

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038386**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.19

(21) Номер заявки
201892202

(22) Дата подачи заявки
2017.03.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/192* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) **16305381.2**

(32) **2016.03.31**

(33) **EP**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/EP2017/057634**

(87) **WO 2017/167935 2017.10.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЖЕНФИТ (FR)

(72) Изобретатель:
Анф Реми (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) BART STAELS ET AL.:
"Hepatoprotective effects of the dual peroxisome
proliferator-activated receptor alpha/delta agonist,
GFT505, in rodent models of nonalcoholic
fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis",
HEPATOLOGY, vol. 58, no. 6, 29 October
2013 (2013-10-29), pages 1941-1952, XP055182181,
ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/hep.26461 abstract
page 1942, right-hand column, line 10 - line 12, page
1942, right-hand column, line 16-line 21, page 1947,
left-hand column, line 14-right-hand column, line 4
US-A1-2007197606

(57) Изобретение относится к применению соединения 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она (элафибранор или GFT505) для лечения холестатических заболеваний, и более конкретно ПБХ и/или ПСХ.

B1**038386****038386****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к лечению холестатических заболеваний, и более конкретно ПБХ и/или ПСХ.

Уровень техники

Настоящее изобретение посвящено холестазу или холестатическим заболеваниям, в основном характеризующимся двумя отдельными патологиями: ПБХ (первичный билиарный холангит, ранее называемый первичным билиарным циррозом (Beuers et al., 2015)) и/или ПСХ (первичный склерозирующий холангит).

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

Холестаз представляет собой состояние, которое является результатом нарушения образования желчи или тока желчи в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку (первый отдел тонкого кишечника). Эффекты холестаза являются значительными и обширными, вызывая ухудшение заболевания печени и системное нездоровье, печеночную недостаточность и необходимость в трансплантации печени.

Холестаз можно подразделить на внутрипеченочный или внепеченочный. Внутрипеченочный холестаз в основном вовлекает желчные каналы и внутрипеченочные желчные протоки. Внепеченочный холестаз вовлекает внепеченочные протоки, общий печеночный проток или общий желчный проток.

Первичный билиарный холангит, или ПБХ, представляет собой хроническое или длительное воспалительное внутрипеченочное нарушение печени, которое медленно разрушает мелкие и средние желчные протоки (подобные трубкам структуры, по которым транспортируется желчь) в печени. У пациентов с ПБХ желчные протоки разрушаются вследствие воспаления. Это приводит к тому, что желчь остается в печени, где постепенное повреждение разрушает клетки печени и вызывает цирроз или образование рубцов в печени.

ПБХ считается редким заболеванием с распространенностью 40 случаев на 100000. Диагноз ПБХ обычно ставится в возрасте от 30 до 60 лет. ПБХ развивается во всех расах и 90% случаев возникает у женщин. От 2 до 3% смертей вследствие цирроза являются результатом этого заболевания (Boonstra et al., 2012; Zetterman, 2015).

Первичный билиарный холангит (ПБХ) ранее назывался первичным билиарным циррозом, однако работники здравоохранения со всего мира полностью поддержали изменение названия первичного билиарного цирроза на первичный билиарный холангит. Поскольку цирроз встречается только на поздней стадии, название "первичный билиарный цирроз" в действительности является неправильным для пациентов на более ранних стадиях заболевания. Изменение названия на первичный билиарный холангит является лучшим для пациентов и медицинского сообщества во всем мире (Beuers et al., 2015).

Хотя с риском ПБХ ассоциированы генетические или внешние факторы, причины все еще неизвестны, и большинство экспертов считают ПБХ аутоиммунным заболеванием.

ПБХ прогрессирует медленно. Многие пациенты ведут активную и продуктивную жизнь в течение более чем 10-15 лет после постановки диагноза. Пациенты, у которых отсутствуют симптомы на момент постановки диагноза, часто остаются бессимптомными годы. Пациенты, имеющие нормальные результаты тестов печени, при лечении могут иметь нормальную продолжительность жизни. ПБХ представляет собой хроническое заболевание и может приводить к угрожающим жизни осложнениям, особенно после развития цирроза.

Первыми признаками является генерализованная усталость (в 70% случаев) и появление зуда и чешуи. Однако большинство пациентов являются бессимптомными на ранней стадии заболевания. Диагноз ставится на основе стандартных биомедицинских анализов, включающих количественное определение антимитохондриальных антител (АМА, которые отражают аутоиммунный характер), и ферментов печени, таких как щелочная фосфатаза.

Урсодезоксихолевая кислота (UDCA) и обетихолевоая кислота (OCA) являются единственными терапевтическими средствами, одобренными FDA для лечения ПБХ (Purohit & Cappell, 2015). UDCA является терапией первой линии от ПБХ, однако эффективна только у 60% пациентов. Другие 40% отвечают слабо или вообще не отвечают на это лечение и, таким образом, имеют риск развития цирроза, печеночной недостаточности, и в конечном итоге им требуется трансплантация печени.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) представляет собой хроническое или длительное заболевание, которое медленно повреждает внепеченочные и внутрипеченочные желчные протоки. У пациентов с ПБХ желчные протоки разрушаются посредством воспаления и у пациентов с ПСХ они блокируются вследствие воспаления и повреждения. В обоих случаях это вызывает накопление желчи в печени, где она постепенно повреждает клетки печени и вызывает цирроз или повреждение печени.

Как описано для ПБХ, причина все еще неизвестна, однако полагают, что основную роль играет иммунная система. Приблизительно 70% пациентов являются мужчинами. Он может быть связан с бактериальными или вирусными инфекциями, а также с проблемами с иммунной системой. Также играют роль генетические факторы. ПСХ считается редким заболеванием, однако последние исследования по-

звolyют предположить, что он является более частым, чем ранее полагали. Это заболевание часто ассоциировано с воспалительными заболеваниями кишечника, такими как геморрагический ректоколит, и определяет 40% нарушений печени, связанных с этим заболеванием.

Он является редким заболеванием, которым страдают в основном мужчины (70% пациентов) с оцененной распространенностью от 1 до 5 случаев на 10000 индивидуумов.

