

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191299** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2021.07.26(51) Int. Cl. *A61K 31/575* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.11.06(54) **СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЕТИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ**

(31) 62/757,253

(32) 2018.11.08

(33) US

(86) PCT/US2019/060014

(87) WO 2020/097167 2020.05.14

(71) Заявитель:
**ИНТЕРСЕПТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

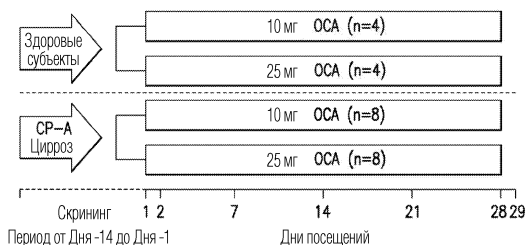
(72) Изобретатель:

**Эдвардс Джеффри, Каран Шэрон,
Кампанья Джейсон, Макконелл Ли
(US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Описание относится к способам использования обетихолевой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли таковой, или аминокислотного конъюгата таковой для регрессии или замедления прогрессирования компенсированного цирроза.



202191299

A1

A1

202191299

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568500ЕА/081

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЕТИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ: ВВЕДЕНИЕ

[0001] Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП (NAFLD)) считается печеночным проявлением метаболического синдрома, группы тесно связанных клинических признаков, связанных с висцеральным ожирением и характеризуется резистентностью к инсулину, дислипидемией и гипертензией. НАЖБП является наиболее частой причиной хронического заболевания печени в западном полушарии, и ожидается, что ее распространенность будет расти. Считается, что НАЖБП представляет собой спектр гистологически определенных заболеваний, прогрессирующих от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ (NASH)). НАСГ характеризуется гепатоцеллюлярным повреждением, воспалением и прогрессирующим фиброзом, потенциально приводящим к циррозу, печеночной декомпенсации, гепатоцеллюлярной карциноме (НСС, hepatocellular carcinoma) и смерти, связанной с проблемами печени. Из всех гистологических признаков НАСГ фиброз считается самым сильным предиктором неблагоприятных клинических исходов.

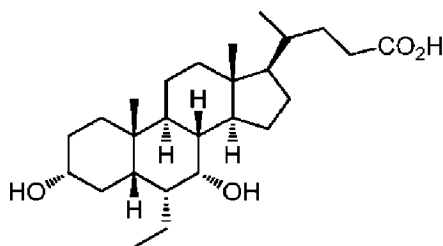
[0002] В настоящее время не существует одобренных методов лечения НАСГ или компенсированного цирроза печени, вызванного НАСГ, а также общепринятых стандартов лечения. При отсутствии одобренных методов лечения, направленных на лежащую в основе патофизиологию, текущая стратегия лечения пациентов с НАСГ с циррозом печени является в значительной степени поддерживающей. Поэтому крайне важно разработать эффективные методы лечения, которые могут вызвать регрессию фиброза или предотвратить его прогрессирование в цирроз с целью уменьшения вторичных осложнений цирроза, в конечном итоге способствующих улучшению качества жизни и выживаемости без трансплантации печени.

[0003] Обетихолева кислота (ОСА, Obeticholic acid) представляет собой модифицированный агонист желчных кислот и рецептора фарнезоида X (FXR). Проявляемые эффекты таковой, как агониста FXR, делают ее привлекательным терапевтическим агентом для лечения НАСГ вследствие проявляемых ею множественных FXR-опосредованных эффектов, включающих повышение чувствительности к инсулину, улучшение метаболизма глюкозы и липидов, защиту гепатоцитов от цитотоксичности, индуцированной желчной кислотой, противовоспалительное действие на печень и сосуды, а также для профилактики и лечения фиброза печени. Доклинические исследования указывают на наличие нескольких потенциально полезных свойств агонизма FXR при лечении НАСГ и компенсированного цирроза печени, вызванного НАСГ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение относится к способам использования обетихолевой кислоты для лечения заболевания или состояния. В некоторых случаях заболевание или состояние представляет собой хроническое заболевание печени, неалкогольную жировую

болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), инфекцию гепатита С, алкогольную болезнь печени, фиброз печени или повреждение печени вследствие прогрессирующего фиброза. В другом примере заболевание представляет собой НАСГ. В других случаях заболевание или состояние представляет собой рак (солидную опухоль), такой как, например, гепатоцеллюлярная карцинома (НСС), колоректальный рак, рак желудка, рак печени, рак груди, рак почки или рак поджелудочной железы. Кроме того, в настоящем документе представлены новые схемы дозирования обетихоловой кислоты для лечения заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.



(обетихоловая кислота, также называемая INT-747)

[0005] Первый аспект раскрытия относится к способу лечения описанного здесь заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества обетихоловой кислоты или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой.

[0006] Другой аспект раскрытия относится к способу лечения НАЖБП у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, или аминокислотного конъюгата таковой.

[0007] Другой аспект раскрытия относится к способу лечения НАСГ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, или аминокислотного конъюгата таковой.

[0008] Другой аспект раскрытия относится к способу регрессии или замедления прогрессирования НАСГ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, или аминокислотного конъюгата таковой.

[0009] Другой аспект раскрытия относится к способу регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, или аминокислотного конъюгата таковой.

[0010] Другой аспект раскрытия относится к способу регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза) у субъекта,

нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой.

[0011] Другой аспект раскрытия относится к способу лечения компенсированного цирроза печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.

[0012] Другой аспект раскрытия относится к способу лечения компенсированного цирроза печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту обетихолиевой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг, при этом компенсированный цирроз печени ассоциирован с НАСГ.

[0013] Другой аспект раскрытия относится к способу лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.

[0014] Другой аспект раскрытия относится к способу лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.

[0015] Другой аспект раскрытия относится к применению обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза).

[0016] Другой аспект раскрытия относится к применению обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования компенсированного цирроза.

[0017] Другой аспект раскрытия относится к обетихоловой кислоте, фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или аминокислотному конъюгату таковой для использования при лечении НАЖБП, лечении НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза).

[0018] Другой аспект раскрытия относится к обетихолиевой кислоте, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения компенсированного цирроза печени у субъекта,

нуждающегося в этом, включающем введение субъекту обетихолеовой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.

[0019] Другой аспект раскрытия относится к обетихолеовой кислоте, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолеовой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.

[0020] Другой аспект раскрытия относится к обетихолеовой кислоте, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолеовой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.

[0021] Другой аспект раскрытия относится к применению обетихолеовой кислоты или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой в производстве лекарственного средства для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза).

[0022] Другой аспект раскрытия относится к применению обетихолеовой кислоты, фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой в производстве лекарственного средства для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени, и/или регрессии или замедления прогрессирования компенсированного цирроза.

[0023] Другой аспект раскрытия относится к обетихолеовой кислоте, фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или аминокислотному конъюгату таковой для использования в производстве лекарственного средства для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза).

[0024] Другой аспект раскрытия относится к обетихолеовой кислоте, фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру или аминокислотному конъюгату таковой для использования в производстве лекарственного средства для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования компенсированного цирроза.

[0025] Способы настоящей заявки восполняют неудовлетворенные потребности в

области лечения или предотвращения заболеваний или состояний, таких как описанные в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0026] Фигура 1: диаграмма, описывающая клиническое исследование для оценки РК и PD ОСА у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и контрольных субъектов.

[0027] Фигура 2: гистограммы, показывающие общую AUC ОСА в плазме у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и у контрольных субъектов в день 1 и день 28 введения дозы.

[0028] Фигура 3А: гистограмма, показывающая % изменения уровня ALT относительно исходного уровня у субъектов с компенсированным циррозом печени, вызванным НАСГ, и у контрольных субъектов на 28-й день введения дозы.

[0029] Фигура 3В: графики, показывающие изменение уровня ALT у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и контрольных субъектов в течение 28-дневного периода дозирования ОСА.

[0030] Фигура 4: гистограмма, показывающая % изменение уровня GGT относительно исходного уровня у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и у контрольных субъектов на 28 день введения дозы.

[0031] Фигура 5: гистограмма, показывающая % изменения уровня ALP относительно исходного уровня у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и контрольных субъектов на 28-й день введения дозы.

[0032] Фигура 6А: гистограмма, показывающая% изменения уровня прямого билирубина относительно исходного уровня у субъектов с компенсированным циррозом печени, вызванным НАСГ, и у контрольных субъектов на 28 день введения дозы.

[0033] Фигура 6В: графики, показывающие изменение уровня прямого билирубина у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и у контрольных субъектов в течение 28-дневного периода после введения дозирования ОСА.

[0034] Фигура 7А: гистограмма, показывающая% изменение общего уровня билирубина относительно исходного уровня у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и у контрольных субъектов на 28 день дозирования.

[0035] Фигура 7В: графики, показывающие изменение общего уровня билирубина у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и у контрольных субъектов в течение 28-дневного периода после введения дозы ОСА.

[0036] Фигура 8: гистограмма, показывающая % изменения уровня С4 относительно исходного уровня у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и контрольных субъектов на 28-й день дозирования.

[0037] Фигура 9: гистограмма, показывающая% изменение уровня FGF-19 относительно исходного уровня у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, и у контрольных субъектов на 28 день дозирования.

[0038] Фигура 10: гистограммы, показывающие повышенное системное

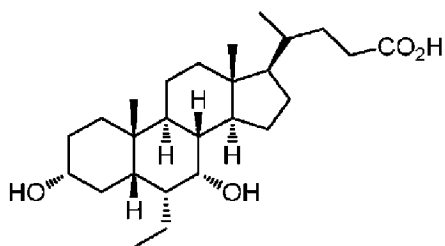
присутствие эндогенной желчной кислоты или ОСА у субъектов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

[0039] Фигура 11А: гистограммы, показывающие кратное изменение общего количества ОСА в плазме и печени у субъектов с легким, умеренным или тяжелым поражением печени.

[0040] Фигура 11В: гистограммы, показывающие уровень эндогенных желчных кислот в плазме и печени у субъектов с нормальной функцией печени или с циррозом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0041] Настоящая заявка предоставляет способы использования обетихолевой кислоты, фармацевтически активного ингредиента (также известного как INT-747), имеющего химическую структуру



(обетихолева кислота, также называемая INT-747),

или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой (например, конъюгата глицина, таурина или саркозина), при лечении заболевания или нарушения/состояния, такого как заболевание или нарушение, опосредованное FXR.

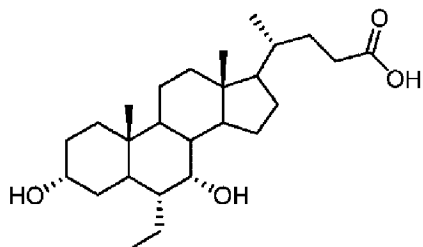
[0042] Подробности раскрытия изложены в сопроводительном описании ниже. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным здесь, могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего раскрытия, в настоящем документе описаны иллюстративные методы и материалы. Другие особенности, цели и преимущества раскрытия будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же самое значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. В случае конфликта настоящая спецификация имеет преимущество. Все патенты и публикации, цитируемые в этом описании, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

[0043] Все проценты и соотношения, использованные здесь, если не указано иное, являются массовыми процентами/соотношениями.

[0044] Термин «орган» относится к дифференцированной структуре (например, в сердце, легком, почках, печени и т.д.), состоящей из клеток и тканей и выполняющей некоторые специфические функции в организме. Этот термин также включает части тела, выполняющие функцию или участвующие в совместной деятельности (например, глаз и

связанные с ним структуры, составляющие зрительные органы). Термин «орган» дополнительно охватывает любую частичную структуру дифференцированных клеток и тканей, которая потенциально способна развиться в полную структуру (например, долю или часть печени).

[0045] Используемый здесь термин «6-этилхенодезоксихолевая кислота», «6-ECDSA», «обетихолевая кислота» или «OCA» относится к соединению, имеющему химическую структуру:



[0046] Другие химические названия обетихолевой кислоты включают следующие обозначения: 3 α , 7 α -дигидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овая кислота, 6 α -этилхенодезоксихолевая кислота, 6-этил-CDCA, 6ECDSA, холан-24-овая кислота, 6-этил-3,7-дигидрокси-, (3 α , 5 β , 6 α , 7 α) - и INT-747. Регистрационный номер CAS обетихолевой кислоты: 459789-99-2. Этот термин относится ко всем формам обетихолевой кислоты, например, некристаллическим, кристаллическим и практически чистым.

[0047] «Композиция обетихолевой кислоты», описанная здесь, относится к обетихолевой кислоте, вводимой пациенту в любой форме, описанной в данном документе, включая вводимую как компонент фармацевтической композиции.

[0048] Артикли «а» и «an» используются в этом раскрытии для обозначения одного или нескольких (то есть, по меньшей мере, одного) грамматических объектов статьи. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0049] Термин «и/или» используется в этом раскрытии для обозначения «и» или «или», если не указано иное.

[0050] «Лечение» включает любой эффект, например уменьшение, регрессию, модуляцию или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и т.д. «Лечение» или «излечение» болезненного состояния включает: остановка развития болезненного состояния или уменьшение его клинических симптомов; облегчение болезненного состояния, то есть временный или постоянный регресс болезненного состояния или его клинических симптомов.

[0051] Термин «схема» относится к протоколу дозирования и/или времени введения одного или нескольких терапевтических средств (например, описанной здесь композиции обетихолевой кислоты для лечения заболевания, расстройства или состояния, описанного в данном документе. Схема может включать периоды активного введения и периоды прекращения введения («отдыха»), как известно в данной области техники. Периоды активного введения включают введение описанных здесь композиций обетихолевой кислоты в течение определенного периода времени, включая, например,

количество и время введения доз композиций. В некоторые схемы могут быть включены один или несколько периодов «отдыха», когда никакое соединение не вводится, и в некоторых случаях схемы включает периоды времени, во время которых эффективность таких соединений может быть минимальной.

[0052] «Предотвращение» болезненного состояния включает в себя предотвращение развития клинических симптомов болезненного состояния у субъекта, подверженного или предрасположенного к болезненному состоянию, но еще не испытывающего или не проявляющего симптомов болезненного состояния.

[0053] Термин «ингибировать» или «ингибирование» в контексте настоящего описания относится к любому обнаруживаемому положительному эффекту, оказываемому на развитие или прогрессирование заболевания или состояния. Такой положительный эффект может включать отсрочку или предотвращение появления по крайней мере одного симптома или признака заболевания или состояния, облегчение или устранение симптомов или признаков, а также замедление или предотвращение дальнейшего ухудшения состояния, симптома(ов) или признака(ов).

[0054] «Болезненное состояние» означает любое заболевание, нарушение, состояние, симптом или проявление.

[0055] Используемый здесь термин «эффективное количество» относится к количеству обетихоловой кислоты (например, активирующего FXR лиганда), вызывающего кратковременный или долговременный терапевтический эффект при введении соответствующей дозы. Эффект включает предотвращение, коррекцию, ингибирование или устранение симптомов, признаков или основной патологии заболевания/состояния (например, фиброза печени, почек или кишечника) и связанных осложнений в любой обнаруживаемой степени.

