плазме крови (6 мес)

	УДХК 15 мг/кг (N=68)		УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг (N=65)		УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг (N=63)	
	До	После	До	После	До	После
АЛТ (Ед/Л)	55,7	37,5	56,33	28,2	58,3	25,3
АСТ (Ед/Л)	58,6	39,4	59,5	31,7	61,4	25,1
ГГТ(Ед/Л)	207,5	135,2	212,3	74,2	208,8	60,2

Щелочная фосфатаза (Ед/Л)	297,2	190	284,5	147,2	281,2	120,2
Общий билирубин (мкмоль/л)	57,6	20	59,8	12,8	54,3	12,1
TNF-α (нг/мл)	0,33	0,29	0,35	0,123	0,33	0,1
IL-6 (пг/мл)	23,54	20,2	24,87	5,15	26,2	3,15
Nf-κB (пг/мл)	65,5	60,2	67,6	15,2	69,5	12,3
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	468,5	412,3	485,4	212,8	495,2	200,2
Vcl-2 (Ед/мл)	0,42	0,4	0,39	0,3	0,41	0,28
MDA (нмоль/мл)	23,08	22,01	22,58	10,17	24,01	7,2

Таблица 6

Изменение концентрации маркеров в плазме крови, в процентах от начальной концентрации (6 мес)

	УДХК 15 мг/кг (N=68)		УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг (N=65)		УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг (N=63)	
	До	После	До	После	До	После
АЛТ (Ед/л)	100	67,32	100	50,06	100	43,40
АСТ (Ед/л)	100	67,24	100	53,28	100	40,88
ГГТ(Ед/л)	100	65,16	100	34,95	100	28,83

Щелочная фосфатаза (Ед/л)	100	63,93	100	51,74	100	42,75
Общий билирубин (мкмоль/мл)	100	34,72	100	21,40	100	22,28
TNF-α (нг/мл)	100	87,88	100	35,14	100	30,30
IL-6 (пг/мл)	100	85,81	100	20,71	100	12,02
Nf-κB (пг/мл)	100	91,91	100	22,49	100	17,70
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	100	88,00	100	43,84	100	40,43
Vcl-2 (Ед/мл)	100	95,24	100	76,92	100	68,29
MDA (нмоль/мл)	100	95,36	100	45,04	100	29,99

Исследование эффективности лечения пациентов УДХК или УДХК + ОБК (12 мес).

Таблица 7

Значения показателей концентрации маркеров в плазме крови (12 мес)

	УДХК 15 мг/кг (N=68)		УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг (N=65)		УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг (N=63)	
	До	После	До	После	До	После
АЛТ (Ед/л)	82,7	55,67	71,33	35,7	84,3	36,59
АСТ (Ед/л)	105,2	70,73	106,9	56,96	112,5	45,99
ГГТ(Ед/л)	207,5	135,2	212,3	74,2	208,8	60,2
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	368.4	235.36	349	180.57	325	138.93

Общий (мкмоль/л)	40,3	26,03	38,6	14,74	41,33	9,2
TNF-а (нг/мл)	0,33	0,29	0,35	0,123	0,33	0,1
IL-6 (пг/мл)	23,54	20,2	24,87	5,15	26,2	3,15
Nf-kB (пг/мл)	65,5	60,2	67,6	15,2	69,5	12,3
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	468,5	412,3	485,4	212,8	495,2	200,2
Vcl-2 (Ед/мл)	0.72	0,52	0,69	0.43	0,71	0,34
MDA (нмоль/мл)	23,08	22,01	22,58	10,17	24,01	7,2

Таблица 8

Изменение значений показателей концентрации маркеров в процентах от начальной концентрации (12 мес)

	УДХК 15 мг/кг (N=68)		УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг (N=65)		УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг (N=63)	
	До (%)	После (%)	До (%)	После м	До (%)	После (%)
АЛТ (Ед/л)	100	67,32	100	50,06	100	43,40
АСТ (Ед/л)	100	67,24	100	53,28	100	40,88
ГГТ(Ед/л)	100	65,16	100	34,95	100	28,83
Щелочная фосфатаза (Після)	100	63,93	100	51,74	100	42,75
Общий билирубин (мкмоль/л)	100	64,58	100	38,2	100	22,28
TNF-а (нг/мл)	100	87,88	100	35,14	100	30,30
IL-6 (пг/мл)	100	85,81	100	20,71	100	12,02
Nf-kB (пг/мл)	100	91,91	100	22,49	100	17,70
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	100	88,00	100	43,84	100	40,43

Bcl-2 (Ед/мл)	100	72	100	62,32	100	47,89
MDA (нмоль/мл)	100	95,36	100	45,04	100	29,99

Основываясь на полученных результатах, мы можем сделать следующие выводы:

1. Монопрепарат урсодезоксихолевой кислоты был более эффективным для снижения биохимических, но не молекулярно-биологических маркеров воспаления и апоптоза.

2. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на маркеры воспаления, апоптоза и перекисного окисления липидов было незначительным.

3. Использование комбинированных препаратов позволило снизить не только биохимические показатели но и эффективно справиться с острым воспалительным процессом и приостановить гибель клеток и развитие фиброза.

Более подробные результаты исследований по месяцам приведены ниже в таблицах 9-14.

Таблица 9

Изменение значения маркеров при использовании стандартной схемы лечения №1 (УДХК 15 мг/кг), в единицах измерения

	Месяцы					
	0	1	3	6	9	12
АЛТ (Ед/л)	82,7	80,4	74,81	68,2	62,47	55,67
АСТ (Ед/л)	105,2	100,7	87,3	81,4	74,5	70,73
ГГТ(Ед/л)	207,5	198	178,8	156,2	141,5	135,2
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	368,4	352,5	290,6	269,45	247,5	235,36
Общий билирубин (мкмоль/л)	40,3	39,8	33,8	32,8	28,03	26,03
TNF-а (нг/мл)	0,33	0,33	0,324	0,315	0,3	0,29
IL-6 (пг/мл)	23,54	23,35	22,95	22	21,48	20,2
Nf-kB (пг/мл)	65,5	64,4	64,1	62,8	61,4	60,2
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	468,5	465,4	448	431,4	419,7	412,3

Vcl-2 (Ед/мл)	0,72	0,68	0,62	0,58	0,54	0,52
MDA (нмоль/мл)	23,08	22,87	22,54	22,37	22,12	22,01

Таблица 10

Изменение значения маркеров при использовании стандартной схемы лечения №1 (УДХК 15 мг/кг), в процентах от начального значения

	Месяцы					
	0	1	3	6	9	12
АЛТ (Ед/л)	100,00	97,22	90,46	82,47	75,54	67,32
АСТ (Ед/л)	100,00	95,72	82,98	77,38	70,82	67,23
ГГТ(Ед/л)	100,00	95,42	86,17	75,28	68,19	65,16
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	100,00	97,20	88,10	74,45	69,18	63,93
Общий билирубин (мкмоль/л)	100,00	96,18	87,50	77,60	70,49	64,58
TNF-а (нг/мл)	100,00	100,00	98,18	95,45	90,91	87,88
IL-6 (пг/мл)	100,00	99,19	97,49	93,46	91,25	85,81
Nf-κB (пг/мл)	100,00	98,32	97,86	95,88	93,74	91,91
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	100,00	99,34	95,62	92,08	89,58	88,00
Vcl-2 (Ед/мл)	100,00	94,44	86,11	80,56	75,00	72,22
MDA (нмоль/мл)	100,00	99,09	97,66	96,92	95,84	95,36

Вышеописанные данные показывают изменение значений биохимических и молекулярных маркеров развития ПБХ, при использовании схемы лечения №1. Видно, что выбранная схема лечения была наиболее эффективной в снижении таких маркеров как АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина и VCL-2, которые указывают что такая схема лечения является в определенной степени эффективной, но она имеет незначительное влияние на процессы воспаления.