ПСХ прогрессирует очень медленно. Многие пациенты могут иметь заболевание годами прежде чем развиваются симптомы. Симптомы могут оставаться на постоянном уровне, они могут появляться и исчезать или они могут постепенно прогрессировать. Печеночная недостаточность может возникать через 10-15 лет после постановки диагноза, однако для некоторых пациентов с ПСХ это может происходить еще позже. Многие люди с ПСХ в конечном итоге нуждаются в трансплантации печени, обычно приблизительно через 10 лет после диагностирования заболевания. ПСХ также может приводить к раку желчных протоков. Для мониторинга заболевания можно проводить эндоскопические исследования и МРТ.

Многие люди с ПСХ не имеют симптомов, особенно на ранних стадиях заболевания. Когда симптомы возникают, наиболее распространенными являются усталость, зуд или чесание кожи, и желтуха, пожелтение кожи и глаз. Эти симптомы могут появляться и исчезать, однако со времени они могут ухудшаться. По мере развития заболевания желчные протоки могут инфицироваться, что может приводить к эпизодам лихорадки, озноба и боли в животе.

Поскольку многие пациенты с ПСХ не имеют симптомов, заболевание часто выявляют вследствие аномальных результатов обычных анализов крови. Диагностика дополняется комбинацией биохимических, гистологических и визуализирующих анализов. Официальный диагноз обычно ставится с помощью холангиографии, рентгеновского исследования, вовлекающего инъекцию красителя в желчные протоки, или с помощью МРТ.

Хотя лечение UDCA может быть полезным для некоторых пациентов, в настоящее время отсутствует терапия, которая значительно снижает риск смерти или необходимость в трансплантации печени, которая все еще остается единственным решением для выживания пациентов.

Необходимость в новых терапевтических возможностях для управления течением холестатических заболеваний, в частности ПСХ и/или ПБХ, все еще является очевидной и актуальной.

Элафибранор находится на стадии разработки в Genfit для лечения неалкогольного стеатогепатита. Авторы настоящего изобретения показали в настоящем описании, что характеристики элафибранора также делают его терапевтическим средством для лечения ПБХ.

Сущность изобретения

Клинические испытания неожиданно показали, что лечение пациентов 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-оном (элафибранор, ранее называемым GFT505) обеспечивает значительное снижение уровней биохимических маркеров в плазме, демонстрируя, что это соединение является полезным для лечения холестатических заболеваний.

Настоящее изобретение относится к элафибранору для применения для лечения холестатического заболевания.

Также настоящее изобретение относится к применению элафибранора для получения фармацевтической композиции для лечения холестатического заболевания.

В следующем варианте осуществления настоящее изобретение также относится к применению элафибранора для производства лекарственного средства для лечения холестатического заболевания.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения холестатического заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного количества элафибранора, в частности, тем самым индуцируя снижение холестаза.

В конкретном варианте осуществления изобретения элафибранор вводят в дозе от 0,01 мг до 1 г на введение, предпочтительно от 1 до 150 мг на введение и более предпочтительно от 70 до 130 мг. В конкретном варианте осуществления элафибранор вводят один раз в сутки. В другом конкретном варианте осуществления элафибранор вводят один раз в сутки в дозе 80 или 120 мг.

Также изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение элафибранор, для применения для лечения холестатического заболевания.

В соответствии с изобретением фармацевтическая композиция может быть составлена в форме инъекционных суспензий, гелей, масел, пилюль, таблеток, суппозиторий, порошков, желатиновых капсул, капсул, аэрозолей или галеновых форм или устройств, обеспечивающих длительное и/или замедленное высвобождение.

В частности, фармацевтическая композиция содержит соединение элафибранор и фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

В другом варианте осуществления изобретения изобретение также относится к набору для лечения холестатического заболевания или для применения для лечения холестатического заболевания, причем набор содержит элафибранор.

В соответствии с настоящим изобретением описанный способ, соединение, применения, композиция или набор предназначены для лечения холестатического заболевания, предпочтительно выбранного

из группы, состоящей из первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита, внутрипеченочного холестаза при беременности, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, атрезии желчных протоков, холелитиаза, инфекционного холангита, холангита, ассоциированного с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, синдрома Алажилия, внесиндромной недостаточности протоков, индуцируемого лекарственными средствами холестаза и ассоциированного с полным парентеральным питанием холестаза.

В предпочтительном варианте осуществления холестатическое заболевание представляет собой ПБХ или ПСХ.

В другом предпочтительном варианте осуществления холестатическое заболевание представляет собой ПБХ.

Описание чертежей и таблицы

Сокращенные обозначения, используемые на чертежах, в таблице и тексте:

AE	Неблагоприятное явление
ALP	Щелочная фосфатаза
ALT	Аланин-трансаминаза
AMA	антимитохондриальное антитело
ASBTi	Ингибиторы апикального натрий-созависимого переносчика желчных кислот
AST	Аспаратаминотрансфераза
BCL6	Белок 6 В-клеточной лимфомы
C4	Сывороточный 7 α -гидрокси-4-холестан-3-он
CDCA	хенодезоксихолевая кислота
CK-18	цитокератин-18
CPK	креатинфосфокиназа
DCA	Дезоксихолевая кислота
ЭКГ	Электрокардиограмма
eGFR	Оцененная скорость клубочковой фильтрации
FDA	Комиссия по контролю за лекарствами и питательными веществами
FGF19	Фибробластный фактор роста 19
FXR	Фарнесоидный X-рецептор
γ GT	гамма-глутамил-трансфераза
HBV	Вирус гепатита В
HCV	Вирус гепатита С
HDL-C	Липопротеин высокой плотности-холестерин
HIV	Вирус иммунодефицита человека
IC	Информированное согласие
ICP	Внутрипеченочный холестаз при беременности
IgM	иммуноглобулин М
IL-6	интерлейкин-6
IRB	Комиссия по биомедицинской этике
ITT	Выборка с намерением лечиться
IVRS	система интерактивного голосового взаимодействия
IWRS	интерактивная система с доступом через Интернет
LDL-C	Липопротеин низкой плотности-холестерин
MELD	Модель заболевания печени конечной стадии
MRI	Магнитно-резонансная томография
NASH	Неалкогольный стеатогепатит
NF- κ B	Ядерный фактор каппа-В
NOX	NADPH-оксидаза
OCA	Обетихолевая кислота
ПБХ	Первичный билиарный холангит
PFIC	Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз
PK	Фармакокинетика
PPAR	Активируемый пролифератором пероксисом рецептор
ПСХ	Первичный склерозирующий холангит
QOL	Качество жизни
TG	Триглицерид

TGF- β	Трансформирующий фактор роста-бета
TIPS	транскатеральный внутрипеченочный портосистемный шунт
TNF- α	фактор некроза опухоли альфа
TPN	Полное парентеральное питание
UDCA	урсодезоксихолевая кислота
ULN	Верхняя граница нормы
VAS	Визуальная аналоговая шкала

Фиг. 1. Дозировка щелочной фосфатазы.