[0056] «Терапевтически эффективное количество» означает количество обетихоловой кислоты, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. «Терапевтически эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от качеств обетихоловой кислоты, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т.д. млекопитающего, подлежащего лечению. Терапевтически эффективное количество может относиться к начальной дозе или скорректированной дозе, как указано здесь.

[0057] Терапевтически эффективное количество обетихоловой кислоты может быть объединено с фармацевтически приемлемым эксципиентом (носителем) для введения человеку или животному. Соответственно, обетихоловую кислоту или такие составы можно вводить, например, пероральным, парентеральным или местным путем для обеспечения эффективного количества соединения. В альтернативных вариантах осуществления обетихоловая кислота, полученная в соответствии с настоящим изобретением, может использоваться для покрытия или пропитки медицинского устройства, например стента.

[0058] Для любого соединения терапевтически эффективное количество может

быть первоначально оценено либо на клеточных культурах, либо на животных моделях, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животная модель также может быть использована для определения подходящего диапазона концентраций и путей введения. Такую информацию затем можно использовать для определения полезных доз и способов введения человеку. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими методами на культурах клеток или экспериментальных животных, например, при определении ED50 (терапевтически эффективная доза для 50% популяции) и LD50 (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз, обладающих токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как отношение LD50/ED50. Предпочтительными являются фармацевтические композиции с высокими терапевтическими индексами. Дозировка может варьироваться в данном диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[0059] Дозировку и введение регулируют для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают серьезность болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, диету, время и частоту приема, комбинацию принимаемых лекарств, чувствительность к лекарствам и переносимость терапии.

[0060] Используемый здесь термин «начальная доза» относится к начальной дозе, предоставляемой пациенту для обеспечения клинического эффекта при минимизации возникновения побочного эффекта. В некоторых случаях начальная доза может быть меньше количества, обычно вводимого пациенту. Начальная доза предоставляется в количестве, которое рассчитано (оттитровано) как минимальная концентрация для обеспечения эффекта, или которое постепенно увеличивают в течение периода титрования или во время курса лечения описанной здесь композицией обетихоловой кислоты.

[0061] «Период титрования» относится к продолжительности времени, в течение которого пациенту вводят начальную дозу. Период титрования продолжается в течение определенного периода времени, когда пациенту часто проводят обследование (мониторинг) функции печени и/или биохимии печени, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления период титрования заканчивается, если пациент переносит композицию обетихоловой кислоты, описанную здесь, но имеет пониженное или минимальное снижение щелочной фосфатазы.

[0062] Используемый здесь термин «скорректированная доза» относится к описанной здесь дозе композиции обетихоловой кислоты, вводимой после окончания периода титрования. Скорректированная доза часто увеличена по сравнению с начальной дозой, но, как предусмотрено здесь, переносимость дозы пациентом и другие факторы, описанные здесь, определяют величину дозирования скорректированной дозы. Используемый здесь термин «повторно скорректированная доза» относится к любому

измененному количеству дозы или частоте дозирования скорректированной дозы, вводимой пациенту.

[0063] «Повышающее титрование» относится к увеличению дозировки после введения начальной дозы, например, для достижения определенных терапевтических эффектов. Увеличенная величина дозы определяется в соответствии с переносимостью дозы пациентом и другими факторами, описанными в данном документе. Увеличение дозировки может осуществляться путем увеличения количества дозы и/или частоты дозирования.

[0064] «Понижающее титрование» относится к уменьшению дозировки после начальной дозы, например, чтобы избежать или уменьшить некоторые нежелательные побочные эффекты. Уменьшенная величина дозы определяется в соответствии с переносимостью дозы пациентом и другими факторами, описанными в данном документе. Уменьшение дозировки может быть выполнено путем уменьшения количества дозы и/или частоты дозирования.

[0065] Термин «печеночная недостаточность» используется в соответствии со своим стандартным значением(ями) в данной области техники и может, в определенных вариантах осуществления в настоящем документе, относиться к оценке, основанной на шкале Чайлд-Пью для А, В и С.

[0066] Классификация Чайлд-Пью (CP, Child-Pugh) широко используется в качестве прогностического индикатора печеночной недостаточности и цирроза в дополнение к различению заболевания по клиническим фазам. CP использует 2 клинических параметра (печеночная энцефалопатия и асцит) и три лабораторных значения (билирубин, альбумин и протромбиновое время [PT]/международное рандомизированное соотношение [INR]). Пациенты классифицируются как класс А (легкие), класс В (умеренные) или класс С (тяжелые) в зависимости от их общей оценки CP.

[0067] Биохимия печени (включая ALP, ALT, AST, GGT, общий и прямой (конъюгированный) билирубин, креатинин и альбумин), протромбиновое время (PT)/INR, электролиты сыворотки и оценка по Чайлд-Пью (если субъект находится в месте исследования) и баллы MELD также могут быть изменены для оценки безопасности лечения. Модель терминальной стадии заболевания печени (MELD) - это система баллов, используемая для оценки степени тяжести хронического заболевания печени.

[0068] Для определения наличия и степени тяжести заболеваний печени можно измерять различные биомаркеры. Эти биомаркеры включают билирубин, альбумин и протромбин. Билирубин образуется при нормальном расщеплении красных кровяных телец. Билирубин проходит сквозь печень и выводится из организма. Уровень билирубина можно измерить с помощью анализа крови. Уровень билирубина выше нормы может указывать на проблемы печени. Альбумин представляет собой белок, вырабатываемый печенью. Тест на альбумин может быть назначен как часть панельного анализа печени для оценки функции печени. Типичное значение сывороточного альбумина в крови составляет от 3,4 до 5,4 грамма на децилитр. Низкий уровень альбумина может указывать на ряд

заболеваний, включая заболевания печени. Протромбиновое время (РТ) показывает, сколько времени требуется крови для свертывания, и является универсальным индикатором степени тяжести заболевания печени. Кроме того, сывороточный уровень кортизола или α -цепи фибриногена может быть также определен для оценки функции печени и наличия заболеваний печени.

[0069] Термин «введение» относится к действию, способствующему доставке композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе, субъекту такими путями введения, как пероральное, мукозальное (через слизистые оболочки), местное, введение с помощью суппозитория, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, интраназальное или подкожное введение. Парентеральное введение включает внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Термин может также относиться к частоте предоставления пациенту (например, ежедневно, еженедельно, ежемесячно и т.д.) композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе. Введение обычно осуществляется после начала заболевания, расстройства или состояния или проявления его симптомов, но в некоторых случаях может происходить и до начала заболевания, расстройства или состояния или появления симптомов таковых (например, осуществляется введение пациентам, склонным к таким заболеваниям, расстройствам или состояниям). В некоторых вариантах осуществления термин «введение» в контексте настоящего описания относится к пероральному введению.

[0070] Термин «совместное введение» относится к введению двух или более агентов (например, описанной здесь композиции обетихоловой кислоты и другого активного агента, такого как описанный здесь противораковый агент). Время совместного введения частично зависит от комбинации и свойств вводимых композиций и может включать как одновременное введение, так и введение до или после введения одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов. Композицию обетихоловой кислоты по настоящему изобретению можно вводить пациенту отдельно или одновременно. Под совместным введением подразумевается одновременное или последовательное введение композиции обетихоловой кислоты по отдельности или в комбинации (где присутствует более одного соединения или агента). Таким образом, при желании препараты можно комбинировать с другими активными веществами (например, для уменьшения метаболической деградации). Композиции обетихоловой кислоты, описанные в настоящем документе, можно использовать в комбинации друг с другом (т.е. вводить две разные композиции обетихоловой кислоты), с другими активными агентами, полезными при лечении заболевания, или с дополнительными агентами, которые неэффективны сами по себе, но могут способствовать повышению эффективности активного агента.

[0071] Термин «противораковый агент» используется в соответствии с его обычным значением и относится к композиции, обладающей противоопухолевыми

свойствами или способностью подавлять рост или пролиферацию клеток. В вариантах осуществления изобретения противораковое средство представляет собой химиотерапевтический агент. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой агент, идентифицированный в данном документе, и применяемый в способах лечения рака. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой агент, одобренный FDA или аналогичным регулирующим агентством страны, отличной от США, для лечения рака.

[0072] «Фармакологический эффект» в контексте настоящего описания включает эффекты, производимые у субъекта, которые достигают намеченной терапевтической цели. В одном варианте осуществления фармакологический эффект означает, что основные симптомы/показания для субъекта, подлежащего лечению, предотвращаются, облегчаются или уменьшаются. Например, фармакологический эффект может быть таким, который приводит к предупреждению, облегчению или уменьшению первичных показаний у подвергнутого лечению субъекта. В другом варианте осуществления фармакологический эффект означает, что нарушения или симптомы основных показаний у субъекта, подвергаемого лечению, предотвращаются, облегчаются или уменьшаются. Например, фармакологический эффект может быть таким, который приводит к предотвращению или уменьшению первичных показаний у подвергнутого лечению субъекта.

[0073] «Сольваты» означают аддитивные формы растворителя, включающие стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя. Обетихолева кислота имеет тенденцию улавливать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, образовавшийся сольват представляет собой гидрат, если растворителем является спирт, образованный сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются комбинацией одной или нескольких молекул воды с одним из веществ, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние как H_2O , при этом такая комбинация способна образовывать один или несколько гидратов. Кроме того, соединения по настоящему изобретению, например соли соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме или в виде сольватов с молекулами других растворителей. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т.д. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты этанола, сольваты ацетона и т.д.

[0074] «Фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий обетихолеву кислоту в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в недозированной весовой форме или в стандартной лекарственной форме. Для простоты введения и единообразия дозировки может быть выгодным приготовление композиций в виде стандартной лекарственной формы. Единичная лекарственная форма, как используется в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве

единичных доз для субъекта, подлежащего лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного реагента, рассчитанное на достижение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных дозированных форм по настоящему описанию определяется и напрямую зависит от уникальных характеристик активного реагента и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, а также от ограничений, присущих технике составления такого активного агента для лечения человека.

[0075] Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для человека и других млекопитающих, где каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем, как описано выше.

[0076] Стандартная лекарственная форма представляет собой любую из множества форм, включая, например, капсулу, пакет для внутривенного введения, таблетку, одноразовый насос в аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество обетихоловой кислоты (например, при составлении обетихоловой кислоты или фармацевтически приемлемой соли, сольвата или аминокислотного конъюгата таковой) в стандартной дозе композиции является эффективным количеством и варьируется в зависимости от конкретного лечения. Специалист в данной области поймет, что иногда необходимо вносить рутинные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от пути введения. Предполагается множество путей введения, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, внутриплевральный, интратекальный, интраназальный и т.п. Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. В одном варианте осуществления обетихоловая кислота смешивается в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

[0077] Термин «мгновенная доза» относится к составам обетихоловой кислоты, представляющими собой быстро диспергируемые лекарственные формы.

[0078] Термин «немедленное высвобождение» определяется как высвобождение обетихоловой кислоты из лекарственной формы за относительно короткий период времени, обычно в течение 60 минут. Термин «модифицированное высвобождение» включает отсроченное высвобождение, пролонгированное высвобождение и импульсное высвобождение. Термин «импульсное высвобождение» определяется как серия высвобождений лекарственного средства из лекарственной формы. Термин «замедленное высвобождение» или «пролонгированное высвобождение» определяется как непрерывное высвобождение обетихоловой кислоты из лекарственной формы в течение длительного

периода.

[0079] «Субъект» или «пациент» включает млекопитающих, например людей, домашних животных (например, собак, кошек, птиц и т.п.), сельскохозяйственных животных (например, коров, овец, свиней, лошадей, птиц и т. и т.п.) и лабораторных животных (например, крыс, мышей, морских свинок, птиц и т.п.). В одном варианте осуществления пациентом является человек. В одном варианте осуществления субъектом является ребенок-человек (например, от примерно 30 кг до примерно 70 кг).

[0080] Пациенты с НАСГ подразделяются на четыре группы: пациенты с НАСГ с легким фиброзом (F1) (который в значительной степени не диагностируется, и пациентам может быть полезно лечение основной патологии, например гиперлипидемии, диабета, ожирения, или рекомендовано изменение образа жизни); пациенты с НАСГ с умеренным/тяжелым фиброзом (F2/F3) (лечение может помочь); и пациенты с НАСГ с циррозом печени (F4) (популяция с наибольшей медицинской потребностью).

[0081] В контексте настоящего описания фраза «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования при контакте с тканями человека и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

[0082] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, который полезен при приготовлении фармацевтической композиции, которая, как правило, безопасна, нетоксична и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной, и включает эксципиент, являющийся приемлемым как для ветеринарного использования, так и для фармацевтического применения для человека. «Фармацевтически приемлемый эксципиент», используемый в описании и формуле изобретения, включает как один, так и более одного такого эксципиента.

[0083] Фармацевтическая композиция согласно настоящему описанию составляется таким образом, чтобы обеспечить совместимость с предполагаемым путем введения. Примеры способов введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (местное) и трансмукозное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА); буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты и агенты для регулирования осмотического давления (тонуса), такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких

как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы для многократных доз, изготовленные из стекла или пластика.

[0084] «Контроль» в контексте настоящего описания относится к исходному уровню, определяемому для каждого пациента, количеству или уровню, рассматриваемому специалистами в данной области как нормальное значение, или любому измеренному уровню описанного здесь биомаркера пациента или группы пациентов в любой момент времени для данного состояния.

[0085] «Фиброз» относится к состоянию, включающему развитие чрезмерного количества волокнистой соединительной ткани, например рубцовой ткани, в ткани или органе. Такое образование рубцовой ткани может происходить в ответ на инфекцию, воспаление или повреждение органа из-за болезни, травмы, химической токсичности и так далее. Фиброз может развиваться в самых разных тканях и органах, включая печень, почки, кишечник, легкие, сердце и т. д.

[0086] «Цирроз» представляет собой состояние, при котором печень имеет рубцы и необратимо повреждена. Рубцовая ткань заменяет здоровую ткань печени и препятствует нормальной работе печени. По мере обострения цирроза печень начинает отказывать. Компенсированный цирроз печени часто не проявляет признаков или симптомов, связанных с циррозом, несмотря на признаки портальной гипертензии, например, варикозное расширение вен пищевода или желудка. Напротив, при декомпенсированном циррозе наблюдаются симптоматические осложнения, связанные с циррозом, в том числе связанные с печеночной недостаточностью (желтуха или печеночная энцефалопатия) и осложнения, связанные с портальной гипертензией (асцит или кровотечение из варикозно расширенных вен). Прогноз и выживаемость заметно лучше у пациентов с компенсированным циррозом, чем у пациентов с декомпенсированным циррозом. Кроме того, наличие декомпенсированного цирроза может приводить к значительным трудностям в отношении лечения и профилактики осложнений, связанных с циррозом, а также при рассмотрении возможности направления пациента для трансплантации печени и прогноза таковой.