Таблица 11

Изменение значения маркеров при использовании предложенной схемы лечения №2 (УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг), в единицах измерения

	Месяцы					
	0	1	3	6	9	12
АЛТ (Ед/л)	71,33	69,7	61,7	52,75	41,79	35,7
АСТ (Ед/л)	106,9	101,4	87	79,45	71,7	56,96
ГГТ(Ед/л)	212,3	207,4	184,4	134,6	87,5	74,2
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	349	332,3	285,6	245,8	210,5	180,57
Общий билирубин (мкмоль/л)	38,6	37,6	31,05	24,8	16,87	14,74
TNF-а (нг/мл)	0,35	0,27	0,24	0,178	0,14	0,123
IL-6 (пг/мл)	24,87	18,6	16,7	12,6	8,9	5,15
Nf-kB (пг/мл)	67,6	59,7	41,5	29,7	19,4	15,2
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	485,4	403,6	301,5	270	235,4	212,8
Vcl-2 (Ед/мл)	0,69	0,67	0,62	0,51	0,45	0,43
MDA (нмоль/мл)	22,58	19,68	17,8	13,8	12,6	10,17



Таблица 12

Изменение значения маркеров при использовании предложенной схемы лечения №2 (УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг), в процентах от начального значения

	Месяцы					
	0	1	3	6	9	12
АЛТ (Ед/л)	100,00	97,71	86,50	73,95	58,59	50,05
АСТ (Ед/л)	100,00	94,86	81,38	74,32	67,07	53,28
ГГТ(Ед/л)	100,00	97,69	86,86	63,40	41,22	34,95
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	100,00	95,60	84,91	70,29	57,32	51,74
Общий билирубин (мкмоль/л)	100,00	98,16	76,76	59,87	49,16	38,19
TNF-а (нг/мл)	100,00	77,14	68,57	50,86	40,00	35,14
IL-6 (пг/мл)	100,00	74,79	67,15	50,66	35,79	20,71
Nf-kB (пг/мл)	100,00	88,31	61,39	43,93	28,70	22,49
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	100,00	83,15	62,11	55,62	48,50	43,84
Vcl-2 (Ед/мл)	100,00	97,10	89,86	73,91	65,22	62,32
MDA (нмоль/мл)	100,00	87,16	78,83	61,12	55,80	45,04

Вышеописанные данные показывают изменение значений биохимических и молекулярных маркеров развития ПБХ, при использовании схемы лечения №2. Видно, что выбранная схема лечения была более эффективной чем схема №1.

Кроме того, что в данном случае происходило более значительное снижение биохимических маркеров характеризующих общее функциональное состояние печени, также происходило значительное снижение маркеров воспаления, хемоаттракции моноцитов из периферической крови, апоптоза и перекисного окисления липидов.

Таблица 13

Изменение значения маркеров при использовании предложенной схемы лечения №3 (УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг), в единицах измерения

	Месяцы					
	0	1	3	6	9	12
АЛТ (Ед/л)	84,3	82,4	71,9	59,1	41,8	36,59
АСТ (Ед/л)	112,5	109,6	85,6	69,96	51,8	45,99
ГГТ(Ед/л)	208,8	198,6	135	106	89,5	60,2
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	325	319,5	289,57	210,5	178,57	138,93
Общий билирубин (мкмоль/л)	41,33	39,25	31,05	24,6	16,8	9,2
TNF-а (нг/мл)	0,33	0,28	0,25	0,18	0,13	0,1
IL-6 (пг/мл)	26,2	21,3	16,9	13,69	7,45	3,15
Nf-kB (пг/мл)	69,5	57,61	35,6	22	14,6	12,3
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	495,2	401,7	301,8	270,2	230,8	200,2
Vcl-2 (Ед/мл)	0,71	0,68	0,64	0,52	0,46	0,34
MDA (нмоль/мл)	24,01	21,5	18,6	13,8	7,92	7,2

Таблица 14

Изменение значения маркеров при использовании предложенной схемы лечения №3 (УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг), в процентах от начального значения

	Месяцы					
	0	1	3	6	9	12
АЛТ (Ед/л)	100,00	97,75	85,29	70,11	49,58	43,40
АСТ (Ед/л)	100,00	97,42	76,09	62,19	46,04	40,88
ГГТ(Ед/л)	100,00	95,11	64,66	50,77	42,86	28,83
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	100,00	98,67	74,32	62,19	47,21	42,75
Загальний білірубін (мкмоль/л)	100,00	96,50	65,56	36,10	29,10	22,28
TNF-а (нг/мл)	100,00	84,85	75,76	54,55	39,39	30,30
IL-6 (пг/мл)	100,00	81,30	64,50	52,25	28,44	12,02
Nf-kB (пг/мл)	100,00	82,89	51,22	31,65	21,01	17,70
MCP-1/CCL2 (пг/мл)	100,00	81,12	60,95	54,56	46,61	40,43
Vcl-2 (Ед/мл)	100,00	95,77	90,14	73,24	64,79	47,89
MDA (нмоль/мл)	100,00	89,55	77,47	57,48	32,99	29,99

Вышеописанные данные показывают изменение значений биохимических и молекулярных маркеров развития ПБХ при использовании схемы лечения №3. На

графике №3 видно, что выбранная схема лечения была более эффективной чем схема №1 и №2.

При использовании данной схемы происходило значительное снижение биохимических маркеров характеризующих общее функциональное состояние печени, а также происходило значительное снижение маркеров воспаления, хемоаттракции моноцитов из периферической крови, апоптоза и перекисного окисления липидов.

Если сравнить все три схемы лечения можно сказать, что:

1) Монопрепарат УДХК имеет определенное влияние на общее функциональное состояние печени, но почти не влияет на воспалительную и иммунологическую составляющую заболевания.

2) Комбинированный препарат УДХК и ОБК является более эффективным в лечении ПБХ, потому что влияет не только на общее функциональное состояние печени, а и на молекулярные механизмы развития данного заболевания, то есть лечение является не только симптоматическим.

3) Наличие новых маркеров позволило нам не только создать новые схемы лечения комбинированным препаратом, а и более детально оценить эффективность проводимого лечения.

Более подробно, авторами данного технического решения предложено изготовление заявленной фармацевтической композиции, содержащей обетихоловую и урсодезоксихолевую кислоты в твердой дозированной форме, например, в форме таблетки или капсулы.

Разработка новой универсальной твердой лекарственной формы фармацевтической композиции для лечения ПБХ, которая содержит и урсодезоксихолевую и обетихоловую кислоты и характеризуется комплексным механизмом действия, позволяет достичь эффективного лечения всех стадий ПБХ. В частности, использование новой твердой лекарственной формы позволяет одновременно блокировать транспорт и синтез желчных кислот, позволяет достичь выраженного гепатопротекторного эффекта.

Основываясь на проведенных исследованиях, авторы считают необходимым использовать для лечения ПБХ комбинированную твердую дозированную форму, активными компонентами которой являются урсодезоксихолевая кислота, которая

стимулирует выведение желчных кислот, и обетихолева кислота, которая стимулирует ядерный рецептор FXR, что приводит к ингибированию синтеза желчных кислот, противовоспалительному, антифибротическому и антиапоптозному эффекту.

Дополнительно, для повышения лечебных характеристик комбинированной твердой лекарственной формы с урсодезоксихолевой и обетихолевыми кислотами, авторами данного технического решения была предложена лекарственная форма в виде многослойной таблетки с модифицированным высвобождением.

Таблетка представляет собой фармацевтическую дозированную лекарственную форму, которая состоит из нескольких слоев. По одному из вариантов осуществления технического решения, таблетка состоит из следующих слоев:

- 1) Внешний слой может быть выполнен резистентным к действию соляной кислоты (за счет специальных полимеров).
- 2) Слой из ОБК. После растворения внешнего слоя, происходит высвобождение и всасывание ОБК, по одному из вариантов, в просвете кишечника.
- 3) СТОП-слой. Он состоит из специального слоя, набухание и растворение которого занимает около 1-2 часов, что позволяет полностью впитаться ОБК. После растворения данного слоя, начинается высвобождение УДХК.
- 4) Ядро с УДХК. После растворения всех вышеописанных слоев, происходит высвобождение и всасывание УДХК. Возможно, этот слой может быть выполнен с продленным высвобождением со временем высвобождения до 6 ч.

По другому варианту осуществления технического решения, таблетка состоит из следующих слоев:

- 1) Внешний слой, который может быть оболочкой с обычным, немодифицированным высвобождением.
- 2) Слой из ОБК и наполнителя.
- 3) Слой, который является кишечнорастворимым.
- 4) Ядро с УДХК и наполнителем, может быть выполнено с длительным высвобождением со временем высвобождения УДХК до 6 ч.

Дополнительно было проведено изучение фармакокинетики обетихолевого кислоты при пероральном приеме в монокомпозиции и в составе композиции с урсодезоксихолевой кислотой. Оказалось, что при одновременном приеме ОБК с УДХК, УДХК подавляет всасывание ОБК, снижая биодоступность с 89 % до 56 %

для 5 мг ОБК, и с 91 % до 61 % для 10 мг ОБК, соответственно. Результаты фармакокинетических исследований приведены в Таблице 15.