У пациентов с NASH, которым вводили обе дозы элафибранора (80 мг и 120 мг), повышались уровни щелочной фосфатазы по сравнению с группой плацебо. На фиг. 1 представлены изменения от исходного уровня ферментов печени в группах лечения выборки для оценки эффективности (n=237). Результаты выражены в качестве средних величин изменений от исходного уровня в ходе лечения плацебо (n=77), элафибранором 80 мг (n=82) и элафибранором 120 мг (n=78). Планки погрешности соответствуют 95% CI.

Фиг. 2. Дозировка γ -GT.

У пациентов с NASH, которым вводили обе дозы элафибранора (80 и 120 мг), происходило улучшение уровней γ -GT по сравнению с группой плацебо. На фиг. 2 представлены изменения от исходного уровня ферментов печени в группах лечения выборки для оценки эффективности (n=237). Результаты выражены в качестве средних величин изменений от исходного уровня в ходе лечения плацебо (n=77), элафибранором 80 мг (n=82) и элафибранором 120 мг (n=78). Планки погрешности соответствуют 95% CI.

Фиг. 3. Дозировка C4.

Фиг. 3a. У пациентов с NASH, которым вводили обе дозы элафибранора (80 и 120 мг), происходило улучшение уровней C4 по сравнению с группой плацебо. На фиг. 3a показаны изменения от исходного уровня в группах лечения выборки для оценки эффективности (n=62). Результаты выражены в качестве средних величин изменений от исходного уровня в ходе лечения плацебо (n=23), элафибранором 80 мг (n=16) и элафибранором 120 мг (n=23).

Фиг. 3b. У пациентов с NASH, которым вводили обе дозы элафибранора (80 и 120 мг), происходило улучшение уровней C4 по сравнению с группой плацебо. На фиг. 3b показаны изменения относительно группы плацебо в группах лечения выборки для оценки эффективности (n=62). Результаты выражены в качестве средних величин изменений от исходного уровня в ходе лечения плацебо (n=23), элафибранором 80 мг (n=16) и элафибранором 120 мг (n=23).

Подробное описание изобретения

Холестаз или холестатическое заболевание определяют как снижение тока желчи вследствие нарушенной секреции гепатоцитами (печеночно-клеточный холестаз) или препятствования току желчи через внутрипеченочные или внепеченочные желчные протоки (обструктивный холестаз). В клинической практике холестаз представляет собой любое состояние, при котором ток желчи из печени замедляется или блокируется.

Примерами холестатических заболеваний являются первичный билиарный холангит (ПБХ) (прежде называемый первичным билиарным циррозом), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), внутрипеченочный холестаз при беременности (ICP), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC), атрезия желчных протоков, холелитиаз, инфекционный холангит, холангит, ассоциированный с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, синдром Алажилля, внесиндромная недостаточность протоков, индуцируемый лекарственными средствами холестаз, ассоциированный с полным парентеральным питанием (TPN) холестаз.

В конкретном варианте осуществления индивидуум, подвергаемый лечению, имеет ПБХ. ПБХ характеризуется изменениями многих биохимических параметров крови. Сыворотки пациентов демонстрируют повышенную активность щелочной фосфатазы (ALP), γ -глутамилтрансферазы (гамма-глутамилтранспептидаза, γ -GT), 5'-нуклеотидазы (5'-NT) и лейцинаминопептидазы (LAP), более высокие уровни желчных кислот, холестерина, фосфолипидов, меди, γ -глобулинов и билирубина, и более низкий уровень общего белка в основном за счет фракций альбумина. При ПБХ происходит снижение уровней желчных кислот, холестерина и лецитина в желчной части печени и их одновременное повышение в гепатоцитах и крови (Reshetnyak, 2015). Для охарактеризации ПБХ можно оценивать изменения предшественника желчных кислот C4 (7 α -гидрокси-4-холестен-3-она) (C4).

В конкретном варианте осуществления пациент имеет ПБХ и отвечает по меньшей мере частично на UDCA. В другом варианте осуществления пациент имеет ПБХ и не отвечает в достаточной степени на UDCA. В конкретном варианте осуществления элафибранор вводят предпочтительно перорально пациенту с ПБХ и недостаточным ответом на UDCA, в частности, в дозе 80 или 120 мг.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, достаточному для обеспечения желаемого терапевтического результата, и элафибранор вводят в количествах, которые являются достаточными для желаемого эффекта. В конкретном ас-

пекте желаемым эффектом является повышение уровней щелочной фосфатазы и/или γ -GT, означающее уменьшение холестаза. Таким образом, изобретение также относится к элафибранору для применения для повышения уровней ALP и/или γ -GT у индивидуума, нуждающегося в этом. В частности, элафибранор вводят для снижения активности ALP и/или γ -GT.

В конкретном варианте осуществления элафибранор вводят индивидууму с ПБХ для нормализации уровня (ей) ALP, альбумина и/или билирубина.

В конкретном варианте осуществления индивидуум имеет ПБХ и лечение приводит к уровню ALP ниже $1,67 \times \text{ULN}$ (верхняя граница нормы) и общему уровню билирубина в пределах нормы. Нормальный диапазон для общего билирубина составляет 0,2-1,2 мг/дл. Нормальный диапазон для прямого билирубина составляет 0,1-0,4 мг/дл. В конкретном варианте данного варианта осуществления элафибранор вводят для снижения уровня ALP по меньшей мере на 15%.