[0087] Настоящее описание также включает меченую изотопами обетихоловую кислоту или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или аминокислотные конъюгаты таковой, идентичные указанным в формулах раскрытия и ниже, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа наиболее часто встречаемого в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в обетихоловую кислоту или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или аминокислотные конъюгаты таковой, включают изотопы водорода, углерода, азота, фтора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{14}C и ^{18}F .

[0088] Обетихоловая кислота или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или аминокислотные конъюгаты таковой, содержащие вышеупомянутые изотопы и/или

другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего раскрытия. Меченая изотопом обетихолева кислота или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или аминокислотные конъюгаты таковой, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{14}C , полезны при анализе распределения лекарств и/или субстратов в тканях. Изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полураспада *in vivo*, включая уменьшенные требования к дозировке, и, следовательно, может оказаться предпочтительным в некоторых обстоятельствах, при этом меченые изотопами обетихолева кислота или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или аминокислотные конъюгаты таковой, как правило, могут быть получены при проведении процедур, раскрытых в диаграммах и/или в примерах описания, путем замены легко доступного изотопно немеченого реагента на меченый изотопом реагент. В одном варианте осуществления обетихолева кислота или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или аминокислотные конъюгаты таковой не помечены изотопами. В другом варианте осуществления дейтерированная обетихолева кислота используется для биоаналитических анализов. В другом варианте осуществления обетихолева кислота или фармацевтически приемлемые соли, сольваты или аминокислотные конъюгаты таковой помечены радиоактивным изотопом.

[0089] Эксципиент может быть любым эксципиентом, присутствующим в композиции, содержащей обетихолева кислоту или фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или аминокислотный конъюгат таковой. Примеры эксципиентов включают, без ограничения таковыми, фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, натрийгликолят крахмала и стеарат магния или комбинацию таковых. В одном варианте осуществления эксципиент может быть любым эксципиентом, известным в данной области. В другом варианте осуществления эксципиент выбран из фосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы, натрийгликолята крахмала и стеарата магния. В еще одном варианте осуществления эксципиент выбран из микрокристаллической целлюлозы, натрийгликолята крахмала и стеарата магния. В другом варианте наполнитель представляет собой стеарат магния. В еще одном варианте эксципиент представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. В другом варианте осуществления эксципиент представляет собой натрийгликолят крахмала.

[0090] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество обетихолева кислоты или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0091] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько фармацевтических эксципиентов.

Экспципиент может быть одним или несколькими, выбранными из группы, состоящей из разбавителей, подсластителей, агентов, повышающих вязкость, диспергирующих агентов, консервантов, ароматизаторов и т.п. Один экспципиент может выполнять более одной функции. В одном варианте осуществления один или несколько фармацевтических экспципиентов включают лубрикант и/или разбавитель.

[0092] Неограничивающие примеры подсластителей включают натуральные подсластители, такие как сахара, например фруктоза, глюкоза, сахароза, сахарные спирты, такие как маннит, сорбитол или смеси таковых, и искусственные подсластители, такие как сахарин натрия, цикламат натрия и аспартам. В одном варианте подсластитель может быть любым подсластителем, известным в данной области техники. В другом варианте осуществления подсластитель выбран из фруктозы, глюкозы, сахарозы, маннита и сорбита или комбинации таковых.

[0093] Диспергирующие агенты включают, без ограничения таковыми, коллоидный диоксид кремния и поверхностно-активные вещества, при этом поверхностно-активное вещество используется отдельно или в виде смеси с одним или несколькими поверхностно-активными веществами. В одном варианте диспергирующим агентом может быть любой диспергирующий агент, известный в данной области техники. Также можно использовать комбинации коллоидного диоксида кремния с одним или несколькими поверхностно-активными веществами.

[0094] В одном варианте осуществления лубрикант может быть любым лубрикантом, известным в данной области техники. Неограничивающие примеры лубрикантов включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, глицерил бегенат, гидрогенизированное растительное масло и фумарат глицерина и/или комбинацию таковых. В другом варианте осуществления лубрикант выбран из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, глицерилбегената, гидрогенизированного растительного масла и фумарата глицерина. В другом варианте лубрикант представляет собой стеарат кальция. В еще одном варианте осуществления лубрикант представляет собой стеариновую кислоту. В другом варианте осуществления лубрикант представляет собой стеарат магния.

[0095] В одном варианте осуществления разбавитель может быть любым разбавителем, известным в данной области техники. Неограничивающие примеры разбавителей включают крахмал, прежелатинизированный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция, трехосновный фосфат кальция, фосфат кальция, лактозу, декстрозу, фруктозу, лактитол, лактозу, карбонат магния, оксид магния, мальтитол, мальтодекстрин, симетикон, хлорид натрия, тальк, ксилит, сорбит, маннит и сахароза и/или комбинации таковых. В другом варианте осуществления разбавитель выбран из крахмала, прежелатинизированного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, фосфата кальция, лактозы, сорбита, маннита и сахарозы. В другом варианте осуществления разбавитель представляет собой фосфат кальция. В еще одном варианте осуществления разбавитель представляет собой

маннит. В другом варианте осуществления разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

[0096] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать агенты покрытия, такие как агенты покрытия на основе сахара, водорастворимые покрывающие агенты, энтеросолюбильные агенты покрытия и агенты покрытия с замедленным высвобождением или композицию покрытия, содержащую любую комбинацию таковых. В другом варианте осуществления агент покрытия может быть любым агентом покрытия, известным в данной области техники. Примеры агентов покрытия включают, без ограничения таковыми, сахарозу, используемую отдельно или вместе с любыми агентами, такими как тальк, карбонат кальция, фосфат кальция, сульфат кальция, желатин, гуммиарабик, поливинилпирролидон и пуллулан или с любыми комбинациями таковых; производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия; синтетические полимеры, такие как поливинилацеталь, диэтиламиноацетат, сополимеры аминокислот метакрилата и поливинилпирролидон; полисахариды, такие как пуллулан; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы; карбоксиметилэтилцеллюлоза; фталат ацетата целлюлозы; производные акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты L, сополимер метакриловой кислоты LD и сополимер метакриловой кислоты S; натуральные вещества, такие как шеллак; оксид титана; поливиниловый спирт (например, Opadry®); полиэтиленгликоль; тальк; лецитин; и/или комбинации таковых. В одном варианте осуществления покрывающий агент выбран из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилгидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия, поливинилацетальдиэтиламиноацетата, поливинилового спирта, полиэтиленгликоля и лецитина или представляет собой комбинацию таковых. В другом варианте осуществления покрывающий агент представляет собой Opadry® II (например, Opadry® II green, white, yellow и т. д.).

[0097] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция находится в форме твердых частиц. Любой инертный эксципиент, который обычно используется в качестве эксципиента или разбавителя, может быть использован в фармацевтической композиции по настоящему раскрытию, например, камедь, крахмал, сахар, целлюлозный материал, гликолят, акрилат или смеси таковых. В одном варианте осуществления эксципиент/разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дезинтегрирующий агент (например, натрийгликолят крахмала) и/или лубрикант (например, стеарат магния). Также фармацевтическая композиция может содержать одну или несколько добавок, выбранных из буфера, поверхностно-активного вещества, солюбилизующего агента, пластификатора, эмульгатора, стабилизирующего агента, агента, повышающего вязкость,

подсластителя, пленкообразующего агента или любой комбинации таковых. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть предоставлена в форме препаратов с контролируемым мгновенным высвобождением.

[0098] Процентное содержание активного ингредиента (то есть обетихоловой кислоты или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой) и различных наполнителей в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может варьировать. Например, композиция может содержать от около 0,1 до около 99%, от около 1 до 50%, от около 1-25% или около 1-6% по массе активного ингредиента. Кроме того, композиция может содержать примерно 20-99%, примерно 45-97%, примерно 65-96% или примерно 85-95% по массе микрокристаллической целлюлозы в качестве наполнителя или разбавителя. Кроме того, композиция может содержать от около 1 до 30%, от около 1 до 20% или от около 2 до 8.% по массе натрийгликолята крахмала в качестве разрыхлителя. Кроме того, композиция может содержать от примерно 0,1 до 5% или примерно от 0,5 до 2,0% по массе стеарата магния в качестве лубриканта.

[0099] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию содержит от примерно 0,1% до примерно 10% по массе активного ингредиента (т.е. обетихоловой кислоты или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или аминокислотного конъюгата таковой), примерно 0,1 от примерно 20% по массе натрийгликолята крахмала, от примерно 0,01% до примерно 8,0% по массе стеарата магния и от примерно 65% до примерно 99% по массе микрокристаллической целлюлозы. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от примерно 0,5% до примерно 8% по массе активного ингредиента, от примерно 1% до примерно 10% по массе натрийгликолята крахмала, от примерно 0,05% до примерно 4,0% по массе стеарата магния и от примерно 75% до примерно 97% по массе микрокристаллической целлюлозы. В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию содержит от около 1% до около 6% по массе активного ингредиента, от около 2% до около 8% по массе натрийгликолята крахмала, от около 0,1% до около 2,0% по массе стеарата магния и от примерно 85% до примерно 95% по массе микрокристаллической целлюлозы. В одном варианте осуществления обетихоловая кислота или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или аминокислотный конъюгат таковой в фармацевтической композиции находится в форме частиц.

[00100] В другом аспекте настоящее раскрытие предоставляет способ лечения или профилактики заболевания или состояния, включающий введение эффективного количества композиции обетихоловой кислоты по настоящему раскрытию пациенту, нуждающемуся в этом.

[00101] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения НАЖБП, включающий введение эффективного количества композиции обетихоловой кислоты по настоящему раскрытию пациенту, нуждающемуся в этом.

[00102] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения НАСГ, включающий введение эффективного количества композиции обетихоловой кислоты по настоящему раскрытию пациенту, нуждающемуся в этом.

[00103] В другом аспекте настоящее раскрытие предоставляет способ регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, включающий введение эффективного количества композиции обетихоловой кислоты по настоящему раскрытию пациенту, нуждающемуся в этом.

[00104] В другом аспекте настоящее раскрытие предоставляет способ регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени, включающий введение эффективного количества композиции обетихоловой кислоты по настоящему раскрытию пациенту, нуждающемуся в этом.

[00105] В другом аспекте настоящее раскрытие предоставляет способ регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза вызванным НАСГ), включающий введение эффективного количества композиции обетихоловой кислоты по настоящему раскрытию пациенту, нуждающемуся в лечении.

[00106] В одном аспекте настоящее раскрытие предоставляет способ лечения заболевания или состояния путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом лечении. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения эффективное количество относится к титрованной дозе, вводимой в течение периода титрования, как указано в настоящем документе. В других вариантах осуществления эффективное количество относится к скорректированной или повторно скорректированной дозировке, вводимой после периода титрования, как указано в данном документе.

[00107] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения компенсированного цирроза у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.

[00108] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения компенсированного цирроза печени у субъекта, в этом нуждающегося, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг, при этом компенсированный цирроз печени ассоциирован с НАСГ.

[00109] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения компенсированного цирроза у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 10 мг.

[00110] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения компенсированного цирроза у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты в количестве 10 мг.

[00111] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения

компенсированного цирроза у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 25 мг.

[00112] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения компенсированного цирроза печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту ожирения ацидоза в количестве 25 мг.

[00113] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.

[00114] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 10 мг.

[00115] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты в количестве 10 мг.

[00116] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 25 мг.

[00117] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты в количестве 25 мг.

[00118] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25. мг.

[00119] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 10 мг.

[00120] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты в количестве 10 мг.

[00121] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 25 мг.

[00122] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу лечения

фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающему введение субъекту обетихоловой кислоты в количестве 25 мг.

[00123] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к применению обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, или аминокислотного конъюгата таковой для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза).

[00124] В другом spect, настоящее описание относится к обетихоловой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, или аминокислотному конъюгату таковой для использования при лечении НАЖБП, лечении НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования вания фиброза печени. и/или регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза).

[00125] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихоловой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения компенсированного цирроза печени у субъекта, нуждающегося в этом, и включает введение субъекту количества 1-25 мг обетихоловой кислоты или фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой.

[00126] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолиевой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения компенсированного цирроза печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту обетихолиевой кислоты в количестве 10 мг, или фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой.

[00127] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолиевой кислоте для использования в способе лечения компенсированного цирроза печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту обетихолиевой кислоты в количестве 10 мг.

[00128] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолиевой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения компенсированного цирроза печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту обетихолиевой кислоты в количестве 25 мг, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотного конъюгата таковой.

[00129] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолиевой кислоте для использования в способе лечения компенсированного цирроза печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающем введение субъекту обетихолиевой кислоты в количестве 25 мг.

[00130] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолеовой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолеовой кислоты в количестве 1-25 мг, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотного конъюгата таковой.

[00131] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолеовой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолеовой кислоты в количестве 10 мг, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотного конъюгата таковой.

[00132] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолеовой кислоте для использования в способе лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолеовой кислоты в количестве 10 мг.

[00133] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолеовой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолеовой кислоты в количестве 25 мг, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотного конъюгата таковой.

[00134] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолеовой кислоте, для использования в способе лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолеовой кислоты в количестве 25 мг.

[00135] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолеовой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом вследствие НАСГ, включающим введение субъекту обетихолеовой кислоты в количестве 1-25 мг, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотного конъюгата таковой.

[00136] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолеовой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом вследствие НАСГ, включающим введение субъекту обетихолеовой кислоты в количестве 10 мг, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотного конъюгата таковой.

[00137] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолеовой кислоте для использования в способе лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным

циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолевой кислоты в количестве 10 мг.

[00138] В другом аспекте настоящее изобретение относится к обетихолевой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, или аминокислотному конъюгату таковой для использования в способе лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолевой кислоты в количестве 25 мг, или фармацевтически приемлемой соли или аминокислотного конъюгата таковой.

[00139] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолевой кислоте для использования в способе лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающим введение субъекту обетихолевой кислоты в количестве 25 мг.

[00140] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к применению обетихолевой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, или аминокислотного конъюгата таковой при производстве лекарственного средства для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза).

[00141] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к применению обетихолевой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, или аминокислотного конъюгата таковой при производстве лекарственного средства для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени, и/или регрессии или замедления прогрессирования компенсированного цирроза.

[00142] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолевой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, или конъюгату аминокислоты для использования в производстве лекарственного средства для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования цирроза (например, компенсированного цирроза).