Таблица 15

Фармакокинетические показатели композиций с ОБК и УДХК, по сравнению с твердой дозированной формой по техническому решению

	ОБК 5 мг	ОБК 10 мг	ОБК 5 мг + УДХК 500 мг	ОБК 10 мг + УДХК 500 мг	ОБК 5 мг + УДХК 500 мг кишечнораствор. оболочка, модиф. высвобождение	ОБК 10 мг + УДХК 500 мг кишечнораствор. оболочка, модиф. высвобождение
C max (нг/мл)	16,7	26,4	7,1	14,8	16,2	26,8
AUCt (нг.ч/мл)	34,8	66,1	19,4	35,8	33,7	65,8
Tmax (min)	40	90	95	140	45	87
Биодоступность (%)	89	91	56	61	87	88

Таким образом, для повышения лечебных характеристик комбинированной твердой дозированной формы с урсодезоксихолевой и обетихолевой кислотами, авторами данного технического решения была разработана лекарственная форма в виде многослойной таблетки с модифицированным высвобождением. Это еще раз приводит к повышенному комплаенсу предложенной фармацевтической композиции и твердой дозированной лекарственной формы и дополнительной аргументации в пользу именно фармацевтической композиции ОБК и УДХК в одной

дозированной лекарственной форме, в виде таблетки со структурным решением. В частности, потому, что пациенты, при приеме двух отдельных препаратов, учитывая комплексность лечения (много разных таблеток) и специфику симптомов с проявлением усталости и несосредоточенности, будут делать ошибки в приеме лекарств: как по количеству таблеток, так и по приему их во времени. Более того, проблема конкурентности ОБК и УДХК за транспортеры была исследована только сейчас именно авторами этого технического решения и раньше не рассматривалась в данном контексте. А если пациент будет принимать несколько различных препаратов с отдельным разделенным содержанием УДХК и ОБК, это приведет к снижению эффективности лечения из-за подавления ОБК урсодезоксихолевой кислотой.

Одним из решений, представленных авторами, является многослойная таблетка, где происходит сначала высвобождение ОБК, а уже потом высвобождение УДХК.

Таблетка состоит из первого/внешнего слоя, второго слоя с содержанием ОБК, третьего СТОП слоя, который является кишечнорастворимым, набухание и растворения которого требует 1-2 часа, и четвертого слоя с содержанием УДХК.

Еще одним из вариантов изобретения является многослойная таблетка с внешним/первым слоем, который является желудочнорастворимым, и высвобождает ОБК в желудке, и кишечнорастворимым 3 слоем, который высвобождает УДХК в кишечнике. Таким образом, 2 кислоты не будут конкурировать друг с другом, ОБК всасываться в желудке, а УДХК в кишечнике.

Некоторые возможные варианты осуществления заявленных твердых лекарственных форм в виде таблеток представлены ниже в Таблице 16.

Таблица 16

Варианты осуществления заявленных твердых дозированных форм в виде таблеток

	Описание	Состав
Вариант 1	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 1 мг

		Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 2	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 2,5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 3	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 5 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 4	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 10 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 5	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 20 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 6	Многослойная таблетка с	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг



	модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	СТОП-слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 50 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 7	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 250 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 1 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 8	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 250 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 2,5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 9	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 250 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 5 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 10	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 250 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 10 мг

	УДХК, покрытая оболочкой.	Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 11	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 250 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 20 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 12	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 250 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 50 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 13	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 1 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 14	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 2,5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка

Вариант 15	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 5 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 16	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 10 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 17	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 20 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 18	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 19	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 1000 мг СТОП-слой Слой № 3 -

	высвобождением, покрытая оболочкой.	обетихоловая кислота - 1 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 20	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихоловая кислота - 1000 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 2,5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 21	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихоловая кислота - 1000 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 5 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка
Вариант 22	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихоловая кислота - 1000 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 10 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 23	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихоловая кислота - 1000 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 20 мг Внешний слой - кишечнорастворимая оболочка

Вариант 24	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 1000 мг СТОП-слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 50 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 25	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 1 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 26	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 2,5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 27	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 28	Многослойная таблетка с	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг

	модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 10 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 29	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 20 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 30	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 100 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 50 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 31	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 250 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 1 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 32	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 250 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 -

	пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	обетихоловая кислота - 2,5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 33	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихоловая кислота - 250 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 34	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихоловая кислота - 250 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 10 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 35	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихоловая кислота - 250 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 20 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 36	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением	Ядро - урсодезоксихоловая кислота - 250 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихоловая кислота - 50 мг

	УДХК, покрытая оболочкой.	Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 37	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 1 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 38	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 2,5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 39	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 40	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 10 мг



	УДХК, покрытая оболочкой.	Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 41	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 20 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 42	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 500 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 43	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 1000 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 1 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 44	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 1000 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 2,5 мг

	УДХК, покрытая оболочкой.	Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 45	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 1000 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 5 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 46	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением УДХК, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 1000 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 10 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 47	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая оболочкой.	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 1002 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 20 мг Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
Вариант 48	Многослойная таблетка с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением	Ядро - урсодезоксихолевая кислота - 1000 мг Кишечнорастворимый слой Слой № 3 - обетихолевая кислота - 50 мг

	УДХК, покрытая оболочкой.	Внешний слой - пленочная некишечнорастворимая оболочка
--	---------------------------	--

Твердая дозированная форма по техническому решению, в частности, в приведенных выше вариантах, может быть получена следующим образом.

Способ А.

Шаг 1. Дозирование. Взвесить необходимое количество активных и вспомогательных компонентов (на 100 кг общей смеси).

- 1) УДХК + ОБК – 80 кг.
- 2) Кукурузный крахмал – 15 кг.
- 3) Лактоза – 3 кг.
- 4) Повидон – 2 кг.

Шаг 2. Просеивание сырья. Просеивания сырья через сито с размером сетки не менее 30 меш.

Шаг 3. Сухое смешивание. Просеянные материалы переносят в аппарат для сухого смешивания и перемешивают в течение 1 ч.

Шаг 4: Смесь полученную в п 3, переносят в компрессионную машину, и начинают процесс получения таблеток путем прямой компрессии.

Шаг 5. Таблетки, полученные в п. 4, переносят в машину для покрытия таблеток пленкой. Покрытие таблеток пленкой происходит путем погружения в этанольный раствор пленкообразователя (eudragit E).

Шаг 6. Сушка полученных таблеток.

Способ Б

Шаг 1. Дозирование. Взвесить необходимое количество активных и вспомогательных компонентов, на 150 кг общей смеси.

- 1) УДХК + ОБК – 112,5 кг.
- 2) Кукурузный крахмал – 16,5 кг.
- 3) Лактоза – 18,0 кг.
- 4) Повидон – 3,0 кг.

Шаг 2. Просеивание сырья. Просеивания сырья через сито с размером сетки не менее 30 меш.

Шаг 3. Сухое смешивание. Просеянные материалы переносят в аппарат для сухого смешивания и перемешивают в течение 1 ч.

Шаг 4. Смесь полученную в п 3, переносят в компрессионную машину, и начинают процесс получения таблеток путем прямой компрессии.

Шаг 5. Таблетки, полученные в п. 4, переносят в машину для покрытия таблеток пленкой. Покрытие таблеток пленкой происходит путем погружения в этанольный раствор пленкообразователя (eudragit L).

Шаг 6. Сушка полученных таблеток.

Способ С

Шаг 1. Дозирование. Взвесить необходимое количество активных и вспомогательных компонентов, на 200 кг общей смеси.

- 1) УДХК + ОБК – 150 кг.
- 2) Микрокристаллическая целлюлоза – 30 кг.
- 3) Лактоза – 18 кг.
- 4) Повидон – 2 кг.

Шаг 2. Просеивание сырья. Просеивания сырья через сито с размером сетки не менее 30 меш.

Шаг 3. Сухое смешивание. Просеянные материалы переносят в аппарат для сухого смешивания и перемешивают в течение 1 ч.

Шаг 4. Смесь полученную в п 3, переносят в компрессионную машину, и начинают процесс получения таблеток путем прямой компрессии.

Шаг 5. Таблетки, полученные в п. 4, переносят в машину для покрытия таблеток пленкой. Покрытие таблеток пленкой происходит путем погружения в этанольный раствор пленкообразователя (eudragit L).

Шаг 6. Сушка полученных таблеток.

Было проведено двойное-слепое клиническое исследование эффективности комбинированного лекарственного средства, содержащего УДХК и ОБК по сравнению с УДХК.