В другом варианте осуществления индивидуум имеет ПБХ и лечение приводит к уровню ALP ниже $2 \times \text{ULN}$ (верхняя граница нормы) и общему билирубину в пределах нормы. В конкретном варианте данного варианта осуществления элафибранор вводят для снижения уровня ALP по меньшей мере на 40%.

В конкретном варианте осуществления элафибранор вводят индивидууму с ПБХ для повышения уровня желчных кислот, таких как CDCA, холевая кислота, литохолевая кислота и DCA.

В следующем варианте осуществления элафибранор вводят для повышения показателя риска Paris I, Paris II, Toronto I, Toronto II или UK-PBC.

В другом варианте осуществления элафибранор вводят индивидууму с ПБХ для:

улучшения уровней AST, γ GT, 5'-нуклеотидазы, общего билирубина, связанного билирубина, ALT и альбумина;

улучшения параметров липидов;

улучшения уровней C4 и/или FGF19;

улучшения уровней IgM и

улучшения шкалы оценки зуда 5D, ПБХ 40 QOL, VAS.

Термин "лечение" или "проведение лечения" относится к терапии, предупреждению или профилактике холестатического заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом. Лечение вовлекает введение элафибранора (например, посредством введения фармацевтической композиции, содержащей элафибранор) индивидууму (например, пациенту), имеющему описываемое заболевание, для предупреждения, излечения, замедления, реверсии или замедления прогрессирования заболевания, тем самым улучшая состояние пациентов. Лечение также можно проводить индивидуумам, которые либо являются здоровыми, либо имеют риск развития холестатического заболевания.

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

присутствие по меньшей мере 2 из следующих 3 диагностических факторов:

(i) повышенные уровни ALP в анамнезе в течение по меньшей мере 6 месяцев до 0 суток (посещение для рандомизации),

(ii) положительные титры антимитохондриальных антител (AMA) ($>1/40$) при иммунофлуоресценции или M2-положительные согласно твердофазному иммуноферментному анализу (ELISA) или положительные ПБХ-специфические антинуклеарные антитела,

(iii) биопсия печени, соответствующая ПБХ

ALP $\geq 1,67 \times$ верхний предел нормы (ULN),

необязательно, прием UDCA в течение по меньшей мере 12 месяцев (стабильная доза в течение ≥ 6 месяцев) перед скрининговым посещением.

Элафибранор может иметь различные стабильные изомерные формы.

Синтез элафибранора можно проводить, например, как описано для соединения 29 в WO 2004/005233.

Элафибранор можно составлять в качестве фармацевтически приемлемых солей, являющихся слабо- или нетоксичными солями, образованными из органических или неорганических оснований или кислот элафибранора. Эти соли можно получать в ходе конечной стадии очистки соединения или путем включения соли в ранее очищенное соединение.

Фармацевтические композиции, содержащие элафибранор, для лечения холестатических заболеваний могут содержать один или несколько эксципиентов или носителей, приемлемых в фармацевтическом контексте (например, солевые растворы, физиологические растворы, изотонические растворы и т.д., совместимые с фармацевтическим применением и хорошо известные специалисту в данной области). Эти композиции могут содержать одно или несколько средств или носителей, выбранных из диспергирую-

щих средств, солюбилизаторов, стабилизаторов, консервантов и т.д. Средства или носители, пригодные для этих составов (жидкие, и/или инъекционные, и/или твердые), в частности, представляют собой метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, полисорбат 80, маннит, желатин, лактозу, растительные масла, гуммиарабик, липосомы и т.д. Эти композиции можно составлять в форме инъекционных суспензий, гелей, масел, пилуль, суппозиторий, порошков, желатиновых капсул, капсул, аэрозолей, и т.д., в конечном итоге посредством галеновых форм или устройств, обеспечивающих длительное и/или замедленное высвобождение. Для составов этого типа преимущественно можно использовать такие средства, как целлюлоза, карбонаты или крахмалы.

Элафибранор можно вводить в эффективном количестве с использованием фармацевтической композиции, как определено выше.

Элафибранор можно вводить различными путями и в различных формах, которые позволяют введение указанных соединений в терапевтически эффективном количестве. Таким образом, например, его можно вводить системным путем, перорально, парентеральным путем, посредством ингаляции или инъекции, например внутривенно, внутримышечным путем, подкожным путем, трансдермальным путем, внутриартериальным путем и т.д. Пероральное введение является предпочтительным путем введения для фармацевтических композиций, содержащих элафибранор, для лечения холестатического заболевания.

Частота и/или доза для введения может быть определена специалистом в данной области с учетом пациента, патологии, формы введения и т.д. Как правило, элафибранор можно вводить для лечения холестатического заболевания в дозах от 0,01 мг до 1 г на введение, предпочтительно от 1 до 150 мг на введение и более предпочтительно от 70 до 130 мг. Введение можно проводить каждые сутки или даже несколько раз в сутки, если необходимо. В конкретном варианте осуществления элафибранор вводят один раз в сутки. В другом конкретном варианте осуществления элафибранор вводят один раз в сутки в дозе 80 или 120 мг.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к применению элафибранора для лечения холестатического заболевания в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтически активным средством. Другое активное средство, в частности, может быть выбрано из других антихолестатических средств, таких как UDCA или OCA. Изобретение, таким образом, также относится к комбинации элафибранора с UDCA или OCA. Изобретение также относится к комбинации элафибранора с антихолестатическим средством. Другие антихолестатические средства включают, но не ограничиваются ими:

ингибиторы апикального натрий-созависимого переносчика желчных кислот (ASBTi);

желчные кислоты;

ингибиторы катепсина;

антагонисты CCR;

ингибиторы CD40;

ингибиторы CD80;

двойные ингибиторы NOX (NADPH-оксидаза) 1 и 4;

агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR);

рекомбинантный фибробластный фактор роста (FGF) 19;

ингибиторы фракталкин-лиганда;

ингибиторы котранспортера натрия-желчных кислот подвздошной кишки;

моноклональные антитела;

агонисты PPAR-альфа;

агонисты PPAR-гамма;

агонисты PPAR-дельта;

агонисты PPAR альфа/гамма;

агонисты PPAR альфа/дельта;

агонисты PPAR гамма/дельта; и

агонисты PPAR альфа/гамма/дельта или общие агонисты PPAR.