[00143] В другом аспекте настоящее раскрытие относится к обетихолевой кислоте, или фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, или конъюгату аминокислоты для использования в производстве лекарственного средства для лечения НАЖБП, лечения НАСГ, регрессии или замедления прогрессирования НАСГ регрессии или замедления прогрессирования фиброза печени и/или регрессии или замедления прогрессирования компенсированного цирроза.

[00144] Следует понимать, что способы, описанные в данном документе, в основном относятся к композициям обетихолевой кислоты, изложенным в данном документе. В другом варианте осуществления композиция обетихолевой кислоты, используемая в способах лечения, описанных в данном документе, представляет собой

композицию, включающую микрокристаллическую целлюлозу, натрийгликолят крахмала и стеарат магния в качестве эксципиентов. Такая композиция может быть предоставлена в виде лекарственной формы, изложенной в данном документе, например, пероральной лекарственной формы, такой как таблетка или таблетка с покрытием. Таким образом, в некоторых случаях композиция обетихоловой кислоты, используемая в способах, представляет собой таблетку или таблетку с покрытием для перорального введения. В одном варианте осуществления пероральная лекарственная форма композиции обетихоловой кислоты включает пленочное покрытие, включающее один или несколько наполнителей, выбранных из поливинилового спирта (частично гидролизованного), диоксида титана, макрогола (полиэтиленгликоль 3350), талька и оксида железа.

[00145] В одном из вариантов осуществления заболевание или состояние представляет собой заболевание или состояние, опосредованное FXR. Примеры заболеваний или состояний, опосредованных FXR, включают, помимо прочего, заболевания печени, такие как хроническое заболевание печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), цирроз (например, компенсированный цирроз, вызванный НАСГ), инфекционный гепатит С, алкогольная болезнь печени, поражение печени вследствие прогрессирующего фиброза и фиброз печени. Примеры заболеваний, опосредованных FXR, также включают портальную гипертензию, диарею с желчными кислотами, гиперлипидемию, высокий уровень холестерина ЛПНП, высокий уровень холестерина ЛПВП, высокий уровень триглицеридов и сердечно-сосудистые заболевания.

[00146] В другом аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способы лечения или предотвращения заболевания или состояния, описанного в данном документе, путем введения композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе (например, обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, или аминокислотного конъюгата таковой, где обетихоловая кислота, или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, или аминокислотный конъюгат находятся в форме частиц).

[00147] НАЖБП представляет собой заболевание, которое характеризуется накоплением жира в печени (так называемая жировая инфильтрация). НАЖБП является одной из наиболее частых причин хронического заболевания печени и охватывает спектр состояний, связанных с отложением липидов в гепатоцитах. Он варьируется от стеатоза (простое ожирение печени) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), и до выраженного фиброза и цирроза. Заболевание в основном протекает бесследно и часто обнаруживается при случайном повышении уровня ферментов печени. НАЖБП тесно связана с ожирением и инсулинорезистентностью и в настоящее время рассматривается многими как печеночный компонент метаболического синдрома.

[00148] НАЖБП можно разделить на четыре стадии. Стадия 1 - это стеатоз печени, при котором излишки жира накапливаются в клетках печени, но считаются безвредными. Обычно симптомы отсутствуют. В некоторых случаях стадия 1 НАЖБП переходит во 2

стадию НАСГ. НАСГ является более агрессивной формой заболевания, при котором печень воспаляется, что может указывать на повреждение клеток печени. Стадия 3 представляет собой фиброз, при котором стойкое воспаление в печени приводит к образованию фиброзной рубцовой ткани вокруг клеток печени и кровеносных сосудов. Эта фиброзная ткань заменяет часть здоровой ткани печени, однако в общем все еще остается достаточно здоровой ткани, чтобы печень продолжала нормально функционировать. На стадии 4 появляются полосы рубцовой ткани и скопления клеток печени. Печень сжимается и становится бугристой. Это представляет собой цирроз печени. Повреждение, вызванное циррозом, является постоянным и не может быть обратимым (например, при декомпенсированном циррозе). Цирроз печени прогрессирует медленно, в течение многих лет, постепенно приводя печень к прекращению функционирования (то есть к появлению печеночной недостаточности).

[00149] Различные гистологические характеристики могут быть измерены с помощью биопсии печени для оценки НАЖБП и НАСГ, включая стеатоз печени, лобулярное и портальное воспаление, раздувание гепатоцитов и фиброз. Дольчатое воспаление состоит из смешанного воспалительного клеточного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, некоторых эозинофилов и, иногда, нескольких нейтрофилов. Иногда наблюдаются полиморфы, окружающие раздутые гепатоциты в очаге поражения, известном как «сателлитоз». Иногда наблюдаются очаги хронического лобулярного воспаления, но чаще встречаются рассеянные дольчатые микрогранулемы (скопления клеток Купфера) и липогранулемы. Хроническое воспаление портальных мононуклеарных клеток при НАСГ не редкость. При отсутствии лечения НАЖБП усиление портального воспаления может служить маркером тяжелого заболевания. Набухшие гепатоциты увеличены и обладают набухшей, разреженной, бледной цитоплазмой и, как правило, имеют большое гиперхроматическое ядро, часто с выступающим ядрышком. Раздувание - особенность, имеющая большое значение при НАСГ, поскольку обнаружение такового в прогностических исследованиях связывается с более агрессивным течением заболевания и высокой частотой возникновения цирроза печени.

[00150] Апоптотические (ацидофильные) тельца, другая форма повреждения гепатоцитов и признак программированной гибели клеток, также могут служить биомаркером НАСГ. Число ацидофильных тел на мм^2 ткани печени (индекс ацидофильных тел) может использоваться в качестве дополнительного гистологического показателя, если диагноз НАСГ под вопросом.

[00151] Другие гистологические поражения, которые могут служить биомаркерами НАСГ, включают тельца Мэллори-Денка (MDB), мегамитохондрии, гликогенизированные ядра и отложение железа. MDB (ранее называвшиеся тельцами Мэллори или гиалином Мэллори) представляют собой эозинофильные внутрицитоплазматические включения, обычно наблюдаемые вблизи ядра раздутых (баллонированных) гепатоцитов в зоне 3, обычно в областях перисинусоидального фиброза. Они состоят из неправильно свернутых

промежуточных филаментов (кератины 8 и 18), убиквитина, белков теплового шока и p62. MDB коррелирует с повышенной некровоспалительной активностью и более высокой вероятностью цирроза печени. Мегамитохондрии (гигантские митохондрии) представляют собой эозинофильные внутрицитоплазматические включения круглой или игольчатой формы, чаще наблюдаемые в гепатоцитах с микровезикулярным стеатозом. Ультроструктурные исследования показали, что в этих аномальных митохондриях наблюдается потеря крист, многослойных мембран и паракристаллических включений. Мегамитохондрии при НАСГ могут быть результатом повреждения в результате перекисного окисления липидов или представлять собой адаптивные изменения. Гликогенизированные ядра - это вакуолизированные ядра, обычно наблюдаемые в перипортальных гепатоцитах. Их присутствие в биоптатах при стеатогепатите свидетельствует о неалкогольной этиологии (ожирение и/или диабет), поскольку они очень редко обнаруживаются в биоптатах алкогольного стеатогепатита.

[00152] Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляет собой нарушение, вызывающее воспаление и накопление жира и фиброзной (рубцовой) ткани в печени. Уровни ферментов печени в крови могут быть более высокими, чем при умеренном повышении, наблюдаемом при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБ). Хотя подобные нарушения могут возникать у людей, злоупотребляющих алкоголем, НАСГ также возникает у тех, кто употребляет мало или совсем не употребляет алкоголь. НАСГ поражает от 2 до 5 процентов американцев и чаще всего встречается у людей с одним или несколькими из следующих нарушений: ожирением, диабетом, гиперлипидемией, инсулинорезистентностью, приемом определенных лекарств и воздействием токсинов. НАСГ становится все более частой причиной хронических заболеваний печени во всем мире и связан с повышенной смертностью, обусловленной нарушениями печени, и гепатоцеллюлярной карциномой даже при отсутствии цирроза. НАСГ прогрессирует до цирроза у 15-20% больных и в настоящее время является одним из основных показаний к трансплантации печени в США. В настоящее время нет одобренных методов лечения НАСГ или цирроза печени (например, компенсированного цирроза, вызванного НАСГ).

[00153] В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения НАСГ путем введения композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе, необязательно в течение периода титрования, как описано в данном документе. Пациент с НАСГ может относиться к группе высокого риска НАСГ. «Пациента с НАСГ высокого риска» характеризует один или несколько параметров из следующих: $NAS \geq 4$; исходный фиброз 2 или 3 стадии; или исходный фиброз стадии 1 с сопутствующей патологией (диабет 2 типа, $IMT (BMI) \geq 30 \text{ кг/м}^2$ или $ALT \geq 60 \text{ Ед/л}$).

[0 0154] В одном из вариантов осуществления заболевание или состояние представляет собой НАСГ. В одном из вариантов осуществления заболевание или состояние представляет собой гиперлипидемию. В одном из вариантов осуществления заболевание представляет собой компенсированный цирроз печени.

[00155] Настоящее раскрытие также предоставляет способ лечения или

профилактики НАЖБП или НАСГ. В одном варианте осуществления настоящее раскрытие предоставляет способ лечения или профилактики НАЖБП или НАСГ, связанных с гиперлипидемией. В одном варианте осуществления настоящее раскрытие предоставляет способ лечения или профилактики НАСГ. В одном варианте осуществления настоящее раскрытие предоставляет способ лечения или профилактики НАСГ, ассоциированной с гиперлипидемией.

[00156] В одном варианте осуществления изобретения субъект не страдает холестатическим состоянием. В другом воплощении субъект страдает холестатическим состоянием. В одном варианте осуществления холестатическое состояние определяется как аномально повышенный уровень щелочной фосфатазы, 7-глутамилтранспептидазы (GGT) и/или 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови. В другом варианте осуществления холестатическое состояние дополнительно определяется как проявление по меньшей мере одного клинического симптома. В одном варианте симптомом является зуд (кожный зуд, пруритус). В другом варианте осуществления холестатическое состояние выбрано из группы, состоящей из первичного билиарного цирроза (PBC), первичного склерозирующего холангита (PBS), атрезии желчных путей, холестаза, вызванного лекарственными средствами, наследственного холестаза и внутрипеченочного холестаза во время беременности.

[00157] В некоторых случаях описанные здесь способы также включают оценку, мониторинг, измерение или другой метод анализа функции печени. Оценка, мониторинг, измерение или другой метод анализа функции печени могут выполняться до, во время или после периода титрования, описанного в данном документе, или в других случаях, выполняемых в течение курса любого лечения, описанного в данном документе. Функцию печени можно определить, например, путем оценки, мониторинга, измерения или иного определения уровня одного или нескольких биомаркеров печени по сравнению с контролем. В некоторых случаях контроль представляет собой исходный уровень, измеренный у пациента перед началом лечения. В других случаях контроль представляет собой заранее установленный базовый уровень, рассматриваемый как нормальное значение.

[00158] Значения для измерения или обнаружения биомаркеров и контролей функции печени могут быть выражены относительно верхнего предела нормы (ULN, Upper Limit of Normal).

[00159] Биомаркеры печени можно использовать для доказательства и количественной оценки эффективности курса лечения описанной здесь композицией обетихоловой кислоты. В других случаях биомаркеры печени, описанные здесь, можно использовать для мониторинга и количественной оценки функции печени во время курса лечения описанной здесь композицией обетихоловой кислоты. Биомаркеры печени также можно использовать для прогнозирования того, будет ли пациент или популяция пациентов восприимчивы к лечению описанной здесь композицией обетихоловой кислоты. В одном из вариантов осуществления биомаркеры печени включают оценку,

мониторинг, измерение или иное определение количества или уровня аспартаттрансаминазы (AST), аланинтрансаминазы (ALT), щелочной фосфатазы (ALP), билирубина, конъюгированной с глицином обетихоловой кислоты, конъюгированной с таурином обетихоловой кислоты, желчной кислоты, конъюгата желчной кислоты с глицином или конъюгата желчной кислоты с таурином. Например, биомаркером печени, который подлежит анализу, отслеживается, измеряется или обнаруживается, может служить ALP.

[00160] Уровень ALP может служить мерой ULN. В одном варианте осуществления у пациента до лечения может наблюдаться уровень ALP от по меньшей мере 1,1xULN до по меньшей мере 20xULN; от 1,1xULN до по меньшей мере 15xULN; от 1,1xULN до по меньшей мере 12xULN; от 1,1xULN до по меньшей мере 10xULN; от 1,1xULN до по меньшей мере 8xULN; от 1,1xULN до по меньшей мере 6xULN; от 1,1xULN до по меньшей мере 5xULN; от 1,1xULN до по меньшей мере 4xULN; от 1,1xULN до по меньшей мере 3xULN; или от 1,1xULN до по меньшей мере 2xULN.

[00161] Пациент до лечения, описанного в данном документе, может иметь уровень ALP от примерно 1,5xULN до примерно 20xULN; от примерно 1,5xULN до примерно 15xULN; от примерно 1,5xULN до примерно 10xULN; от примерно 1,5xULN до примерно 5xULN; или от примерно 1,5xULN до примерно 3xULN. Пациент до лечения может иметь уровень ALP перед описанным здесь лечением примерно 1,5x, 2x, 3x, 4x, 5x, 8x, 10x, 15x или 20x ULN.

[00162] Пациент может иметь уровень ALP до лечения, описанного в настоящем документе, более чем примерно 1,5x, 2x, 3x, 4x, 5x, 8x, 10x, 15x или 20xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP составляет примерно 1,5xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP составляет примерно 2xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP составляет примерно 5 x ULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP составляет примерно 10xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP составляет примерно 15xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP превышает примерно 1,5xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP превышает примерно 2xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP превышает примерно 5xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP превышает примерно 10xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP превышает примерно 15xULN.

[00163] В другом примере биомаркером печени, который анализируется, от по меньшей мере отслеживается, измеряется или обнаруживается, может быть билирубин. Уровень билирубина может быть показателем ULN. В одном варианте осуществления у пациента до лечения может быть уровень билирубина от по меньшей мере по меньшей мере 1,1 x ULN до по меньшей мере 20 x ULN; от по меньшей мере 1,1xULN до по меньшей мере 15xULN; от по меньшей мере 1,1xULN до по меньшей мере 12xULN; от по меньшей мере 1,1xULN до по меньшей мере 10xULN; от по меньшей мере 1,1xULN до по меньшей мере 8xULN; от по меньшей мере 1,1xULN до по меньшей мере 6xULN; от по

меньшей мере 1,1xULN до по меньшей мере 5xULN; от по меньшей мере 1,1xULN до по меньшей мере 4xULN; от по меньшей мере 1,1xULN до по меньшей мере 3xULN; или от по меньшей мере 1,1xULN до 2xULN.