Для исследования эффективности использовали варианты таблетки № 15 и № 16.

Было проведено исследование эффективности различных схем лечения пациентов с ПБХ. Всего в исследовании использовали 3 схемы лечения:

- 1) Монопрепарат УДХК, с расчетом дозы 15 мг/кг/день.
- 2) Комбинированный препарат в виде фармацевтической формы с модифицированным высвобождением, из расчета дозы УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг в день.

3) Комбинированный препарат в виде фармацевтической формы с модифицированным высвобождением, из расчета дозы УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг в день.

Исследования проводились в течение 12 месяцев, в течение которых проводили оценку качества лечения, измеряя биохимические и молекулярно-биологические маркеры (см выше).

Оценку эффективности проведенного лечения проводили на основе системы Париж2, согласно которой критериям удовлетворительно проведенного лечения являются:

- уровень ALP  $\leq 3$ х кратной верхней границы нормы (ВМН);
- уровень AST  $\leq 2$  х кратной ВМН;
- нормальный уровень билирубина.

Таблица 17

Эффективность лечения ПБХ с использованием различных схем

	Общее количество пациентов	Количество пациентов с положительным откликом на лечение (количество)	Количество пациентов с положительным откликом на лечение (%)
УДХК 15 мг/кг	68	40	58,82
УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг	65	56	86,15
УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг	63	58	92,06

Согласно представленным выше данным, наиболее эффективной оказалась схема лечения с использованием комбинированного препарата в виде фармацевтической формы с модифицированным высвобождением, из расчета дозы УДХК 15 мг/кг + ОБК 10 мг в день (92,06 % пациентов имели положительный

результат лечения). На втором месте, схема лечения с использованием комбинированного препарата в виде фармацевтической формы с модифицированным высвобождением, из расчета дозы УДХК 15 мг/кг + ОБК 5 мг в день (86,15 % пациентов имели положительный результат лечения). Схема с использованием монопрепарата УДХК имел самую низкую эффективность – 58,82 %.

Технический результат, достигаемый техническим решением: благодаря подбору и применению новой группы дополнительных маркеров авторам удалось исследовать молекулярные процессы в печени и разделить больных по стадиям ПБХ для применения необходимой схемы лечения, и повысить эффективность лечения до 87 %, путем применения высококомплаентной фармацевтической композиции, которая может применяться на всех стадиях ПБХ и содержит УДХК и ОБК вместе. Также была определена конкуренция урсодезоксихолевой и обетихолевой кислот, и, для предотвращения конкурентности за транспортеры, была разработана новая твердая дозированная форма со структурным решением – многослойная твердая лекарственная форма для отдельного высвобождения двух кислот.

Приведенные примеры осуществления технического решения никоим образом не ограничивают его, а приведены лишь для лучшего понимания его сути.

## ФОРМУЛА

1. Применение маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2 для диагностики и коррекции лечения первичного билиарного холангита.
2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что дополнительно применяют маркеры TNF- $\alpha$ , NLRP3, MDA.
3. Фармацевтическая композиция для лечения первичного билиарного холангита, содержащий урсодезоксихолевой кислоты и по крайней мере одну вспомогательное вещество, отличающаяся тем, что дополнительно содержит обетихолеву кислоту.
4. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что выполнена в лекарственной форме таблетки без оболочки таблетки, покрытой оболочкой или капсулы.
5. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что характеризуется модифицированным модифицированным высвобождением обетихолевой кислоты.
6. Фармацевтическая композиция по п. 3, отличающаяся тем, что характеризуется модифицированным высвобождением урсодезоксихолевой кислоты.
7. Фармацевтическая композиция, по п. 3, отличающаяся тем, что дополнительно содержит обетихолеву кислоту, для лечения первичного билиарного холангита при значениях маркеров первичного билиарного холангита по п. 1:

IL-6	- не менее 3,0 пг/мл;
Nf-kB	- не менее 14,0 пг/мл;
MCP-1/CCL2	- не менее 215 пг/мл;
Vcl-2	- не менее 0,24 Ед/мл.

8. Фармацевтическая композиция п. 3, отличающаяся тем, что дополнительно содержит обетихолеву кислоту, для лечения первичного билиарного холангита при значениях маркеров первичного билиарного холангита по п. 1:

IL-6	- не менее 3,0 пг/мл;
Nf-kB	- не менее 14,0 пг/мл;
MCP-1/CCL2	- не менее 215 пг/мл;
Vcl-2	- не менее 0,24 Ед/мл;
TNF- $\alpha$	- не менее 0,14 нг/мл;
NLRP3	- экспрессия по крайней мере в 1,2 раза больше контроля;
MDA	- не менее 4,3 нмоль/мл

9. Способ определения схемы лечения первичного билиарного холангита, отличающийся тем, что включает этапы:
- А) определение уровня маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2 в образце пациента;
  - Б) сравнение уровня маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2 с их контрольными уровнями;
  - С) определение режима лечения первичного билиарного холангита на основе уровней маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2, где указанный режим лечения представляет собой режим, основанный на стимуляции ядерного рецептора FXR, что приводит к ингибированию синтеза желчных кислот, противовоспалительного, антифибротического и антиапоптозных эффектов, и применении фармацевтической композиции по п. 3.
10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что в образце пациента дополнительно определяют уровни маркеров TNF- $\alpha$ , NLRP3, MDA.
11. Твердая дозированная лекарственная форма для лечения первичного билиарного холангита, отличающаяся тем, что содержит фармацевтическую композицию по п. 3, где массовое соотношение урсодезоксихолевой кислоты к обетихолевой кислоте составляет от 2: 1 до 1000: 1, и содержит ядро, содержащее урсодезоксихолевую кислоту, и по крайней мере один слой, содержащий обетихолевую кислоту, и является лекарственной формой модифицированного высвобождения.



12. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что массовое соотношение урсодезоксихолевой кислоты к обетихолевой кислоте составляет от 500 : 1 до 1000: 1.
13. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что массовое соотношение урсодезоксихолевой кислоты к обетихолевой кислоте составляет от 700 : 1 до 1000: 1.
14. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что содержит три слоя и ядро.
15. Твердая дозированная форма по п. 11, отличающаяся тем, что содержит внешний слой, второй слой, содержащий обетихолеву кислоту, третий слой, и ядро, содержащее урсодезоксихолевую кислоту.
16. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что внешний слой является оболочкой или слоем, резистентным к действию желудочной кислоты.
17. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что внешний слой является нерезистентным к действию желудочной кислоты.
18. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что второй слой содержит обетихолеву кислоту в количестве 1-50 мг.
19. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что третий слой является СТОП-слоем с отложенным растворением.
20. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что время растворения СТОП-слоя составляет 1-2 часа.
21. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что ядро содержит урсодезоксихолевую кислоту в количестве 100-1000 мг.
22. Твердая дозированная лекарственная форма по п. 11, отличающаяся тем, что ядро характеризуется модифицированным высвобождением урсодезоксихолевой кислоты в течение 1-6 часов.
23. Твердая дозированная лекарственная форма по п.11, отличающаяся тем, что содержит внешний слой, являющийся нерезистентным к действию желудочной кислоты, и второй слой, который содержит обетихолеву кислоту, третий слой, являющийся кишечнорастворимым, и ядро, содержащее урсодезоксихолевую кислоту.
24. Твердая дозированная лекарственная форма по п.11, отличающаяся тем, что содержит внешний слой, который является резистентным к действию

желудочной кислоты, второй слой, который содержит обетихоловую кислоту, СТОП-слой, и ядро, которое содержит урсодезоксихоловую кислоту.

25. Твердая дозированная лекарственная форма по п.11, отличающаяся тем, что содержит внешний слой, который является резистентным к действию желудочной кислоты, второй слой, содержащий обетихоловую кислоту, третий слой с отложенным растворением, и ядро, содержащее урсодезоксихоловую кислоту, и которая применяется для лечения билиарного холангита при значениях маркеров:

IL-6 - не менее 3,0 пг/мл;

Nf-κB - не менее 14,0 пг/мл;

MCP-1/CCL2 - не менее 215 пг/мл;

Vcl-2 - не менее 0,24 Ед/мл.