Иллюстративные ингибиторы апикального натрий-созависимого переносчика желчных кислот включают, но не ограничиваются ими, A-4250; воликсibat; мараликсibat, ранее SHP-625; GSK-2330672; элобиксibat и CJ-14199.

Иллюстративные желчные кислоты включают, но не ограничиваются ими, обетихолевою кислоту и урсодиол (UDCA).

Иллюстративные ингибиторы катепсина включают, но не ограничиваются ими, VBY-376, VBY-825, VBY-036, VBY-129, VBY-285, Org-219517, LY3000328, RG-7236 и BF/PC-18.

Иллюстративные антагонисты CCR включают, но не ограничиваются ими, ценикривирок (антагонист CCR2/5), PG-092, RAP-310, INCB-10820, RAP-103, PF-04634817 и CCX-872.

Иллюстративные ингибиторы CD40 включают, но не ограничиваются ими, FFp-104, xl-050, DOM-0800, XmAb-5485, KGY-15, FFP-106, TDI-0028 и ABI-793.

Иллюстративные ингибиторы CD80 включают, но не ограничиваются ими, RhuDex, FPT-155, Tolerimab, галаксимаб, SCH-212394, IGM-001, ASP-2408 и SCH-204698.

Иллюстративные двойные ингибиторы NOX (NADPH-оксидаза) 1 и 4 включают, но не ограничиваются ими, GKT-831 (ранее GKT137831) и GKT-901.

Иллюстративные агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR) включают, но не ограничиваются ими, обетихолевую кислоту, GS-9674, LJN-452, EDP-305, AKN-083, INT-767, GNF-5120, LY2562175, INV-33, NTX-023-1, EP-024297, Pх-103 и SR-45023.

Иллюстративный рекомбинантный фибробластный фактор роста 19 (FGF-19) включает, но не ограничивается ими, NGM-282.

Иллюстративные ингибиторы фракталкин-лиганда включают, но не ограничиваются ими, E-6011 и KAN-0440567.

Иллюстративные ингибиторы котранспортера натрия-желчных кислот подвздошной кишки включают, но не ограничиваются ими, A-4250, GSK-2330672, воликсibat, CJ-14199 и элоксibat.

Иллюстративные моноклональные антитела включают, но не ограничиваются ими, бертилимуаб, NGM-313, нацеленные на IL-20 mAb, фрезолимуаб (антитело против iTGFβ), ранее GC1008, тимолу-маб, ранее BTT-1023, намацизумаб, омализумаб, ранибизумаб, бевацизумаб, лебрикизумаб, эпратузумаб, фелвизумаб, матузумаб, монализумаб, реслизумаб и инебилизуаб.

Иллюстративные агонисты PPAR-альфа включают, но не ограничиваются ими, фенофибрат, ципрофибрат, пемафибрат, гемфиброзил, клофибрат, бинифибрат, клинофибрат, клофибриновую кислоту, никофибрат, пирифибрат, плафибрид, ронифибрат, теофибрат, токофибрат и SR10171.

Иллюстративные агонисты PPAR-гамма включают, но не ограничиваются ими, пиоглитазон, дейтерированный пиоглитазон, розиглитазон, эфатуазон, ATx08-001, OMS-405, CHS-131, THR-0921, SER-150-DN, KDT-501, GED-0507-34-Levo, CLC-3001 и ALL-4.

Иллюстративные агонисты PPAR-дельта включают, но не ограничиваются ими, GW501516 (Эндурабол или ({4-[(4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}метил)сульфанил]-2-метилфенокси}уксусная кислота)) или MBX8025 (Селаделпар или {2-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметилфенил)-2H-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил]фенокси}уксусная кислота) или GW0742 ([4-[[[2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил]метил]тио]-2-метилфенокси]уксусная кислота) или L165041, или HPP-593, или NCP-1046.

Иллюстративные агонисты PPAR альфа/гамма (также называемые глитазарами) включают, но не ограничиваются ими, сароглитазар, алеглитазар, мураглитазар, тезаглитазар и DSP-8658.

В дополнение к элафибранору, иллюстративные агонисты PPAR альфа/дельта включают, но не ограничиваются ими, T913659.

Иллюстративные агонисты PPAR гамма/дельта включают, но не ограничиваются ими, линолеиновую кислоту (CLA) и T3D-959.

Иллюстративные агонисты PPAR-альфа/гамма/дельта (или "общие агонисты PPAR") включают, но не ограничиваются ими, IVA337, TTA (тетрадецилтиоуксусная кислота), бавахинин, GW4148, GW9135, беафибрат, лобеглитазон и CS038.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к способам лечения холестатического заболевания, включающим введение элафибранора или комбинации по изобретению, в частности, в форме фармацевтической композиции, содержащей это соединение.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к набору для лечения холестатического заболевания, содержащему элафибранор, необязательно в комбинации с другим антихолестатическим средством, как описано выше.

Изобретение далее описано с помощью следующих неограничивающих примеров.

Примеры

Пример 1. Дозировки ALP и γGT.

Взрослых индивидуумов с неалкогольным стеатогепатитом (возраст 18-75 лет) лечили дозой элафибранора 80 и 120 мг в сутки в течение 52 недель.

Всего 276 пациентов с NASH случайным образом рандомизировали: 92 в группу плацебо, 93 в группу 80 мг элафибранора и 91 в группу 120 мг элафибранора. Двум пациентам не вводили исследуемое лекарственное средство, а остальные 274 пациента составили выборку ITT (с намерением лечиться). 33 пациента (12%) выбыли из исследования. Конечные биоптаты печени были доступны от 237 пациентов (77, 82 и 78 пациенты в группах плацебо, 80 мг элафибранора и 120 мг элафибранора соответственно).

Наблюдение пациентов проводили каждые 2 месяца с клинической и лабораторной оценкой.