[00164] Пациент до лечения, описанного в данном документе, может иметь уровень билирубина от примерно 1,5xULN до примерно 20xULN; от примерно 1,5xULN до примерно 15xULN; от примерно 1,5xULN до примерно 10 ULN; от примерно 1,5xULN до примерно 5xULN; или от примерно 1,5xULN до примерно 3xULN. В другом примере у пациента до лечения, описанного в данном документе, уровень билирубина может составлять от примерно 2xULN до примерно 20xULN; от примерно 2xULN до примерно 15xULN; от около 2xULN до около 10 ULN; от примерно 2xULN до примерно 5xULN; или от примерно 2xULN до примерно 3xULN. В другом примере у пациента до лечения, описанного в данном документе, уровень билирубина может быть от более чем примерно 2xULN до более чем примерно 20xULN; от более чем примерно 2 x ULN до более чем примерно 15 x ULN; от более чем примерно 2 x ULN до более чем примерно 10 ULN; от более чем примерно 2 x ULN до более чем примерно 5 x ULN; или от более чем примерно 2 x ULN до более чем примерно 3 x ULN.

[00165] Пациент может иметь уровень билирубина до лечения, описанного в настоящем документе, примерно в 1,5x, 2x, 3x, 4x, 5x, 8x, 10x, 15x или 20xULN. У пациента уровень билирубина перед лечением, описанным здесь, может быть выше примерно 1,5x, 2x, 3x, 4x, 5x, 8x, 10x, 15x или 20xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень билирубина превышает примерно 2xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень билирубина превышает примерно 5xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень билирубина превышает примерно 10xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень билирубина превышает примерно 15xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень билирубина составляет менее чем примерно 2xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень билирубина составляет менее чем примерно 5xULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень билирубина составляет менее чем примерно 10 x ULN. В одном варианте осуществления у пациента уровень составляет менее чем примерно 15xULN.

[00166] В некоторых случаях может оказаться полезным определять, контролировать, измерять или фиксировать величины ALP и билирубина для оценки, мониторинга, измерения или иного наблюдения за функционированием печени или фиксировать изменения работы печени во время лечения описанной здесь композицией обетихоловой кислоты. В некоторых случаях пациент имеет уровень ALP, как указано выше (например, от примерно 1,5xULN до примерно 10xULN) и уровень билирубина, как указано выше (например, менее примерно 5xULN). В одном варианте осуществления у пациента уровень ALP составляет от примерно 1,5xULN до примерно 10xULN, а уровень билирубина меньше примерно 2xULN.

[00167] Лечение композицией обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе, может снизить уровни ALP и/или билирубина у описанного здесь пациента.

Например, лечение описанного здесь заболевания или состояния с помощью описанной здесь композиции обетихоловой кислоты может снизить уровень ALP на 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 99,2, 99,4, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 или 100%. В другом примере уровень ALP может быть снижен как минимум на 100%, как минимум на 125%, как минимум на 150%, как минимум на 175%, как минимум на 200%, как минимум на 225%, как минимум на 250% или, как минимум, на 300%.

[00168] В другом примере уровень ALP может быть снижен от примерно 5% до примерно 50%; от примерно 10% до примерно 55%; от примерно 10% до примерно 45%; от примерно 10% до примерно 40%; от примерно 10% до примерно 33%, от примерно 10% до примерно 30%; от примерно 15% до примерно 30%; от примерно 15% до примерно 25%; от примерно 20% до примерно 50%, от примерно 20% до примерно 40%; от примерно 20% до примерно 35%; от примерно 20% до примерно 30%; от примерно 20% до примерно 27%; или от примерно 20% до примерно 27%. В другом примере уровень ALP можно снизить как минимум на 50%. Уровень ALP можно снизить минимум на 40%. Уровень ALP можно снизить минимум на 35%. Уровень ALP можно снизить минимум на 30%. Уровень ALP можно снизить минимум на 27%. Уровень ALP можно снизить минимум на 25%. Уровень ALP можно снизить минимум на 20%.

[00169] Снижение уровней ALP может быть представлено кратным изменением ULN. Например, лечение обетихоловой кислотой, описанное здесь, может снизить уровень ALP у пациента, описанного здесь, до менее чем примерно 5xULN; менее чем примерно 4xULN, менее чем примерно 3xULN, менее чем примерно 2xULN, менее чем примерно 1,7xULN, менее чем примерно 1,5xULN, менее чем примерно 1,25xULN или менее чем примерно 1xULN.

[00170] В другом примере уровень ALP снижается по крайней мере в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40 или 50 раз по сравнению с базовым (исходным) значением. Например, уровень ALP после лечения описанной здесь композицией обетихоловой кислоты может быть снижен в 1, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 или 2 раза, включая промежуточные значения, по сравнению с базовым значением. В другом примере уровень ALP может быть снижен в 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8 или 3 раза, включая промежуточные значения, по сравнению с базовым значением. В другом примере уровень ALP может быть снижен в 3, 4 или 5 раз, включая промежуточные значения, по сравнению с базовым значением. В другом примере уровень ALP может быть снижен в 5, 7, 9 или 10 раз, включая промежуточные значения, по сравнению с базовым значением. В другом примере уровень ALP может быть снижен в 10, 12, 15 или 20 раз, включая промежуточные значения, по сравнению с базовым значением.

[00171] Лечение описанного здесь заболевания или состояния композицией обетихоловой кислоты, описанной здесь, может снизить уровень билирубина на 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 99,2, 99,4, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 или 100%. В другом

примере уровень билирубина может быть снижен как минимум на 100%, как минимум на 125%, как минимум на 150%, как минимум на 175%, как минимум на 200%, как минимум на 225%, как минимум на 250% или как минимум на 300%.

[00172] В другом примере уровень билирубина может быть снижен от примерно 5% до примерно 50%; от примерно 10% до примерно 55%; от около 10% до около 45%; от примерно 10% до примерно 40%; от примерно 10% до примерно 33%, от примерно 10% до примерно 30%; от примерно 15% до примерно 30%; от примерно 15% до примерно 25%; от примерно 20% до примерно 50%, от около 20% до около 40%; от примерно 20% до примерно 35%; от около 20% до примерно 30%; от примерно 20% до примерно 27%; или от примерно 20% до примерно 27%. В другом примере уровень билирубина можно снизить как минимум на 50%. Уровень билирубина можно снизить минимум на 40%. Уровень билирубина можно снизить минимум на 35%. Уровень билирубина можно снизить минимум на 30%. Уровень билирубина можно снизить минимум на 27%. Уровень билирубина можно снизить минимум на 25%. Уровень билирубина можно снизить минимум на 20%.

[00173] Снижение уровня билирубина может быть представлено кратным изменением ULN. Например, лечение обетихоловой кислотой, описанное здесь, может снизить уровень билирубина у пациента, описанного здесь, до менее чем примерно $5 \times \text{ULN}$; менее чем примерно $4 \times \text{ULN}$, менее чем примерно $3 \times \text{ULN}$, менее чем примерно $2 \times \text{ULN}$, менее чем примерно $1,7 \times \text{ULN}$, менее чем примерно $1,5 \times \text{ULN}$, менее чем примерно $1,25 \times \text{ULN}$ или менее чем примерно $1 \times \text{ULN}$.

[00174] В другом примере уровень билирубина снижается по меньшей мере в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40 или 50 раз по сравнению с базовым (исходным) значением. Например, уровень билирубина после лечения описанной здесь композицией обетихоловой кислоты может быть снижен в 1, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 или 2 раза, включая промежуточные значения, по сравнению с исходным значением. В другом примере уровень билирубина может быть снижен в 2, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8 или 3 раза, включая промежуточные значения, по сравнению с исходным значением. В другом примере уровень билирубина может быть снижен в 3, 4 или 5 раз, включая промежуточные значения, по сравнению с исходным значением. В другом примере уровень билирубина может быть снижен в 5, 7, 9 или 10 раз, включая промежуточные значения, по сравнению с исходным значением. В другом примере уровень билирубина может быть снижен в 10, 12, 15 или 20 раз, включая промежуточные значения, по сравнению с исходным значением.

[00175] В другом варианте осуществления один или несколько биомаркеров могут классифицировать популяцию пациентов, проходящих лечение или тех, которые будут подвергнуты лечению описанной здесь композицией обетихоловой кислоты. Например, пациентов с НАСГ можно разделить на группы риска возникновения цирроза.

[00176] В еще одном варианте осуществления биомаркеры печени, полезные для обнаружения, могут включать метаболиты и желчные кислоты. Например, оценка,

мониторинг, измерение или иное определение уровней глицина и тауриновых конъюгатов обетихоловой кислоты могут быть полезны для измерения эффективности схемы лечения, описанной в данном документе. Например, оценка, мониторинг, измерение или иное определение уровней желчных кислот в плазме, включая холевую кислоту, хенодезоксихолевую кислоту, дезоксихолевую кислоту, литохолевую кислоту и урородезоксихолевую кислоту, включая их конъюгаты глицина и таурина, и, необязательно, сравнение уровней с контролем, могут быть полезны для оценки эффективности схемы лечения, описанной в данном документе.

[00177] В других вариантах осуществления вычисление индекса AST к тромбоцитам (APRI) может быть полезным для оценки, мониторинга, измерения или иного определения функции печени (включая ее изменения). Композиции обетихоловой кислоты, описанные здесь, могут снижать APRI пациента, описанного здесь. В некоторых случаях мониторинг и измерение APRI можно использовать для определения эффективности схемы лечения композицией обетихоловой кислоты, описанной здесь. В некоторых вариантах осуществления снижение APRI наблюдается у пациента (например, пациента с НАСГ) после введения композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе. Например, APRI может быть снижен на от примерно 5% до примерно 50% у пациентов, получавших обетихоловую кислоту, по сравнению с исходными уровнями, измеренными перед введением дозы. Снижение может составлять примерно до 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50%.

[00178] Кроме того, в настоящем документе предлагается способ лечения НАЖБП или НАСГ у пациента, нуждающегося в этом, путем введения начальной дозы композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе, в период титрования. Способ включает оценку функции печени пациента до, во время и после указанного периода титрования либо путем вычисления показателя APRI для указанного пациента, либо путем измерения уровня одного или нескольких биомаркеров печени, выбранных из ALP, билирубина, AST, ALT, конъюгированной с глицином обетихоловой кислоты, конъюгированной с таурином обетихоловой кислоты, желчной кислоты, конъюгата желчной кислоты с глицином или конъюгата желчной кислоты с таурином, где снижение показателя APRI по сравнению с контролем или пониженный уровень одного или нескольких биомаркеров печени по сравнению с контролем указывает на отсутствие нарушения функции печени. Способ дополнительно включает оценку толерантности пациента к начальной дозе путем определения степени тяжести одного или нескольких побочных эффектов, если они присутствуют, и введения скорректированной дозы композиции обетихоловой кислоты, где скорректированная доза включает количество, равное или превышающее количество начальной дозы.

[00179] Начальная доза, скорректированная доза и период титрования описаны ниже. Например, начальная доза может составлять от примерно 1 мг до примерно 50 мг, от примерно 1 мг до примерно 40 мг, от примерно 1 мг до примерно 30 мг, от примерно 1 мг до примерно 25 мг, от примерно 1 мг до примерно 20 мг, от примерно 1 мг до

примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 5 мг, от примерно 2 мг до примерно 50 мг, от примерно 2 мг до примерно 40 мг, от примерно 2 мг до примерно 30 мг, от примерно 2 мг до примерно 25 мг, от примерно 2 мг до примерно 20 мг, от примерно 2 мг до примерно 10 мг, от примерно 2 мг до примерно 5 мг, от примерно 3 мг до примерно 50 мг, от примерно 3 мг до примерно 40 мг, от примерно 3 мг до примерно 30 мг, от примерно 3 мг до примерно 25 мг, от примерно 3 мг до примерно 20 мг, от примерно 3 мг до примерно 10 мг, от примерно 3 мг до примерно 5 мг, от примерно 4 мг до примерно 50 мг, от примерно 4 мг до примерно 40 мг, от примерно 4 мг до примерно 30 мг, от примерно 4 мг до примерно 25 мг, от примерно 4 мг до примерно 20 мг, от примерно 4 мг до примерно 10 мг, от примерно 4 мг до примерно 5 мг, от примерно 5 мг до примерно 50 мг, от примерно 5 мг до примерно 40 мг, от примерно 5 мг до примерно 30 мг, от примерно 5 мг до примерно 25 мг, от примерно 5 мг до примерно 20 мг или от примерно 5 мг до примерно 10 мг. Например, начальная доза может составлять примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг. Например, скорректированная доза может составлять от примерно 1 мг до примерно 50 мг, от примерно 1 мг до примерно 40 мг, от примерно 1 мг до примерно 30 мг, от примерно 1 мг до примерно 25 мг, от примерно 1 мг до примерно 20 мг, примерно 1 мг, от примерно 10 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 5 мг, от примерно 2 мг до примерно 50 мг, от примерно 2 мг до примерно 40 мг, от примерно 2 мг до примерно 30 мг, от примерно 2 мг до примерно 25 мг, от примерно 2 мг до примерно 20 мг, от примерно 2 мг до примерно 10 мг, от примерно 2 мг до примерно 5 мг, от примерно 3 мг до примерно 50 мг, от примерно 3 мг до примерно 40 мг, от примерно 3 мг до примерно 30 мг, от примерно 3 мг до примерно 25 мг, от примерно 3 мг до примерно 20 мг, от примерно 3 мг до примерно 10 мг, от примерно 3 мг до примерно 5 мг, от примерно 4 мг до примерно 50 мг, от примерно 4 мг до примерно 40 мг, от примерно 4 мг до примерно 30 мг, от примерно 4 мг до примерно 25 мг, от примерно 4 мг до примерно 20 мг, от примерно 4 мг до примерно 10 мг, от примерно 4 мг до примерно 5 мг, от примерно 5 мг до примерно 50 мг, от примерно 5 мг до примерно 40 мг, примерно 5 мг до примерно 5 мг до примерно 25 мг, от примерно 5 мг до примерно 20 мг или от примерно 5 мг до примерно 10 мг. Например, скорректированная доза может составлять примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг. Например, период титрования может составлять от примерно 1 до примерно 6 месяцев, например, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев.

[00180] В настоящем документе также представлены способы уменьшения или устранения возможности отторжения трансплантата печени путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, описанной выше. В некоторых случаях введение описанной здесь композиции обетихоловой кислоты снижает экспрессию или уровни ALP и/или билирубина. В одном варианте осуществления введение описанной здесь композиции обетихоловой кислоты снижает уровни ALP и билирубина, тем самым уменьшая возможность отторжения трансплантата или осложнения, связанные с таковым.

[00181] В одном аспекте, обетихоловая кислота может опосредовать свое действие главным образом посредством агонизма FXR, где FGF-19, высвобождаемый из энтероцитов кишечника (в ответ на агонист FXR) в портальную циркуляцию, подавляет синтез эндогенной желчной кислоты в печени. Настоящее раскрытие охватывает способ измерения активности агониста FXR, например, путем измерения высвобождения FGF-19 в кровотоки или кровеносную систему пациента, которому вводят ОСА. Уровни FGF-19 можно измерить способами, известными в данной области, такими как описанные здесь.