26. Твердая дозированная лекарственная форма по п.11, отличающаяся тем, что содержит внешний слой, который является резистентным к действию желудочной кислоты, второй слой, содержащий обетихоловую кислоту, третий слой с отложенным растворением, и ядро, содержащее урсодезоксихоловую кислоту, и которая применяется для лечения билиарного холангита при значениях маркеров:

IL-6 - не менее 3,0 пг/мл;

Nf-κB - не менее 14,0 пг/мл;

MCP-1/CCL2 - не менее 215 пг/мл;

Vcl-2 - не менее 0,24 Ед/мл;

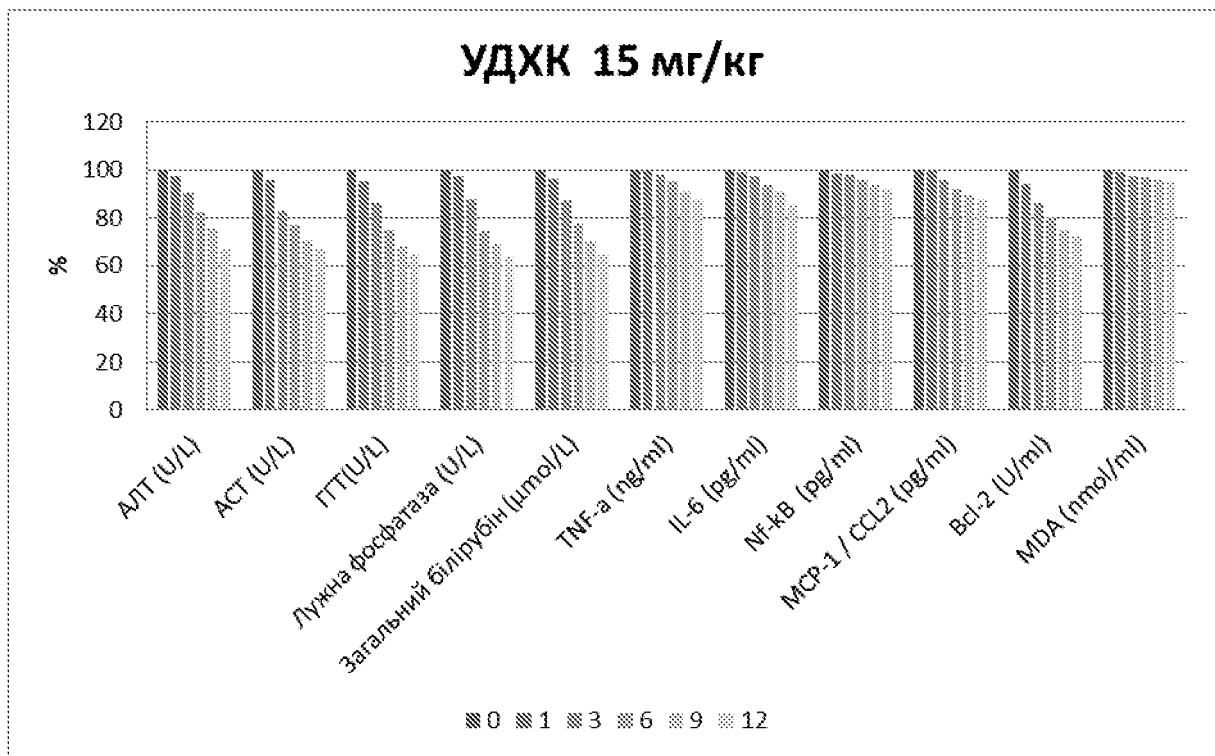
TNF-α - не менее 0,14 нг/мл;

NLRP3 - экспрессия по крайней мере в 1,2 раза больше контроля;

MDA - не менее 4,3 нмоль/мл.

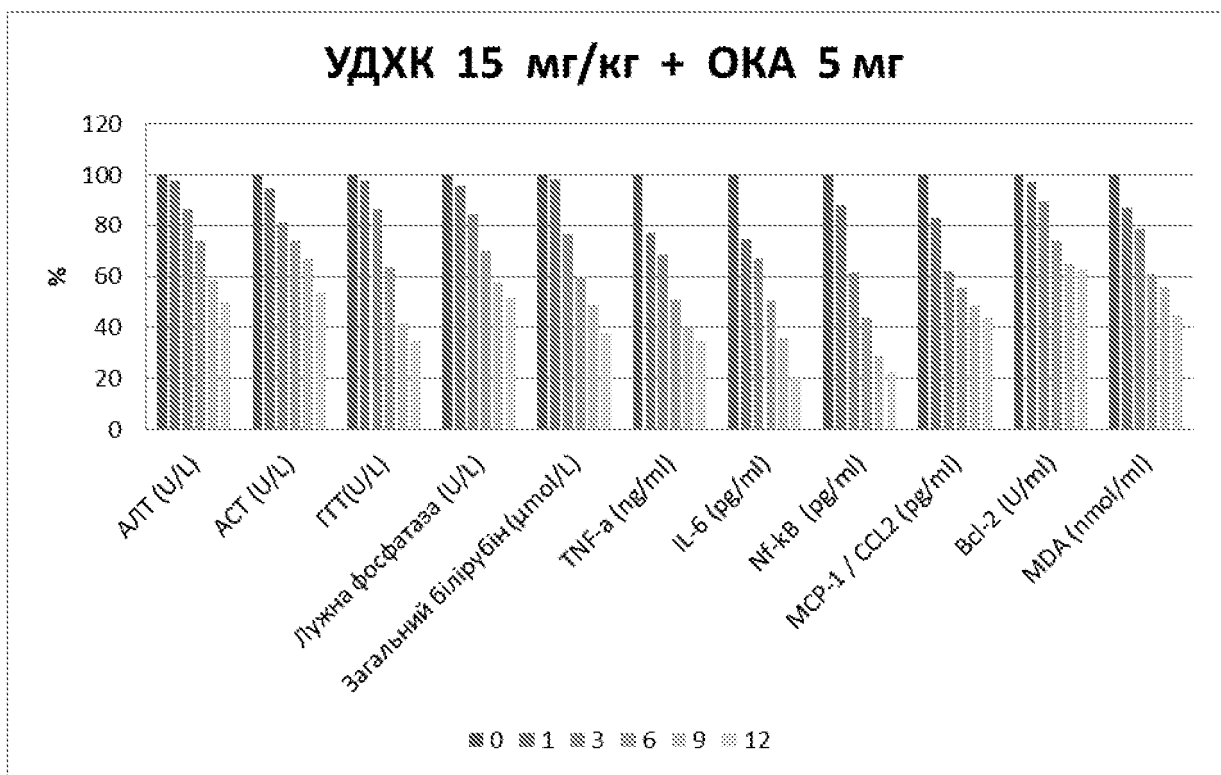
ЧЕРТЕЖИ

**ПРИМЕНЕНИЕ ГРУППЫ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, ТВЕРДАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА**



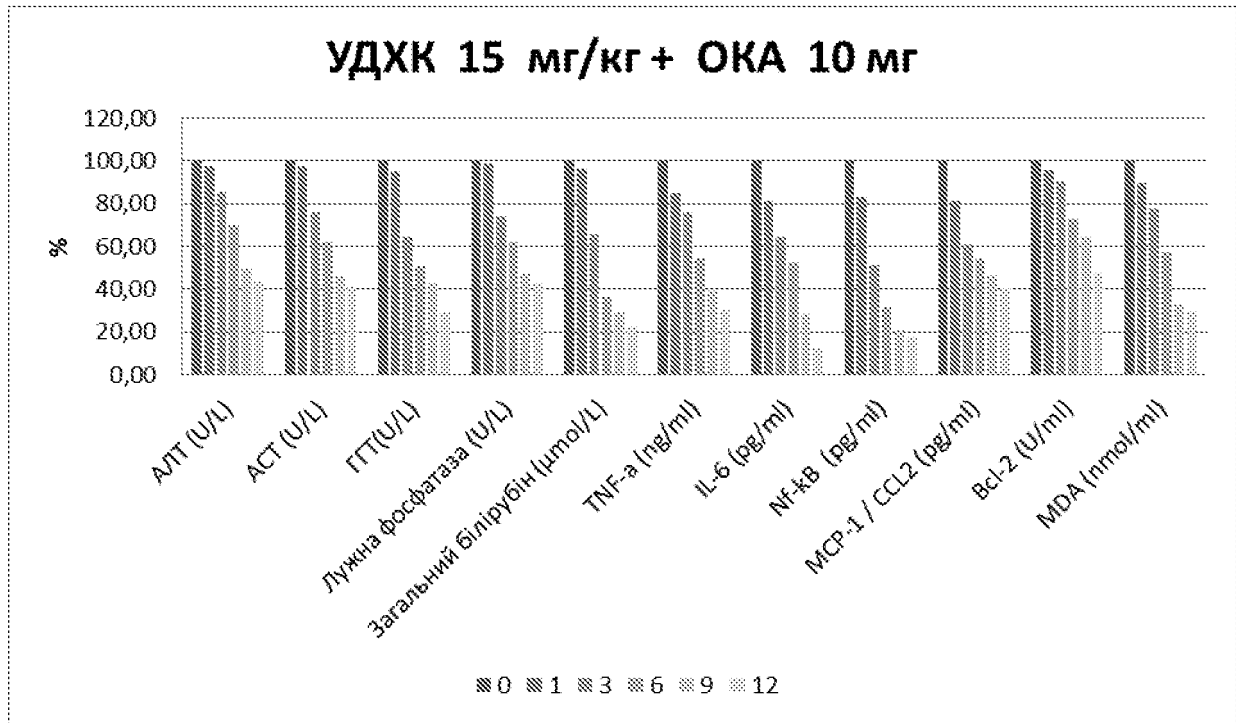
Фиг. 1

**ПРИМЕНЕНИЕ ГРУППЫ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, ТВЕРДАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА**