У пациентов, которых лечили обеими дозами элафибранора (80 и 120 мг), происходило улучшение тестов функции печени (ALT, γGT и щелочная фосфатаза) и липидных параметров (триглицериды, LDL-холестерин, HDL-холестерин).

Элафибранор снижал уровень щелочной фосфатазы (см. фиг. 1) и γ-глутамилтранспептидазы (см. фиг. 2) дозозависимым образом, демонстрируя, что элафибранор представляет интерес для лечения холестатических заболеваний.

Благоприятные эффекты элафибранора на функцию печени неизменно наблюдали у всех пациентов, которым проводили лечение в течение от 1 до 3 месяцев 80 мг/сутки элафибранора. Наблюдали зна-

чительное снижение уровней γ GT и ALP в кровотоке, и оно достигало вплоть до -29% для γ GT и -25% для ALP в группах лечения элафибраном по сравнению с плацебо. Кроме того, у инсулинрезистентных пациентов лечение элафибраном индуцировало значительное снижение уровня ALT (-20% по сравнению с плацебо), в то время как уровень аспартатаминотрансферазы (AST) не изменялся.

В программе фазы 2a и 2b элафибран неизменно демонстрировал значительное снижение уровней ферментов печени, особенно ALP. Снижение уровней ALP признано в качестве особенно значимого суррогатного маркера для лечения ПБХ, и недавно его использовали в качестве основания для одобрения FDA для ОСА для этого показателя.

Индивидуумы демонстрируют зависимое от дозы улучшение их заболевания, на что указывает снижение уровней ALP и γ GT.

Пример 2. Дозировка C4.

Эффект элафибрана далее тестировали в отношении параметров, более прямо связанных с холестатическими заболеваниями, чем уровни ALP и γ GT. Таким образом, было исследовано, демонстрируют ли подвергнутые лечению индивидуумы снижение общего уровня желчных кислот в плазме. Количественное определение сывороточного 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она (7 α -HCO, или 7 α C4, или C4) является способом мониторинга ферментативной активности печеночной холестерин 7 α -гидроксилазы, скорость лимитирующего и основного регуляторного фермента синтеза желчных кислот. Таким образом снижение уровня C4 отражает снижение общего уровня желчных кислот у пациента.

У пациентов с NASH с высоким исходным уровнем ALP элафибран перорально вводили в дозе либо 80 мг, либо 120 мг в сутки в течение 52 недель.

Всего 62 пациента с NASH с высокими уровнями ALP рандомизировали: 23 в группе плацебо, 16 в группе 80 мг элафибранора и 23 в группе 120 мг элафибранора.

Уровни предшественников желчных кислот улучшались у пациентов, которым вводили обе дозы элафибранора, дозозависимым образом.

Пример 3. Клиническое испытание для ПБХ.

Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое клиническое испытание 2 фазы проводят у пациентов с первичным билиарным холангитом и недостаточным ответом на урсодезоксихолевую кислоту для оценки эффективности и безопасности лечения элафибраном, вводимым перорально (80 мг каждые сутки и 120 мг каждые сутки) в течение 12 недель.

Первичные задачи.

Первичной задачей является сравнение эффекта ежедневного перорального введения 80 и 120 мг элафибранора на изменения уровней сывороточной щелочной фосфатазы (ALP) с эффектом плацебо у пациентов с ПБХ и недостаточным ответом на урсодезоксихолевую кислоту (UDCA).

Вторичные задачи.

Вторичными задачами являются:

оценка ответа на лечение на основе объединенных конечных результатов:

ALP < 1,67 × верхняя граница нормы (ULN) и общий билирубин в пределах нормы и снижение ALP > 15%;

ALP < 2 × ULN и общий билирубин в пределах нормы и снижение ALP > 40%;

оценка ответа согласно шкале оценки риска Paris I, Paris II, Toronto I, Toronto II, UK-ПБХ risk score;

оценка ответа на основе процента пациентов с нормализованным уровнем ALP;

оценка ответа на основе процента пациентов, у которых нормализовался уровень альбумина;

оценка ответа на основе процента пациентов, у которых нормализовался уровень билирубина;

оценка изменения от исходного уровня AST, γ GT, 5'-нуклеотидазы, общего билирубина, связанного билирубина, ALT, альбумина;

оценка изменения от исходного уровня параметров липидов;

оценка изменения желчных кислот от исходного уровня: CDCA, холевая кислота, литохолевая кислота, DCA;

оценка изменения C4, FGF19 от исходного уровня;

оценка изменения IgM от исходного уровня;

оценка изменения от исходного уровня:

шкалы оценки зуда 5D;

ПБХ 40 QOL;

VAS;

оценка переносимости и безопасности элафибранора у пациентов с ПБХ;

оценка фармакокинетики (PK) 80 и 120 мг элафибранора и его основных метаболитов у пациентов с ПБХ и для исследования взаимодействия воздействие-ответ.

Критерии включения.

1. Должно быть предоставлено письменное информированное согласие (IC).

2. Мужчины или женщины в возрасте от 18 до 75 лет.

3. Окончательный или возможный диагноз ПБХ, демонстрируемый присутствием по меньшей мере

2 из следующих 3 диагностических факторов:

повышенные уровни ALP в анамнезе в течение по меньшей мере 6 месяцев до 0 суток (посещение для рандомизации);

положительные титры антимитохондриальных антител (AMA) ($>1/40$) при иммунофлуоресценции или М2-положительные согласно твердофазному иммуноферментному анализу (ELISA) или положительные ПБХ-специфические антинуклеарные антитела;

биопсия печени, соответствующая ПБХ.

4. $ALP \geq 1,67 \times$ верхний предел нормы (ULN).

5. Прием UDCA в течение по меньшей мере 12 месяцев (стабильная доза в течение ≥ 6 месяцев) перед скрининговым посещением.