[00182] Введение обетихоловой кислоты может привести к значительному и дозозависимому увеличению уровней FGF-19 и, в некоторых вариантах осуществления, снижению уровней эндогенных желчных кислот и C4 (предшественника желчной кислоты). В некоторых вариантах осуществления может наблюдаться значительное повышение уровней FGF-19 от исходного уровня в течение 3, 6 и 12 месяцев после введения дозы. В некоторых примерах уровни FGF-19 могут увеличиваться от примерно 5% до примерно 200%. В конкретных вариантах осуществления уровни могут увеличиваться примерно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70. %, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

[00183] В некоторых вариантах осуществления уровни FGF-19, маркера активации FXR, в плазме определяют с использованием подходящего сертифицированного метода с использованием иммуноферментного анализа (ELISA). Концентрации FGF-19 в плазме можно определить количественно до и после введения дозы.

[00184] В некоторых примерах моноклональное антитело, специфичное к FGF-19, предварительно наносят на микропланшет. Стандарты, контроли качества и образцы вносятся в лунки, и любой присутствующий FGF-19 связывается иммобилизованным антителом. После удаления любых несвязанных веществ в лунки добавляют поликлональные антитела, специфичные к FGF-19. После промывки с целью удаления любого несвязавшегося реагента антитело-фермент в лунки добавляют раствор субстрата, и окрашивание происходит пропорционально количеству связанного на начальном этапе FGF-19. Развитие окрашивания останавливают и измеряют интенсивность окраски. Диапазон калибровки метода составляет от 15,625 пг/мл до 1000 пг/мл для FGF-19 при использовании аликвоты 100 мкл для построения стандартной кривой контроля качества и образца. В некоторых вариантах осуществления не используется минимально необходимое разведение. В других вариантах осуществления образцы могут быть подвергнуты трехкратному минимально необходимому разведению.

[00185] В другом аспекте изобретения предлагается способ лечения рака солидной опухоли путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, как описано в данном документе. В другом аспекте такие способы включают лечение гепатоцеллюлярной карциномы (НСС), колоректального рака, рака желудка, рака печени, рака груди, рака почек или рака поджелудочной железы путем введения композиции обетихоловой кислоты, как описано в данном документе. Рак печени включает гепатоцеллюлярную карциному (НСС) и рак желчных протоков (холангиокарциному).

Факторы риска НСС включают хроническую инфекцию гепатитом В или С и цирроз печени. В одном варианте осуществления представлен способ лечения НСС путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, как описано в данном документе. В одном варианте осуществления представлен способ лечения колоректального рака путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, как описано в данном документе. В другом воплощении представлен способ лечения рака желудка путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, как описано в данном документе. В другом воплощении представлен способ лечения рака печени путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, как описано в данном документе. В еще одном варианте осуществления представлен способ лечения рака почек путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, как описано в данном документе. В еще одном варианте осуществления представлен способ лечения рака поджелудочной железы путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, как описано в данном документе. Понятно, что лечение рака, описанного здесь, может быть выполнено путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе, в комбинации с одним или несколькими противораковыми агентами, такими как описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эффективное вводимое количество представляет собой начальную дозу, как описано в данном документе.

[00186] В другом аспекте настоящее раскрытие также обеспечивает способ ингибирования или регрессии фиброза, включающий введение терапевтически эффективного количества композиции по настоящему раскрытию субъекту, нуждающемуся в этом.

[00187] В одном из вариантов осуществления субъект страдает состоянием, выбранным из группы, состоящей из раковых заболеваний, таких как, например, раковые заболевания, описанные в данном документе, включая первичный рак печени и желчных путей, метастатический рак, сепсис, а также хронического полного парентерального питания, кистозного фиброза и гранулематозной болезни печени. В вариантах осуществления изобретения фиброз, подлежащий ингибированию, возникает в органе, в котором экспрессируется FXR.

[00188] В одном варианте осуществления изобретения фиброз выбран из группы, состоящей из фиброза печени, фиброза почек и фиброза кишечника.

[00189] В одном из вариантов осуществления у субъекта имеется фиброз печени, связанный с заболеванием, выбранным из списка, включающего: гепатит В; гепатит С; паразитарные заболевания печени; посттрансплантационные бактериальные, вирусные и грибковые инфекции; алкогольная болезнь печени (ALD); неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD); неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); заболевания печени, вызванные метотрексатом, изониазидом, оксифенистатином, метилдопой, хлорпромазином, толбутамидом или амиодароном; аутоиммунный гепатит; саркоидоз; болезнь Вильсона;

гемохроматоз; болезнь Гоше; болезни накопления гликогена типов III, IV, VI, IX и X; дефицит α 1-антитрипсина; синдром Зеллвегера; тирозинемия; фруктоземия; галактоземия; сосудистые нарушения, связанные с синдромом Бадда-Киари, веноокклюзионной болезнью или тромбозом воротной вены; и врожденный фиброз печени.

[00190] В другом варианте осуществления у субъекта имеется фиброз кишечника, связанный с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из болезни Крона, язвенного колита, пострадиационного колита и микроскопического колита.

[00191] В другом варианте осуществления у субъекта имеется почечный фиброз, связанный с заболеванием, выбранным из группы, состоящей из диабетической нефропатии, гипертонического нефросклероза, хронического гломерулонефрита, хронической гломерулопатии трансплантата, хронического интерстициального нефрита и поликистозной болезни почек.

[00192] В другом аспекте настоящее раскрытие также обеспечивает способ лечения или профилактики всех форм состояний, связанных с повышенными уровнями липидов. В одном варианте осуществления нарушение представляет собой гиперлипидемию, если таковая ассоциирована с состоянием, выбранным из неалкогольного стеатогепатита и хроническое заболевание печени, связанное с гепатитом В, С или алкоголем. В другом варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или предотвращения гиперлипидемии, где гиперлипидемия представляет собой первичную гиперлипидемию с генетическим компонентом или без него, или гиперлипидемию, связанную с нарушением коронарной артерии, нарушением сосудов головного мозга, нарушением периферических сосудов, аневризмами аорты или атеросклерозом сонной артерии.

[00193] В одном аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения или профилактики хронического гепатита, вызванного гепатитом В, С или алкоголем.

[00194] В одном аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения или профилактики других артериальных нарушений, связанных с гиперлипидемией. В одном аспекте настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения или профилактики гипертриглицеридемии.

[00195] Терапия агонистами FXR может вызывать различные побочные эффекты, одним из которых является зуд. Зуд (*pruritus cutaneus*) определяется как неприятное ощущение кожи, которое вызывает желание тереть или расчесывать кожу. Это характерный признак многих кожных заболеваний и необычный признак некоторых системных заболеваний. Зуд может быть локализованным или генерализованным и протекать как острое или хроническое состояние. Зуд, продолжающийся более 6 недель, называется хроническим зудом. Зуд может быть трудноизлечимым и приводит к трудностям в функционировании пациента, а также представляет собой диагностическую и терапевтическую проблему.

[00196] Одно из преимуществ композиций по настоящему раскрытию включает снижение частоты и/или тяжести зуда у субъектов, подвергнутых лечению композициями

в соответствии со способами настоящего раскрытия.

[00197] В одном из вариантов осуществления частота зуда уменьшается по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% у субъектов, получавших композиции по настоящему раскрытию. В дополнительном варианте осуществления частота зуда уменьшается по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% у субъектов, получавших композиции по настоящему раскрытию. В другом варианте осуществления частота зуда снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% у субъектов, получавших композиции по настоящему раскрытию в течение первого месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев или шести месяцев после начала лечения. В дополнительном варианте осуществления частота зуда уменьшается по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% у субъектов, получавших композиции по настоящему раскрытию в течение первого месяца и через два, три, четыре, пять или шесть месяцев после начала лечения.

[00198] В одном из вариантов осуществления серьезность зуда уменьшается по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% у субъектов, получавших композиции по настоящему раскрытию. В дополнительном варианте осуществления серьезность зуда уменьшается по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% у субъектов, получавших композиции по настоящему раскрытию. В дополнительном варианте осуществления серьезность зуда уменьшается по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% у субъектов, получавших композиции настоящего раскрытия в течение первого месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев или шести месяцев после начала лечения. В дополнительном варианте осуществления серьезность зуда уменьшается по меньшей мере на 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% у субъектов, получавших композиции по настоящему раскрытию в течение первого одного месяца и в последующие два месяца, три месяца, четыре месяца, пять месяцев или шесть месяцев после начала лечения.

[00199] Композиции обетихоловой кислоты, описанные в настоящем документе, можно вводить пациенту в количестве от примерно: от 1 до примерно 50 мг; от 1 мг до примерно 40 мг; от 1 мг до примерно 30 мг; от 1 мг до примерно 25 мг; от 1 мг до примерно 20 мг; от 1 мг до примерно 10 мг; или от 1 мг до примерно 5 мг. В одном варианте осуществления композиция обетихоловой кислоты может вводиться пациенту в количестве примерно: от 5 до примерно 50 мг; от 5 до примерно 40 мг; от 5 до примерно 30 мг; от 5 до примерно 25 мг; от 5 до примерно 20 мг; или от 5 до примерно 10 мг. В других случаях композиция обетихоловой кислоты может вводиться в количестве примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг. В других случаях описанная здесь композиция обетихоловой кислоты может вводиться в количестве примерно 5 мг, 10 мг, 15 мг, 25 мг или 50 мг. Например, эффективное количество описанной здесь композиции обетихоловой кислоты может составлять примерно 5 мг, 10 мг, 25 мг или 50 мг. В другом примере количество начальной дозы описанной здесь композиции обетихоловой кислоты может составлять

примерно 5 мг, 10 мг, 25 мг или 50 мг. В другом примере количество скорректированной дозы или повторно скорректированной дозы композиции обетихоловой кислоты, описанной здесь, может составлять примерно 5 мг, 10 мг, 25 мг или 50 мг. Следует понимать, что количество описанной здесь композиции обетихоловой кислоты, вводимой пациенту, описанному здесь, относится к количеству обетихоловой кислоты в композиции.

[00200] Количество композиции обетихоловой кислоты, как указано выше, может относиться к эффективному количеству, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество композиции обетихоловой кислоты, вводимой пациенту, описанному в данном документе, может составлять 5 мг. В другом варианте эффективное количество композиции обетихоловой кислоты, вводимой пациенту, описанному в данном документе, может составлять 10 мг. В еще одном варианте осуществления эффективное количество композиции обетихоловой кислоты, вводимой пациенту, описанному в данном документе, может составлять 25 мг. В еще одном варианте осуществления эффективное количество композиции обетихоловой кислоты, вводимой пациенту, описанному в данном документе, может составлять 50 мг.

[00201] Количество композиции обетихоловой кислоты, как указано выше, может необязательно относиться к начальной дозе, вводимой в течение периода титрования, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления начальная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимой пациенту, описанному в настоящем документе, может составлять 5 мг. В другом варианте осуществления начальная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в данном документе, может составлять 10 мг. В еще одном варианте осуществления начальная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в данном документе, может составлять 25 мг. В еще одном варианте осуществления начальная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в данном документе, может составлять 50 мг.

[00202] Количество композиции обетихоловой кислоты, как указано выше, может относиться к скорректированной дозе, вводимой после периода титрования, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления скорректированная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в настоящем документе, может составлять 5 мг. В другом варианте осуществления скорректированная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в данном документе, может составлять 10 мг. В еще одном варианте осуществления скорректированная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в данном документе, может составлять 25 мг. В еще одном варианте осуществления скорректированная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в данном документе, может составлять 50 мг.

[00203] Количество композиции обетихоловой кислоты, как указано выше, может относиться к повторно скорректированной дозе, вводимой после периода титрования, как

описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления повторно скорректированная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в настоящем документе, может составлять 5 мг. В другом варианте осуществления повторно скорректированная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в данном документе, может составлять 10 мг. В еще одном варианте осуществления повторно скорректированная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в данном документе, может составлять 25 мг. В еще одном варианте осуществления повторно скорректированная доза композиции обетихоловой кислоты, вводимая пациенту, описанному в данном документе, может составлять 50 мг.

[00204] Хотя можно вводить обетихоловую кислоту напрямую без какого-либо дополнительного препарата, обетихоловую кислоту обычно вводят в форме фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемый эципиент (наполнитель) и обетихоловую кислоту. Эти составы можно вводить различными путями, включая пероральный, буккальный, ректальный, интраназальный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный и интраназальный. Пероральный состав обетихоловой кислоты описан далее в разделе, озаглавленном «Пероральный состав и введение».

[00205] В одном из вариантов осуществления обетихоловую кислоту можно вводить трансдермально. Для трансдермального введения используется устройство для трансдермальной доставки (пластырь). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединения по настоящему изобретению в контролируемых количествах. Конструирование и использование трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известно в данной области. См., например, патент США № 5023252. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, пульсирующей доставки или доставки по запросу фармацевтических агентов.

[00206] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если композиции водорастворимы) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Композиция должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Эксициент (носитель) может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) или подходящие смеси таковых. Необходимую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования

покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекций может быть достигнуто путем включения в композицию агента, замедляющего абсорбцию, например моностеарата алюминия или желатина.

[00207] Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного соединения, обетихоловой кислоты или частиц обетихоловой кислоты в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним ингредиентом или комбинацией таковых, перечисленных в данном документе, с последующей стерилизацией фильтрованием при необходимости. Обычно дисперсии готовят путем включения обетихоловой кислоты в стерильный эксципиент (носитель), содержащий основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способами приготовления являются вакуумная и сублимационная сушка, производящие порошок частиц обетихоловой кислоты или обетихоловой кислоты с любым дополнительным желаемым ингредиентом из предварительно стерилизованного фильтрованного раствора таковых.

[00208] Может оказаться полезным пероральное введение композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе. Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Эти композиции можно заключать в желатиновые капсулы или прессовать в таблетки. Для перорального терапевтического введения активное соединение, обетихоловая кислота или частицы обетихоловой кислоты, могут быть объединены с наполнителями и использоваться в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для использования в качестве жидкости для полоскания рта, при этом обетихоловая кислота или частицы обетихоловой кислоты в жидком носителе применяют перорально и смывают, отхаркивают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связывающие агенты и/или адъювантные материалы могут быть являться частью композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующие вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как натрийглицолят крахмала, крахмал или лактоза; разбавитель, такой как микрокристаллическая целлюлоза; разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; лубрикант, такой как стеарат магния или Sterotes; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подслащивающий агент, такой как

сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[00209] Для введения путем ингаляции обетихоловая кислота или частицы обетихоловой кислоты доставляются в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозатора, содержащего подходящий пропеллент, например газ, такой как диоксид углерода, или распылитель.