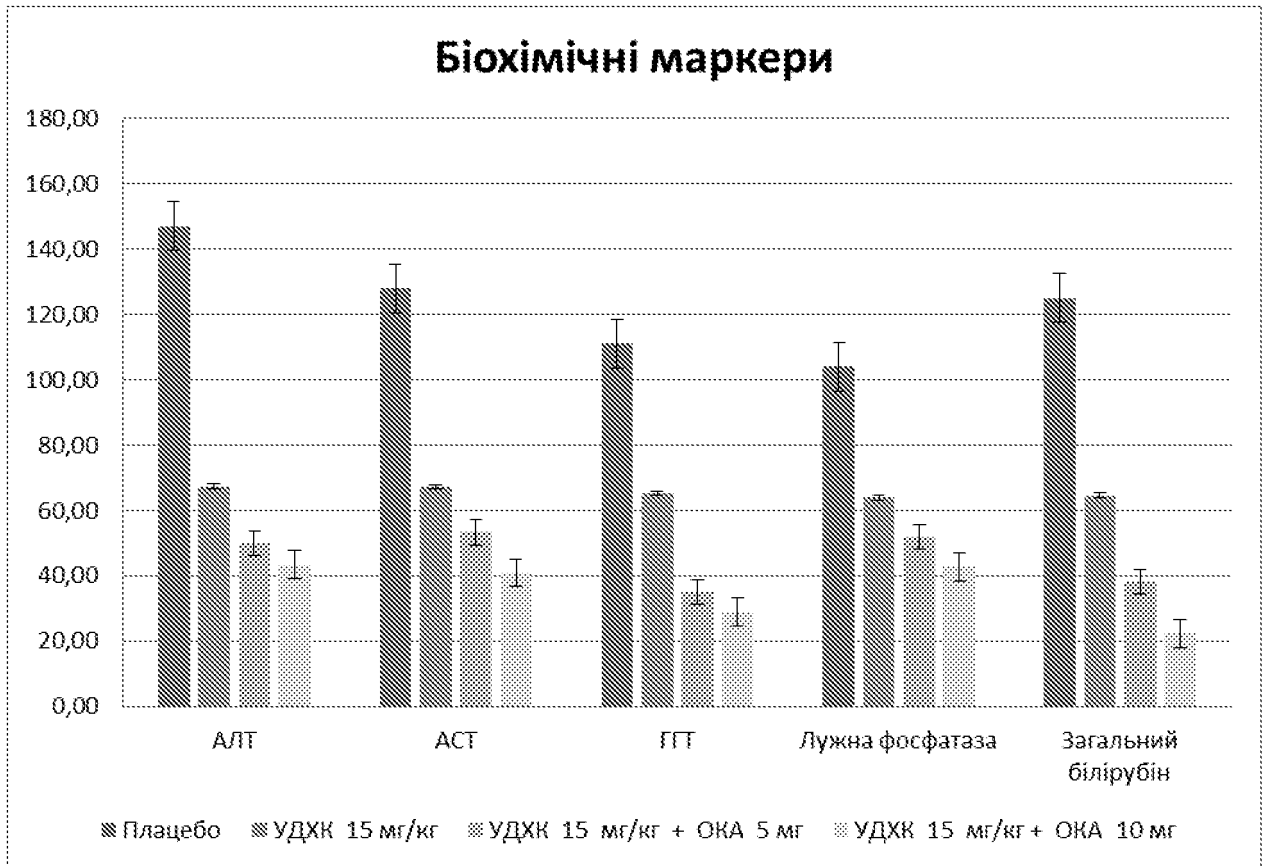
**Фиг. 2**

**ПРИМЕНЕНИЕ ГРУППЫ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, ТВЕРДАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА**



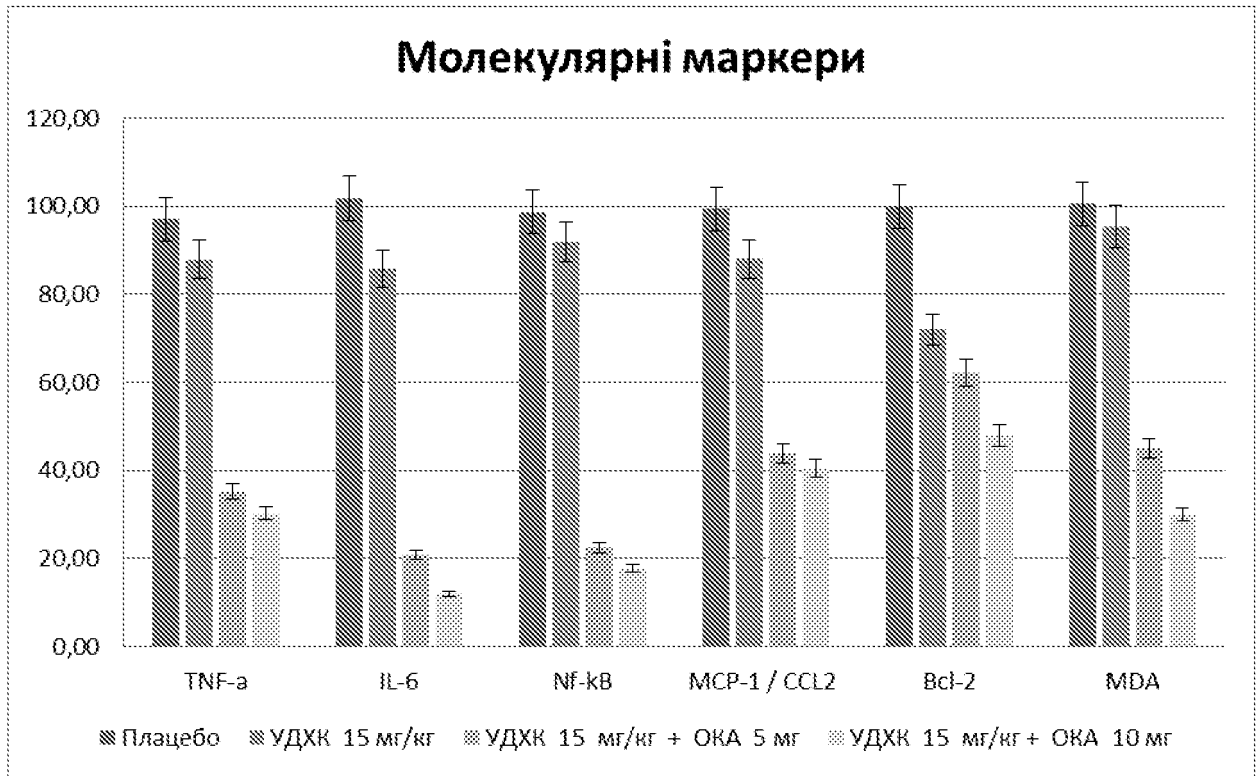
**Фиг. 3**

**ПРИМЕНЕНИЕ ГРУППЫ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, ТВЕРДАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА**



**Фиг. 4**

**ПРИМЕНЕНИЕ ГРУППЫ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
 ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СХЕМЫ  
 ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ,  
 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО  
 БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА, ТВЕРДАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ФОРМА ДЛЯ  
 ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА**