6. Контрацепция: женщины, участвующие в этом исследовании, должны быть неспособными к деторождению или должны использовать высокоэффективную контрацепцию на протяжении всего исследования и в течение 1 месяца после окончания лечения, как описано ниже:

а) прекращение менструаций на протяжении по меньшей мере 12 месяцев вследствие угасания функции яичников;

б) хирургическая стерилизация, такая как двухсторонняя овариэктомия, гистерэктомия или клинически подтвержденное угасание функции яичников;

с) по требованию местных правил IRB и/или Национальных законов достаточным может считаться половое воздержание (вероятность полового воздержания необходимо оценивать с точки зрения длительности клинического испытания и предпочитаемого и обычного образа жизни индивидуума);

д) использование высокоэффективного негормонального способа контрацепции (двухстороннее закрытие маточной трубы, вазэктомия партнера или внутриматочное устройство);

е) двойная контрацепция барьерным и высокоэффективным гормональным способом контрацепции (пероральный, внутривагинальный или трансдермальный комбинированный гормональный контрацептив эстрогеном и прогестогеном, ассоциированный с ингибированием овуляции, пероральный, инъекционный или имплантируемый гормональный контрацептив на основе только прогестогена, ассоциированный с ингибированием овуляции, или внутриматочная высвобождающая гормоны система). Гормональная контрацепция должна быть начата по меньшей мере за один месяц до рандомизации.

7. Должны согласиться соблюдать протокол испытания.

Критерии исключения:

1. Другие сопутствующие заболевания печени в анамнезе или на текущий момент, включая:

инфекция вирусом гепатита В или С (HCV, HBV),

алкогольное заболевание печени,

точно аутоиммунное заболевание печени или параллельно гепатит,

синдром Гилберта (вследствие интерпретируемости уровней билирубина),

известный дефицит альфа-1 антитрипсина в анамнезе.

2. Существенное заболевание почек, включая нефритический синдром, хроническое заболевание почек (определяемое как пациенты с маркерами повреждения почек или оцененной скоростью клубочковой фильтрации [eGFR] менее 60 мл/мин/1,73 м²).

3. Пациенты с умеренным или тяжелым нарушением печени (определяемым как оценка по шкале Чайлда-Пью В/С).

4. Количество тромбоцитов $<150 \times 10^3$ мкл.

5. Альбумин $<3,5$ г/дл.

6. Наличие клинических осложнений ПБХ или клинически значимой декомпенсации печени, включая:

трансплантация печени в анамнезе, нахождение в очереди на трансплантацию печени на текущий момент или текущий показатель по шкале модели конечного заболевания печени (MELD) ≥ 15 ;

пациенты с циррозом/портальной гипертензией и осложнениями (или признаками и симптомами цирроза/портальной гипертензии), включая известный варикоз вен пищевода, плохо контролируемый или резистентный к диуретикам асцит, варикозное кровотечение в анамнезе или связанные с ним вмешательства (например, установка варикозных колец или трансжелезистых внутрипеченочных портосистемных шунтов [TIPS]), и печеночную энцефалопатию, спонтанный бактериальный перитонит в анамнезе или на текущий момент, печеночно-клеточная карцинома;

гепаторенальный синдром (тип I или II) или скрининговый сывороточный креатинин >2 мг/дл (178 мкмоль/л).

7. Запрещено введение следующих лекарственных средств, как указано ниже:

за 2 месяца до скрининга и на протяжении испытания (вплоть до последнего посещения в исследовании): фибраты или обетихоловая кислота, глитазоны;

за 3 месяца до скрининга и на протяжении испытания (вплоть до последнего посещения в исследовании): азатиоприн, колхицин, циклоспорин, метотрексат, микофенолат мофетил, пентоксифиллин; будезонид и другие системные кортикостероиды; и потенциально гепатотоксичные лекарственные средства

(включая α -метил-допа, натрий вальпроевая кислота, изониазид или нитрофурантоин);

за 12 месяцев до посещения для включения и на протяжении испытания (вплоть до последнего посещения в исследовании): антитела или иммунотерапия, направленные против интерлейкинов или других цитокинов или хемокинов.

8. У женщин: известная беременность или положительный тест мочи на беременность (подтвержденный положительным тестом сыворотки на беременность) или лактация.

9. Известная инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в анамнезе.

10. Известная гиперчувствительность к исследуемому продукту или любому из эксципиентов его состава.

Рандомизация.

Пациентов, которые удовлетворяют всем критериям включения, распределяют случайным образом в соотношении 1:1:1 в одну из следующих групп:

элафибранор 80 мг;

элафибранор 120 мг;

плацебо.

Используют центральную систему рандомизации (интерактивная система, позволяющая доступ путем телефонного звонка/через Интернет [IVRS/IWRS]).

Первичный результат.

Первичным результатом является относительное изменение сывороточной ALP от исходного уровня до конца лечения в каждом звене элафибранора по сравнению с плацебо.

Вторичный результат.

Частота ответа в группах элафибранора 80 и 120 мг и плацебо, где ответ определяется как ALP менее 1,67 ULN и общий билирубин в пределах нормы и снижение ALP >15%.

Частота ответа в группах элафибранора 80 и 120 мг и плацебо, где ответ определяется как ALP менее 2 ULN и общий билирубин в пределах нормы и снижение ALP >40%.

Частота ответа согласно шкале риска Paris I, Paris II, Toronto I, Toronto II, UK PBC.

Частота ответа по уровню щелочной фосфатазы, равная снижению на 10, 20 и 40%.

Частота ответа в группах элафибранора 80 и 120 мг и плацебо, где ответ определяется процент пациентов с нормализованной ALP в конце лечения.

Частота ответа в группах элафибранора 80 и 120 мг и плацебо, где ответ определяется как процент пациентов с нормализованным билирубином в конце лечения.

Частота ответа в группах элафибранора 80 и 120 мг и плацебо, где частота ответа определяется как процент пациентов с нормализованным уровнем альбумина в конце лечения.

Изменения от исходного уровня следующих:

гамма-глутамилтрансфераза (γ GT);

аланинаминотрансфераза (ALT);

аспартатаминотрансфераза (AST);

5'-нуклеотидаза;

билирубин (общий и связанный);

альбумин;

общий холестерин, LDL-холестерин, HDL-холестерин, триглицериды;

желчные кислоты: CDCA, холевая кислота, литохолевая кислота, DCA;

C4, FGF19;

IgM;

качество жизни: ПБХ 40 QOL;

зуд: анкета для оценки зуда 5-D и визуальная аналоговая шкала (VAS);

биомаркеры воспаления и фиброза печени: TNF- α , TGF- β , IL-6, СК-18 и лизофосфатидная кислота;

концентрации элафибранора и его основного метаболита в плазме и взаимосвязь воздействие-ответ;

неблагоприятные явления (AE);

сердечно-сосудистые параметры (ЭКГ в 12 отведениях, частота сердечбиений, кровяное давление);

гематология и параметры безопасности.