[00210] Системное введение также может осуществляться через слизистые оболочки (трансмукозально) или через кожу (трансдермально). Для трансмукозального или трансдермального введения в составе используются пенетранты, подходящие для проницаемого барьера. Такие пенетранты обычно известны в данной области и включают, например, средства для трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмукозальное введение может осуществляться при использовании назальных спреев или суппозитория. Для трансдермального введения обетихоловую кислоту или частицы обетихоловой кислоты приготавливают в виде мазей, мазей, гелей или кремов, в соответствии со стандартами данной области техники.

[00211] Обетихоловая кислота или частицы обетихоловой кислоты могут быть объединены с фармацевтически приемлемыми носителями, защищающими соединение от быстрого выведения из организма, с такими как составы с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Могут использоваться биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы приготовления таких составов хорошо известны специалистам в данной области. Материалы также можно коммерчески получить от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомные суспензии (включая липосомы, нацеленные на инфицированные клетки с помощью моноклональных антител к вирусным антигенам) также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно приготовить способами, известными специалистам в данной области, например, как описано в патентах США No. № 4,522,811.

[00212] Особенно удобны для простоты введения и единообразия дозировки пероральные или парентеральные композиции, составленные в виде единичной дозированной формы. Используемая здесь форма единичной дозировки относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для субъекта, подлежащего лечению, где каждая единица содержит заранее определенное количество или обетихоловой кислоты или частиц обетихоловой кислоты, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных дозированных форм по настоящему описанию определена и напрямую зависит от уникальных характеристик обетихоловой кислоты или частиц обетихоловой кислоты и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут.

[00213] В одном варианте осуществления настоящего раскрытия предоставляется

фармацевтический состав, содержащий по меньшей мере обетихоловую кислоту, как описано выше, в составе, адаптированном для буккального и/или сублингвального, или назального введения. Этот вариант осуществления обеспечивает введение обетихоловой кислоты способом, позволяющим избегать желудочных осложнений, таких как метаболизм при первом прохождении через желудочную систему и/или через печень. Этот способ введения может также сократить время адсорбции, обеспечивая более быстрое впитывание терапевтического эффекта. Соединения по настоящему изобретению обладают значительно улучшенными профилями растворимости для облегчения введения сублингвальных/буккальных составов. Такие составы обычно требуют относительно высоких концентраций активных ингредиентов для доставки достаточных количеств активных ингредиентов к ограниченной площади поверхности подъязычной/буккальной слизистой оболочки в течение относительно коротких периодов времени, в течение которых состав находится в контакте с площадью поверхности для обеспечения абсорбции активного ингредиента. Таким образом, очень высокая активность обетихоловой кислоты в сочетании с ее высокой растворимостью увеличивает ее пригодность для сублингвальных/буккальных составов.

[00214] Обетихоловая кислота предпочтительно изготавливается в виде стандартной лекарственной формы, где каждая доза содержит от примерно 0,05 мг до примерно 1500 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 100 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 1 мг до примерно 100 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 50 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 30 мг. В другом варианте осуществления композиция содержит от примерно 0,05 мг до примерно 20 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,5 мг до примерно 30 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 0,5 мг до примерно 25 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 1 мг до примерно 25 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 4 мг до примерно 26 мг. В другом воплощении композиция содержит от примерно 5 мг до примерно 25 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 2 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 1 мг до примерно 2 мг. В одном варианте осуществления композиция содержит от примерно 1,2 мг до примерно 1,8 мг. В одном варианте осуществления композиция содержит примерно 1,5 мг. В одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 0,5 мг. В другом варианте осуществления композиция содержит от примерно 0,08 мг до примерно 0,8 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,1 мг до примерно 0,5 мг. В другом варианте осуществления состав включает примерно 0,25 мг.

[00215] Обетихоловая кислота, как правило, эффективна в широком диапазоне доз. Например, дневные дозировки обычно находятся в диапазоне от примерно 0,0001 до

примерно 30 мг/кг веса тела. При лечении взрослых людей особенно предпочтительным является диапазон от примерно 0,1 до примерно 15 мг/кг/день в разовой или разделенной дозе. В одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 1500 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 100 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 1 мг до примерно 100 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 50 мг. В другом варианте осуществления композиция содержит от примерно 0,05 мг до примерно 30 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 20 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 10 мг.

[00216] В одном варианте осуществления состав включает от примерно 3 мг до примерно 30 мг. В другом варианте осуществления композиция содержит от примерно 0,05 мг до примерно 25 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 4 мг до примерно 25 мг. В другом варианте осуществления композиция содержит от примерно 5 мг до примерно 25 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 5 мг до примерно 10 мг. В одном варианте осуществления состав включает от примерно 1 мг до примерно 2 мг. В одном варианте осуществления композиция содержит от примерно 1,2 мг до примерно 1,8 мг. В одном варианте осуществления композиция содержит от примерно 1,3 мг до примерно 1,7 мг. В одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,05 мг до примерно 0,5 мг. В другом варианте осуществления состав включает от примерно 0,08 мг до примерно 0,8 мг. В еще одном варианте осуществления состав включает от примерно 0,1 мг до примерно 0,5 мг. В другом варианте осуществления состав включает примерно 25 мг. В другом варианте осуществления состав включает примерно 10 мг. В одном варианте осуществления состав включает примерно 5 мг. В другом варианте осуществления состав включает примерно 1 мг. Однако, следует понимать, что фактически вводимое количество обетихоловой кислоты должно определяться врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая нарушение, подлежащее лечению, выбранный путь введения, форму вводимой обетихоловой кислоты, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, а также тяжесть симптомов пациента, и, следовательно, вышеуказанные диапазоны доз не предназначены для ограничения объема раскрытия каким-либо образом. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, в то время как в других случаях могут использоваться еще большие дозы, не вызывающие каких-либо вредных побочных эффектов, при условии, что такие большие дозы сначала делятся на несколько меньших доз для введения в течение дня.

[00217] Композиции обетихоловой кислоты, описанные в настоящем документе, можно вводить в соответствии со схемой дозирования. Схема дозирования относится к непрерывному или периодическому введению композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе, в одном или нескольких количествах, описанных в данном документе. Таким образом, в некоторых случаях схема дозирования может

включать введение описанной здесь композиции обетихолевой кислоты непрерывно в течение любого количества дней, недель, месяцев или лет, как изложено в настоящем документе. В других случаях схема дозирования может включать введение композиции обетихолевой кислоты, описанной в данном документе, периодически, где, например, композицию вводят в течение одного периода времени, за которым следует период «отдыха» или перерыв, в течение которого композиция обетихолевой кислоты не вводится.

[00218] Композиции обетихолевой кислоты, применимые в способах лечения, описанных в настоящем документе, включают введение таких композиций ежедневно (QD), через день (Q2D), один раз в неделю (QW), два раза в неделю (BID), три раза в неделю (TIW), один раз в месяц (QM) или два раза в месяц (Q2M). В одном варианте осуществления описанную здесь композицию обетихолевой кислоты вводят QD. Таким образом, эффективное количество описанной здесь композиции обетихолевой кислоты можно вводить QD для лечения заболевания или состояния, описанного здесь. Описанная здесь начальная доза может вводиться QD в течение периода титрования, описанного здесь, для лечения заболевания или состояния, описанного здесь. Скорректированная доза, описанная здесь, может вводиться QD для лечения заболевания или состояния, описанного здесь.

[00219] В другом варианте осуществления описанную здесь композицию обетихолевой кислоты вводят Q2D. Эффективное количество композиции обетихолевой кислоты, описанной в данном документе, можно вводить Q2D для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе. Описанная здесь начальная доза может вводиться Q2D в течение периода титрования, описанного здесь, для лечения заболевания или состояния, описанного здесь. Скорректированная доза, описанная здесь, может вводиться Q2D для лечения заболевания или состояния, описанного здесь.

[00220] В другом варианте осуществления, описанная здесь композиция обетихолевой кислоты вводится QW. Эффективное количество описанной здесь композиции обетихолевой кислоты можно вводить QW для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе. Описанная здесь начальная доза может вводиться QW в течение периода титрования, описанного здесь, для лечения заболевания или состояния, описанного здесь. Скорректированная доза, описанная здесь, может вводиться QW для лечения заболевания или состояния, описанного здесь.

[00221] В другом варианте осуществления в настоящем документе описана композиция обетихолевой кислоты, вводимая BID. Эффективное количество композиции обетихолевой кислоты, описанной в данном документе, можно вводить BID для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе. Начальная доза, описанная здесь, может вводиться BID в течение периода титрования, описанного здесь, для лечения заболевания или состояния, описанного здесь. Скорректированная доза, описанная здесь, может вводиться BID для лечения заболевания или состояния, описанного здесь.

[00222] В другом варианте осуществления описанная здесь композиция

обетихоловой кислоты вводится TIW. Эффективное количество описанной здесь композиции обетихоловой кислоты можно вводить TIW для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе. Описанная здесь начальная доза может вводиться TIW в течение периода титрования, описанного здесь, для лечения заболевания или состояния, описанного здесь. Скорректированная доза, описанная в данном документе, может вводиться TIW для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе.

[00223] В другом варианте осуществления в описанной здесь композиции обетихоловой кислоты вводят QM. Эффективное количество композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе, можно вводить QM для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе. Описанная здесь начальная доза может вводиться QM в течение периода титрования, описанного здесь, для лечения заболевания или состояния, описанного здесь. Скорректированная доза, описанная в данном документе, может вводиться QM для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе.

[00224] В другом варианте осуществления в настоящем документе описана композиция обетихоловой кислоты, вводимая Q2M. Эффективное количество композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе, можно вводить Q2M для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе. Описанная здесь начальная доза может вводиться Q2M в течение периода титрования, описанного здесь, для лечения заболевания или состояния, описанного здесь. Скорректированная доза, описанная в данном документе, может вводиться Q2M для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе.

[00225] Описанные выше варианты осуществления включают введение в количестве, описанном выше. Например, описанная здесь композиция обетихоловой кислоты может вводиться с частотой, указанной выше, в количестве 5 мг, 10 мг, 25 мг или 50 мг.

[00226] Схемы дозирования описанных здесь композиций обетихоловой кислоты, полезных для лечения описанных здесь заболеваний и состояний, могут включать период титрования. Период титрования обычно включает более низкую дозировку описанной здесь композиции обетихоловой кислоты в течение определенного периода времени. В некоторых случаях и без привязки к какой-либо конкретной теории, введение с использованием периода титрования, описанного здесь, может уменьшить или исключить проявление побочных эффектов. В других случаях и без привязки к какой-либо конкретной теории, введение с использованием периода титрования, описанного в данном документе, может позволить увеличить дозировки описанных здесь композиций обетихоловой кислоты для индивидуума в ходе лечения.

[00227] Период титрования может составлять от примерно 1 месяца до примерно 24 месяцев; от 1 месяца до примерно 21 месяца; от 1 месяца до примерно 18 месяцев; от 1 месяца до примерно 15 месяцев; от 1 месяца до примерно 12 месяцев; от 1 месяца до

примерно 9 месяцев; от 1 месяца до примерно 6 месяцев; или от 1 месяца до примерно 3 месяцев. В другом варианте осуществления период титрования включает время от примерно 3 месяцев до примерно 24 месяцев; от 3 месяцев до примерно 21 месяца; от 3 месяцев до примерно 18 месяцев; от 3 месяцев до примерно 15 месяцев; от 3 месяцев до примерно 12 месяцев; от 3 или месяцев до примерно 6 месяцев. В еще одном варианте осуществления период титрования включает время от примерно 6 месяцев до примерно 24 месяцев; от 6 месяцев до примерно 21 месяца; от 6 месяцев до 18 месяцев; от 6 месяцев до примерно 15 месяцев; или от 6 месяцев до примерно 12 месяцев. В еще одном варианте осуществления период титрования включает время от примерно 2 месяцев до примерно 4 месяцев; от 2 месяцев до примерно 7 месяцев; от 2 месяцев до примерно 8 месяцев; от 4 месяцев до примерно 8 месяцев; от 5 месяцев до примерно 7 месяцев; или от 5 месяцев до примерно 8 месяцев. Например, период титрования может составлять от примерно 1 до примерно 6 месяцев. В другом примере период титрования может составлять от примерно 3 до примерно 6 месяцев.

[00228] Период титрования может включать примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 месяца. В некоторых вариантах осуществления период титрования включает примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев. В другом варианте осуществления период титрования включает примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 месяцев. В другом варианте осуществления период титрования включает примерно 1, 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев. В другом варианте осуществления период титрования включает примерно 1, 2 или 3 месяца. Например, период титрования может составлять около 1 месяца. В другом примере период титрования может составлять около 2 месяцев. В другом примере период титрования может составлять около 3 месяцев. В еще одном примере период титрования может составлять около 4 месяцев. В еще одном примере период титрования может составлять около 5 месяцев. В другом примере период титрования может составлять около 6 месяцев. В одном примере период титрования составляет 3 или 6 месяцев. В другом примере период титрования может составлять около 7 месяцев. В другом примере период титрования может составлять около 8 месяцев. В другом примере период титрования может составлять около 9 месяцев.

[00229] Как указано выше, количества описанной здесь композиции обетихоловой кислоты, необязательно вводимой в период титрования, могут быть уменьшены по сравнению с скорректированным количеством, как описано здесь. Соответственно, в настоящем документе представлены схемы лечения, включающие введение описанных здесь композиций обетихоловой кислоты для лечения заболевания или состояния, описанного в настоящем документе (например, НАСГ или компенсированного цирроза), при этом начальная доза, вводимая в течение периода титрования, описанного выше, ниже, чем количество скорректированной дозы, вводимой после периода титрования. Кроме того, в настоящем документе представлены схемы лечения, которые включают введение описанных здесь композиций обетихоловой кислоты для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе (например, НАСГ или компенсированного

цирроза), где начальная доза, вводимая в течение периода титрования, описанного выше, ниже, чем количество скорректированной дозы, вводимой после периода титрования, и где частота введения (например, QD, Q2D или QW) для скорректированной дозы больше, чем частота введения начальной дозы. Кроме того, в настоящем документе представлены схемы лечения, которые включают введение описанных здесь композиций обетихоловой кислоты для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе (например, НАСГ или компенсированного цирроза), где начальная доза, вводимая в течение периода титрования, описанного выше, ниже, чем количество скорректированной дозы, вводимой после периода титрования, и где частота введения (например, QD, Q2D или QW) для скорректированной дозы меньше, чем частота введения начальной дозы. Увеличение скорректированной дозы (или любой повторно скорректированной дозы) может быть выполнено после оценки, мониторинга или измерения функции печени пациента, как описано в данном документе, когда функция печени не считается нарушенной.