**Фиг. 5**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/IB2021/051918**

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
G01N 33/50, A61K 31/192, A61P 1/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
G01N 33/50, A61K 31/192, A61P 1/16		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
ESPACENET, USPTO, FIPS, EMBASE, PUBMED		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CUENCO, Joy et al. Identification of a serum biomarker panel for the differential diagnosis of cholangiocarcinoma and primary sclerosing cholangitis. Oncotarget. 2018, Vol. 9, No. 25, p. 17430-17442. doi: 10.18632/oncotarget.24732, the whole document	1-2, 9-10
A	CHEN, Hong-Jin et al. Understanding the inflammation-cancer transformation in the development of primary liver cancer. Hepatoma Res. 2018, 4:29. <a href="http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.18">http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.18</a> , the whole document	1-2, 9-10
A	PERE, Gines et al. More Than Meets the Eye in Using Interleukin 6 as a Marker of Inflammation and Prognostic Factor for Patients With Cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018, Vol. 16, 1. 5, p. 630-632, ISSN 1542-3565. <a href="https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.031">https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.031</a> , the whole document	1-2, 9-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	“T”	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&”	document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
12 August 2021 (12.08.2021)	17 August 2021 (17.08.2021)	
Name and mailing address of the ISA/ UA	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	



C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RAIKHELSON K. L. et al. Ekspressia bcl-2 v tkani pecheni patsientov s autoimmunnymi zbolevaniami pecheni i khronicheskim gepatitom S. ZHurnal infektologii. 2013, T. 5, N° 4, p. 14-19. <a href="https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-4-14-19">https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-4-14-19</a> (Raykhel'son, K.L. Expression of bcl-2 in the liver tissue of patients with autoimmune liver diseases and chronic hepatitis C. Journal Infectology. 2013, Vol. 5, No. 4, p. 14-19), the whole document	1-2, 9-10
A	MARSILLACH, Judit et al. The role of circulating monocyte chemoattractant protein- 1 as a marker of hepatic inflammation in patients with chronic liver disease. Clin Biochem. 2005, Vol. 38, 1. 12, p. 1138-1140. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.09.006, the whole document	1-2, 9-10
A	RIBEIRO, Paulo S. et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. Am J Gastroenterol. 2004, Vol. 99, p. 1708-1717. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40009.x. PMID: 15330907, the whole document	1-2, 9-10
A	MENG, Zi-Qiang et al. The association of primary biliary cholangitis with platelet-derived growth factor and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Clin Microbiol Infect Dis. 2018, Vol. 3, p. 1-3. doi: 10.15761/CMID.1000134, the whole document	1-2, 9-10
A	MA, Xiao et al. NLRP3 inflammasome activation in liver cirrhotic patients. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2018, Vol. 505, 1. 1, p. 40-44. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.055, the whole document	1-2, 9-10
A	GALICI A-MOREN O, Marina et al. Behavior of Oxidative Stress Markers in Alcoholic Liver Cirrhosis Patients. Oxid Med Cell Longev. 2016, Vol. 2016, Article SH 9370565, p. 1-10. doi: 10.1155/2016/9370565, the whole document	1-2, 9-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/IB2021/051918****Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See additional text


1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**1-2, 9-10**

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.



<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ОБЪЕКТА ИЗОБРЕТЕНИЯ                  IPC: G01N 33/50, A61K 31/192, A61P 1/16                  В соответствии с Международной патентной классификацией (МПК) или национальной классификацией и МПК</p>														
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА                  Минимум поисковой документации (система классификации и классификационные индексы)                  IPC: G01N 33/50, A61K 31/192, A61P 1/16                  Документация, по которой проводился поиск, иная, чем минимум документации, в случае, если она входит в область поиска                  Электронная база данных, принятая во внимание при проведении международного поиска (наименование базы данных и, если применимо, использованные ключевые слова)                  ESPACENET, USPTO, FIPS, EMBASE, PUBMED</p>														
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Ссылка на документ с указанием, если необходимо, релевантных отрывков</th> <th>Номер релевантного пункта формулы</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CUENCO, Joy et al. Identification of a serum biomarker panel for the differential diagnosis of cholangiocarcinoma and primary sclerosing cholangitis. <i>Oncotarget</i>. 2018, Vol. 9, No. 25, p. 17430-17442. doi: 10.18632/oncotarget.24732, весь документ</td> <td>1-2, 9-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CHEN, Hong-Jin et al. Understanding the inflammation-cancer transformation in the development of primary liver cancer. <i>Hepatoma Res</i>. 2018, 4:29. <a href="http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.18">http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.18</a>, весь документ</td> <td>1-2, 9-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>PERE, Ginès et al. More Than Meets the Eye in Using Interleukin 6 as a Marker of Inflammation and Prognostic Factor for Patients With Cirrhosis. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>. 2018, Vol. 16, I. 5, p. 630-632, ISSN 1542-3565. <a href="https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.031">https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.031</a>, весь документ</td> <td>1-2, 9-10</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Ссылка на документ с указанием, если необходимо, релевантных отрывков	Номер релевантного пункта формулы	A	CUENCO, Joy et al. Identification of a serum biomarker panel for the differential diagnosis of cholangiocarcinoma and primary sclerosing cholangitis. <i>Oncotarget</i> . 2018, Vol. 9, No. 25, p. 17430-17442. doi: 10.18632/oncotarget.24732, весь документ	1-2, 9-10	A	CHEN, Hong-Jin et al. Understanding the inflammation-cancer transformation in the development of primary liver cancer. <i>Hepatoma Res</i> . 2018, 4:29. <a href="http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.18">http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.18</a> , весь документ	1-2, 9-10	A	PERE, Ginès et al. More Than Meets the Eye in Using Interleukin 6 as a Marker of Inflammation and Prognostic Factor for Patients With Cirrhosis. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2018, Vol. 16, I. 5, p. 630-632, ISSN 1542-3565. <a href="https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.031">https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.031</a> , весь документ	1-2, 9-10
Категория*	Ссылка на документ с указанием, если необходимо, релевантных отрывков	Номер релевантного пункта формулы												
A	CUENCO, Joy et al. Identification of a serum biomarker panel for the differential diagnosis of cholangiocarcinoma and primary sclerosing cholangitis. <i>Oncotarget</i> . 2018, Vol. 9, No. 25, p. 17430-17442. doi: 10.18632/oncotarget.24732, весь документ	1-2, 9-10												
A	CHEN, Hong-Jin et al. Understanding the inflammation-cancer transformation in the development of primary liver cancer. <i>Hepatoma Res</i> . 2018, 4:29. <a href="http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.18">http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.18</a> , весь документ	1-2, 9-10												
A	PERE, Ginès et al. More Than Meets the Eye in Using Interleukin 6 as a Marker of Inflammation and Prognostic Factor for Patients With Cirrhosis. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2018, Vol. 16, I. 5, p. 630-632, ISSN 1542-3565. <a href="https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.031">https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.031</a> , весь документ	1-2, 9-10												
<p><input checked="" type="checkbox"/> Другие документы перечислены в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> См. приложение, касающееся патентного семейства.</p>														
<p>* Особые категории цитируемых документов:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” документ, определяющий общий уровень техники и не рассматриваемый в качестве особо релевантного</td> <td>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не противоречащий заявке, но цитируемый для понимания принципов или теории, лежащих в основе изобретения</td> </tr> <tr> <td>“D” документ, процитированный заявителем в международной заявке</td> <td>“X” документ особой релевантности; заявленное изобретение не может считаться новым или обладающим изобретательским уровнем, если документ взят отдельно</td> </tr> <tr> <td>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или позднее</td> <td>“Y” документ особой релевантности; заявленное изобретение не может считаться обладающим изобретательским уровнем в сочетании с одним или более документами, когда такое сочетание очевидно для специалиста в данной области техники</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, который может вызвать сомнения касательно заявленного приоритета или цитируемый с целью установления даты публикации другого цитируемого документа, или по другой особой причине (как указано)</td> <td>“&amp;” документ, являющийся членом того же патентного семейства</td> </tr> <tr> <td>“O” документ со ссылкой на устное раскрытие, использование, выставку или другие факты</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но позднее даты заявленного приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			“A” документ, определяющий общий уровень техники и не рассматриваемый в качестве особо релевантного	“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не противоречащий заявке, но цитируемый для понимания принципов или теории, лежащих в основе изобретения	“D” документ, процитированный заявителем в международной заявке	“X” документ особой релевантности; заявленное изобретение не может считаться новым или обладающим изобретательским уровнем, если документ взят отдельно	“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или позднее	“Y” документ особой релевантности; заявленное изобретение не может считаться обладающим изобретательским уровнем в сочетании с одним или более документами, когда такое сочетание очевидно для специалиста в данной области техники	“L” документ, который может вызвать сомнения касательно заявленного приоритета или цитируемый с целью установления даты публикации другого цитируемого документа, или по другой особой причине (как указано)	“&” документ, являющийся членом того же патентного семейства	“O” документ со ссылкой на устное раскрытие, использование, выставку или другие факты		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но позднее даты заявленного приоритета	
“A” документ, определяющий общий уровень техники и не рассматриваемый в качестве особо релевантного	“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не противоречащий заявке, но цитируемый для понимания принципов или теории, лежащих в основе изобретения													
“D” документ, процитированный заявителем в международной заявке	“X” документ особой релевантности; заявленное изобретение не может считаться новым или обладающим изобретательским уровнем, если документ взят отдельно													
“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или позднее	“Y” документ особой релевантности; заявленное изобретение не может считаться обладающим изобретательским уровнем в сочетании с одним или более документами, когда такое сочетание очевидно для специалиста в данной области техники													
“L” документ, который может вызвать сомнения касательно заявленного приоритета или цитируемый с целью установления даты публикации другого цитируемого документа, или по другой особой причине (как указано)	“&” документ, являющийся членом того же патентного семейства													
“O” документ со ссылкой на устное раскрытие, использование, выставку или другие факты														
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но позднее даты заявленного приоритета														
<p>Дата фактического завершения международного поиска  <b>12 августа 2021 г. (12.08.2021)</b></p>		<p>Дата отправки отчета о международном поиске  <b>17 августа 2021 г. (17.08.2021)</b></p>												
<p>Наименование и адрес МПО/УА                  Государственное предприятие «Украинский институт интеллектуальной собственности»                  ул. Глазунова, 1, г. Киев-42, 01601, Украина                  Факс: +380 (44) 494-05-06</p>		<p>Уполномоченное лицо    <b>И. КАРПЕЦ</b>                  Телефон: +380 (44) 494-05-62</p>												