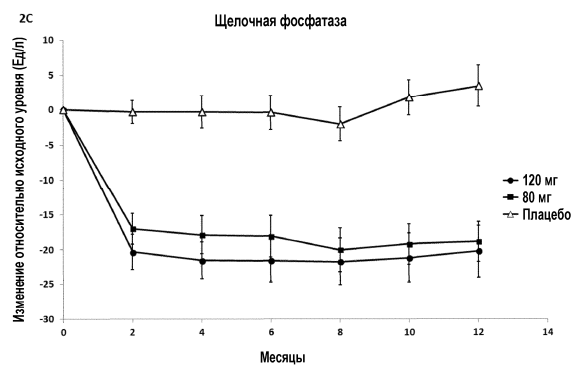
Ожидается, что элафибранор будет индуцировать значительное снижение сывороточной ALP от исходного уровня к концу лечения по сравнению с плацебо. Кроме того, ожидается, что элафибранор будет индуцировать значительное улучшение по меньшей мере одного из вторичных результатов.

Ссылки

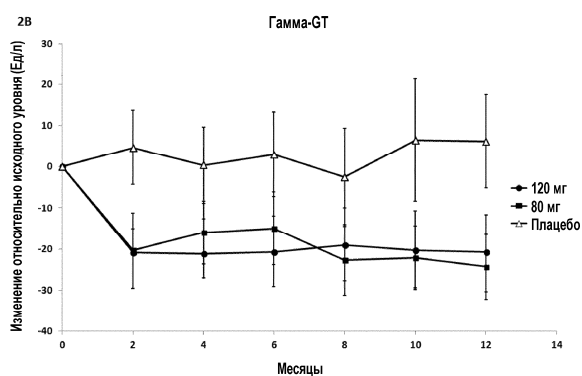
- Ali A, Byrne T, Lindor K (2015) Orphan drugs in development for primary biliary cirrhosis: challenges and progress. *Orphan drugs: Research and Reviews* 2015: 83-97
- Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, Ma X, Mackay IR, Pares A, Tanaka A, Vierling JM, Poupon R (2015) Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Gut* 64: 1671-1672
- Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY (2012) Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 56: 1181-1188
- Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL (2015) Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 62: 635-643
- Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Pares A (2014) Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 34: 197-203
- Purohit T, Cappell MS (2015) Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* 7: 926-941
- Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnier S, Staels B, Sanyal A (2016) Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 150: 1147-1159 e1145
- Reshetnyak VI (2015) Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol* 21: 7683-7708
- Zetterman R (2015) Finding the Patient With Primary biliary cirrhosis. *Medscape, News & Perspective*, доступная через интернет с 14/03/2016.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение элафибранора или его фармацевтически приемлемой соли для лечения холестатического заболевания.
2. Применение по п.1, где доза элафибранора варьирует от 0,01 мг до 1 г на введение, предпочтительно от 1 до 150 мг на введение и более предпочтительно от 70 до 130 мг.
3. Применение по п.1 или 2 в форме фармацевтической композиции.
4. Применение по п.3, где указанная композиция составлена в форме инъекционных суспензий, гелей, масел, пилуль, суппозиториев, порошков, желатиновых капсул, капсулы, аэрозолей или средств в галеновых формах или устройств, обеспечивающих длительное и/или замедленное высвобождение.
5. Применения согласно одному из предшествующих пунктов, где холестатическое заболевание выбрано из группы, состоящей из первичного билиарного холангита (ПБХ), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), внутрипеченочного холестаза при беременности, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, атрезии желчных протоков, холелитиаза, инфекционного холангита, холангита, ассоциированного с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, синдрома Алажилля, внесиндромной недостаточности протоков, индуцируемого лекарственными средствами холестаза, ассоциированного с полным парентеральным питанием холестаза.
6. Применение по п.5, где холестатическое заболевание представляет собой ПБХ или ПСХ.
7. Применение по п.6, где холестатическое заболевание представляет собой ПБХ.
8. Применение по любому из пп.1-7 для перорального введения один раз в сутки в дозе 80 или 120 мг/сутки, в частности, пациенту с ПБХ с недостаточным ответом на UDCA.
9. Применение по любому из пп.1-8 в комбинации с другим средством против холестаза.

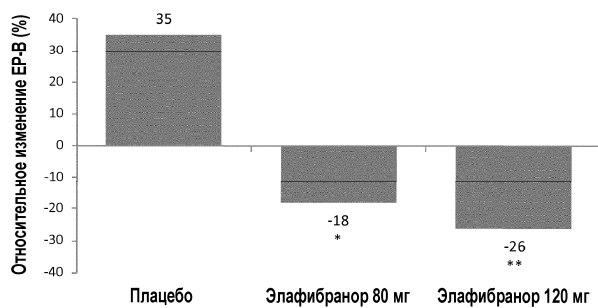


Фиг. 1



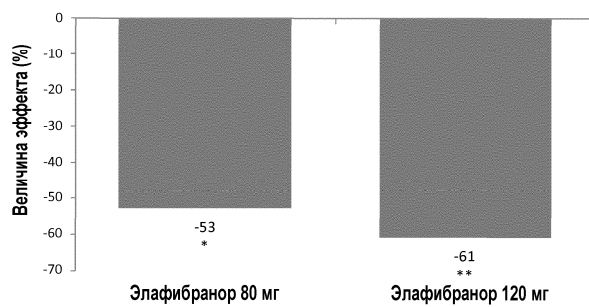
Фиг. 2

Изменение С4 в плазме у пациентов с наиболее высокими исходными уровнями ALP (4-й квартиль)



Фиг. 3а

Изменение С4 в плазме у пациентов с наиболее высокими исходными уровнями ALP (4-й квартиль)



Фиг. 3б