С (продолжение). ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория*	Ссылка на документ с указанием, если необходимо, релевантных отрывков	Номер релевантного пункта формулы
A	РАЙХЕЛЬСОН К.Л. и др. Экспрессия bcl-2 в ткани печени пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом С. Журнал инфектологии. 2013, Т. 5, № 4, стр. 14-19. <a href="https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-4-14-19">https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-4-14-19</a> (Raykhel'son, K.L. Expression of bcl-2 in the liver tissue of patients with autoimmune liver diseases and chronic hepatitis C. Journal Infectology. 2013, Vol. 5, No. 4, p. 14-19), весь документ	1-2, 9-10
A	MARSILLACH, Judit et al. The role of circulating monocyte chemoattractant protein-1 as a marker of hepatic inflammation in patients with chronic liver disease. Clin Biochem. 2005, Vol. 38, I. 12, p. 1138-1140. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.09.006, весь документ	1-2, 9-10
A	RIBEIRO, Paulo S. et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. Am J Gastroenterol. 2004, Vol. 99, p. 1708-1717. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40009.x. PMID: 15330907, весь документ	1-2, 9-10
A	MENG, Zi-Qiang et al. The association of primary biliary cholangitis with platelet-derived growth factor and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Clin Microbiol Infect Dis. 2018, Vol. 3, p. 1-3. doi: 10.15761/CMID.1000134, весь документ	1-2, 9-10
A	MA, Xiao et al. NLRP3 inflammasome activation in liver cirrhotic patients. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2018, Vol. 505, I. 1, p. 40-44. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.055, весь документ	1-2, 9-10
A	GALICIA-MORENO, Marina et al. Behavior of Oxidative Stress Markers in Alcoholic Liver Cirrhosis Patients. Oxid Med Cell Longev. 2016, Vol. 2016, Article ID 9370565, p. 1-10. doi: 10.1155/2016/9370565, весь документ	1-2, 9-10

**Графа II** Замечания в случае, если некоторые пункты формулы признаны такими, по которым проведение поиска невозможно (продолжение пункта 2 первого листа)

Данный отчет о международном поиске не был подготовлен в отношении некоторых пунктов формулы согласно Статье 17(2)(a) по следующим причинам:

1.  Пункты формулы №№:

так как они касаются объекта изобретения, в отношении которого данный Орган не обязан проводить поиск, а именно:

2.  Пункты формулы №№:

так как они касаются частей международной заявки, которые не отвечают установленным требованиям настолько, что проведение полноценного международного поиска невозможно, а именно:

3.  Пункты формулы №№:

так как они являются зависимыми пунктами и не соответствуют положениям, изложенным во втором и третьем предложениях Правила 6.4(a).

**Графа III** Замечания в случае отсутствия единства изобретения (продолжение пункта 3 первого листа)

Данный Международный поисковый орган обнаружил в данной международной заявке несколько изобретений, а именно:

см. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ЛИСТ.

1.  Так как заявитель своевременно уплатил все требуемые дополнительные пошлины за поиск, данный отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы, в отношении которых возможен поиск.

2.  Так как по всем пунктам формулы, в отношении которых возможен поиск, его можно было выполнить без усилий, обосновывающих уплату дополнительных пошлин, данный Орган не предлагал уплатить дополнительные пошлины.

3.  Так как заявитель своевременно уплатил лишь некоторые дополнительные пошлины за поиск, данный отчет о международном поиске охватывает только те пункты формулы, за которые были уплачены пошлины, а именно пункты формулы №№:

4.  Заявитель не уплатил своевременно ни одной требуемой дополнительной пошлины за поиск. Следовательно, данный отчет о международном поиске ограничен изобретением, указанным первым в пунктах формулы №№: 1-2, 9-10

**Примечание касательно  
возражения**

Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась подачей заявителем возражения и, если применимо, уплатой пошлины за подачу возражения.

Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась подачей заявителем возражения, но соответствующая пошлина за подачу возражения не была уплачена в срок, указанный в предложении.

Уплата дополнительных пошлин за поиск не сопровождалась подачей возражения.

В случае недостатка места в предыдущих графах

Продолжение:

**К Графе III** Замечания в случае отсутствия единства изобретения (продолжение пункта 3 первого листа)

Формула изобретения содержит 4 независимых пункта, а потому международная заявка относится к группе изобретений (см. Правило 13.1 Инструкции к РСТ).

Указанные независимые пункты формулы характеризуют:

- «применение маркеров IL-6, Nf-kB, MCP-1/CCL2, Vcl-2 для диагностики и коррекции лечения первичного билиарного холангита» (п. 1 формулы);
- «фармацевтическая композиция для лечения первичного билиарного холангита» (п. 3 формулы);
- «способ определения схемы лечения первичного билиарного холангита» (п. 9 формулы) и
- «твердая дозированная лекарственная форма для лечения первичного билиарного холангита» (п. 11 формулы).

В соответствии с Правилom 13.2 Инструкции к РСТ, если в одной и той же международной заявке заявлена группа изобретений, то требование единства изобретения, упомянутое в Правиле 13.1 Инструкции к РСТ, считается выполненным только в том случае, когда имеется техническая взаимосвязь между этими изобретениями, выражаемая одним или несколькими одинаковыми или соответствующими особыми техническими признаками. Выражение «особые технические признаки» означает те технические признаки, которые определяют вклад, вносимый в уровень техники каждым из заявленных изобретений, рассматриваемый в целом.

Изобретения по пп. 1-2 и 9-10 формулы характеризуют применение группы маркеров для диагностики и коррекции лечения первичного билиарного холангита;

изобретения по пп. 3-8, 11-26 формулы характеризуют фармацевтическую композицию для лечения первичного билиарного холангита.

Указанные изобретения не содержат одинаковых или соответствующих технических признаков и направлены на решение разных технических задач и достижение разных технических результатов, а именно:

- изобретения по пп. 1-2 и 9-10 формулы направлены на диагностику первичного билиарного холангита и дифференцирование болезни на стадии с последующим разделением больных для целевого лечения;
- изобретения по пп. 3-8 и 11-26 формулы направлены на более эффективное лечение первичного билиарного холангита.

Следовательно, можно утверждать, что в международной заявке заявлено две группы изобретений, охваченных пунктами пп. 1-2 и 9-10 формулы (1-я группа) и пп. 3-8, 11-26 формулы (2-я группа), которые **не являются вариантами и не содержат** одинаковых или соответствующих «особых технических признаков», а потому не определяют вклад, вносимый в уровень техники каждым из заявленных изобретений, рассматриваемый в целом. Кроме того, указанные изобретения направлены на достижение разных технических результатов.

Как следствие, требование единства изобретения, упомянутое в Правиле 13.1 Инструкции к РСТ, считается **не выполненным**.