[00230] В вариантах осуществления изобретения скорректированная доза может быть увеличена по сравнению с начальной дозой, если уровень ALP примерно равен или не снижен по сравнению с контролем, как описано в данном документе. В вариантах осуществления изобретения скорректированная доза может быть увеличена по сравнению с начальной дозой, если уровень билирубина примерно равен или не снижен по сравнению с контролем, как описано в данном документе. В вариантах осуществления изобретения скорректированная доза может быть увеличена по сравнению с начальной дозой, если уровень ALP и билирубина примерно равен или не снижен по сравнению с контролем, как описано в данном документе. В некоторых случаях скорректированная доза может быть увеличена по сравнению с начальной дозой, если описанный здесь пациент переносит начальную дозу. В некоторых вариантах осуществления начальная доза может составлять 5 мг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза составляет 10 мг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза составляет 5 мг, а скорректированная доза составляет более 5 мг (например, от примерно 6 мг до примерно 50 мг). В одном варианте осуществления начальная доза составляет 5 мг, а скорректированная доза составляет 10 мг.

[00231] В настоящем документе также представлены схемы лечения, которые включают введение описанных здесь композиций обетихоловой кислоты для лечения описанного здесь заболевания или состояния (например, НАСГ или компенсированного цирроза), где начальная доза, вводимая в течение периода титрования, описанного выше, равна количеству скорректированной дозы, вводимой после периода титрования. Кроме того, в настоящем документе представлены схемы лечения, которые включают введение описанных здесь композиций обетихоловой кислоты для лечения заболевания или состояния, описанного в настоящем документе (например, НАСГ или компенсированного цирроза печени), где начальная доза, вводимая в течение периода титрования, описанного выше, равна количеству скорректированной дозы, вводимой после периода титрования,

а частота введения (например, QD, Q2D или QW) начальной дозы такая же, как и скорректированной дозы. В настоящем документе также представлены схемы лечения, которые включают введение описанных здесь композиций обетихоловой кислоты для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе (например, НАСГ или компенсированного цирроза), где начальная доза, вводимая в течение периода титрования, описанного выше, равна количеству скорректированной дозы, вводимой после периода титрования, и где частота введения (например, QD, Q2D или QW) скорректированной дозы больше, чем частота введения начальной дозы. В настоящем документе также представлены схемы лечения, которые включают введение описанных здесь композиций обетихоловой кислоты для лечения заболевания или состояния, описанного в данном документе (например, НАСГ или компенсированного цирроза), где начальная доза, вводимая в течение периода титрования, описанного выше, равна количеству скорректированной дозы, вводимой после периода титрования, и где частота введения (например, QD, Q2D или QW) скорректированной дозы меньше, чем частота введения начальной дозы. Скорректированная доза (или любая повторно скорректированная доза) может быть равна начальной дозе, когда функция печени пациента оценивается, контролируется или измеряется, как описано в данном документе, и когда функция печени не считается нарушенной.

[00232] В вариантах осуществления изобретения скорректированная доза может быть равна начальной дозе, если уровень ALP снижен по сравнению с контролем, как описано в данном документе. В вариантах осуществления изобретения скорректированная доза может быть равна начальной дозе, когда уровень билирубина снижен по сравнению с контролем, как описано в данном документе. В вариантах осуществления изобретения скорректированная доза может быть равна начальной дозе, когда уровень ALP и билирубина снижен по сравнению с контролем, как описано в данном документе. В некоторых случаях скорректированная доза может быть равна начальной дозе, если описанный здесь пациент в принципе переносит или плохо переносит (например, проявляются побочные эффекты, описанные в данном документе) начальную дозу. В некоторых вариантах осуществления начальная доза может составлять 5 мг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза составляет 10 мг. В некоторых вариантах осуществления начальная доза составляет 5 мг, и скорректированная доза составляет 5 мг. В одном варианте осуществления начальная доза составляет 10 мг, и скорректированная доза составляет 10 мг.

[00233] Кроме того, в настоящем документе представлены схемы лечения, которые необязательно включают начальную дозу и скорректированную дозу, как предусмотрено в схемах выше, где скорректированная доза снижается в ходе курса лечения. В некоторых случаях скорректированная доза снижается до новой повторно скорректированной дозы, имеющей уменьшенное количество описанной здесь композиции обетихоловой кислоты. В других случаях скорректированная доза снижается до новой повторно скорректированной дозы, имеющей такое же количество композиции обетихоловой

кислоты, описанной здесь, но вводится с уменьшенной частотой введения (например, с QD на Q2D или QW). В других случаях скорректированная доза модифицируется так, что повторно скорректированная доза включает уменьшенное количество описанной здесь композиции обетихоловой кислоты и вводится с меньшей частотой по сравнению с скорректированной дозой.

[00234] Композиция обетихоловой кислоты, описанная в настоящем документе, может вводиться в течение любого количества дней, недель, месяцев или лет, и в течение неопределенного времени, при условии, что доза остается эффективной для пациента и пациент переносит дозу (например, скорректированную или повторно скорректированную дозу, как описано здесь). В некоторых случаях описанная здесь композиция обетихоловой кислоты вводится описанному здесь пациенту до потери эффективности или до развития неприемлемой токсичности или нежелательных побочных эффектов, таких как, например, описанные здесь. Ежедневное дозирование описанной здесь композиции обетихоловой кислоты может зависеть от толерантности пациента к дозировке, композиции или частоте введения. Например, суточная доза может быть введена пациенту, описанному в данном документе, если пациент переносит суточную дозу (например, 5 мг, 10 мг, 25 мг или 50 мг). Альтернативно или дополнительно суточная дозировка может быть изменена для увеличения или уменьшения количества описанной здесь композиции обетихоловой кислоты, как указано выше, если пациент толерантен или не переносит дозу, соответственно. В некоторых вариантах осуществления изменение скорректированной дозы (или любой повторно скорректированной дозы) может быть выполнено после оценки, мониторинга или измерения функции печени пациента, как описано в данном документе. В некоторых случаях скорректированная доза (или повторно скорректированная доза) увеличивается или поддерживается (например, равной эквивалентной начальной дозе), если функция печени не нарушена. В других случаях скорректированная доза (или повторно скорректированная доза) снижается или поддерживается (например, равной эквивалентной начальной дозе), если функция печени пациента нарушена.

[00235] Количество описанной здесь обетихоловой кислоты, вводимой пациенту, описанному в данном документе, может быть изменено в результате непереносимости или развития одного или нескольких побочных эффектов, таких как описанные здесь. Например, в одном случае количество описанной здесь композиции обетихоловой кислоты, вводимой пациенту, может быть изменено с дозировки QD на дозировку Q2D. В некоторых вариантах осуществления описанная здесь доза обетихоловой кислоты изменяется с QD на Q2D при развитии описанного здесь неблагоприятного эффекта (например, сильного зуда). В одном примере введение описанной здесь композиции обетихоловой кислоты в дозе 5 мг QD может быть изменено до дозировки 5 мг Q2D. Такая модификация может уменьшить или устранить нежелательные побочные эффекты при сохранении желаемой эффективности. В другом примере введение описанной здесь композиции обетихоловой кислоты в дозе 10 мг QD может быть уменьшено до 5 мг QD.

Следует понимать, что примерный описанные здесь схемы приема можно комбинировать. Например, сниженная дозировка описанной здесь композиции обетихоловой кислоты с 10 мг до 5 мг QD может быть дополнительно снижена до дозировки 5 мг Q2D, если сохраняются нежелательные побочные эффекты. В еще одном примере дозирование композиции обетихоловой кислоты может быть временно приостановлено (например, на период «отдыха») примерно на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, или 14 дней, или 1, 2, 3 или 4 недели.

[00236] В одном иллюстративном режиме дозирования пациенту с НАСГ (или пациенту с компенсированным циррозом печени) вводят композицию обетихоловой кислоты, описанную здесь, где начальная доза композиции обетихоловой кислоты, описанная здесь, вводится QD пациенту, описанному здесь, в количестве 5 мг, и композицию обетихоловой кислоты вводят пациенту QD в скорректированной дозе 5 мг. Типичный режим дозирования может включать период титрования от примерно 1 до примерно 6 месяцев.

[00237] В другом иллюстративном режиме дозирования пациенту с НАСГ (или пациенту с компенсированным циррозом печени) вводят композицию обетихоловой кислоты, описанную здесь, где начальная доза композиции обетихоловой кислоты, описанная здесь, вводится по схеме QD пациенту, описанному здесь, в количестве 5 мг за период титрования около 3 месяцев или около 6 месяцев, и затем композиция обетихоловой кислоты вводится пациенту по схеме QD в скорректированной дозе 5 мг.

[00238] В еще одном иллюстративном режиме дозирования пациенту с НАСГ (или пациенту с компенсированным циррозом печени) вводят композицию обетихоловой кислоты, описанную здесь, где начальная доза композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе, вводится пациенту по схеме QD при титровании в течение примерно 3 месяцев или примерно 6 месяцев, и затем композицию обетихоловой кислоты вводят пациенту по схеме QD в скорректированной дозе 10 мг.

[00239] В другом иллюстративном режиме дозирования пациенту с НАСГ (или пациенту с компенсированным циррозом) вводят композицию обетихоловой кислоты, описанную в данном документе, где начальная доза композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе, вводится пациенту по схеме QD в период титрования приблизительно 3 или приблизительно 6 месяцев, и затем композиция обетихоловой кислоты вводится пациенту по схеме QD в скорректированной дозе 5 мг, где скорректированная доза изменяется до 5 мг Q2D повторно скорректированной дозы при развитии побочного эффекта (например, умеренного или сильного кожного зуда).

[00240] В еще одном примерном режиме дозирования пациенту с НАСГ (или пациенту с компенсированным циррозом печени) вводят композицию обетихоловой кислоты, описанную в настоящем документе, где начальную дозу композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе, вводят пациенту по схеме QD в титровании, в течение примерно 3 месяцев или примерно 6 месяцев, и композиция обетихоловой кислоты вводится пациенту по схеме QD в скорректированной дозе 10 мг,

где скорректированная доза впоследствии изменяется до 5 мг QD повторно скорректированной дозы при развитии побочного эффекта (например, умеренного или сильного кожного зуда).

[00241] Количество описанной здесь композиции обетихоловой кислоты, вводимой пациенту, можно определить с учетом наличия у пациента каких-либо ранее существовавших состояний. Например, если описанный здесь пациент имеет или имел печеночную недостаточность, дозировка описанной здесь композиции обетихоловой кислоты может быть изменена. В некоторых случаях нарушение функции печени относится к классу А, классу В или классу С печеночной недостаточности по классификации Чайлд-Пью. В одном варианте осуществления нарушение функции печени относится к классу А по классификации Чайлд-Пью. В одном варианте осуществления нарушение функции печени относится к классу В по классификации Чайлд-Пью. В одном варианте осуществления нарушение функции печени относится к классу С по классификации Чайлд-Пью. Композиция обетихоловой кислоты, описанная здесь, может вводиться в уменьшенном количестве во время и после периода титрования по сравнению с введением той же композиции обетихоловой кислоты пациенту, у которого нет печеночной недостаточности.

[00242] В одном из примеров схемы дозирования пациенту с нарушением функции печени вводят композицию обетихоловой кислоты, описанную в настоящем документе, в количестве от примерно 1 мг до примерно 5 мг, причем композицию вводят по меньшей мере один раз в неделю (QW). В одном случае описанная здесь композиция обетихоловой кислоты вводится в количестве примерно 5 мг один раз в неделю пациенту, у которого диагностировано нарушение функции печени (например, класса В или класса С по шкале Чайлд-Пью).

[00243] Например, схема дозирования может включать введение композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе, пациенту с печеночной недостаточностью, где композицию обетихоловой кислоты вводят в начальной дозе 5 мг QW в течение периода титрования 3 или 6 месяцев и в скорректированной дозе 5 мг QW. Функцию печени пациента можно оценивать, контролировать или измерять, как описано здесь. Если функция печени пациента не нарушена, скорректированная доза может быть увеличена до повторно скорректированной дозы, составляющей 5 мг при введении BIW или 5 мг QD.

[00244] В некоторых случаях у пациента может развиваться нарушение функции печени во время введения. Понятно, что, используя раскрытие, представленное в данном документе, скорректированная доза может быть уменьшена по количеству или частоте, чтобы избежать прогрессирования поражения печени.

[00245] Кроме того, в настоящем документе предлагается способ лечения НАСГ у пациента, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе, по схеме QD, где эффективное количество составляет дозу либо 5 мг, либо 10 мг. В другом аспекте предложен способ

лечения НАСГ у пациента, нуждающегося в этом, включающий: введение начальной дозы 5 мг QD композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе, в течение по меньшей мере 3 месяцев; и оценку толерантности пациента, функции печени пациента, как описано в данном документе, и/или эффективности лечения, где толерантность пациента, функция печени и/или снижение эффективности указывают на окончание периода титрования и введение скорректированной дозы 10 мг QD. В одном варианте осуществления переносимость (толерантность) пациентом, функция печени и/или пониженная эффективность указывают на окончание периода титрования и введение скорректированной дозы 5 мг QD.

[00246] В вариантах осуществления, описанных в данном документе, описанная здесь композиция обетихоловой кислоты может метаболизироваться до конъюгата обетихоловой кислоты, такого как, например, конъюгат обетихоловой кислоты с глицином, таурином или саркозином. Такие метаболиты могут быть полезны при лечении заболевания или состояния, описанного в данном документе. В некоторых случаях продуцирование конъюгатов можно оценивать, контролировать, измерять или обнаруживать, как описано в данном документе, в ходе лечения. В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни конъюгатов обетихоловой кислоты могут привести к скорректированным дозировкам композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе.

[00247] В другом примере активный агент представляет собой агонист альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR α), агонист дельта-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR δ), двойной агонист PPAR α/δ , двойной PPAR α/γ агонист или pan-PPAR-агонист, ингибитор HMG-CoA-редуктазы, агонист GLP1, инсулин, миметик инсулина, метформин, агонист GTP4, ингибитор HST2, ингибитор DPP-IV, ингибитор SGLT2 или ингибитор гидроксистероиддегидрогеназы (HSD), такой как ингибитор 11 β -HSD1, ингибитор ASK1, ингибитор ACC1, ингибитор NOX1 и /или NOX4, ингибитор или антагонист одного или нескольких хемокиновых рецепторов, таких как, например, CCR2 и CCR5.

[00248] В случаях, когда описанная здесь композиция обетихоловой кислоты полезна для лечения рака, описанного здесь, такие композиции можно вводить совместно с одним или несколькими противораковыми агентами.

[00249] Противораковое средство, используемое в способах лечения рака солидной опухоли, представленных в настоящем документе, может включать любой известный класс противораковых средств, таких как, например, лучевая терапия, операции, алкилирующие средства, антиметаболиты, антрациклины, кампотечины, винка алкалоиды, таксаны или платины, а также другие противоопухолевые агенты, известные в данной области. Такие классификации противораковых агентов и противоопухолевых агентов известны в данной области и используются в их простом и обычном значении.

[00250] Типичные противораковые агенты включают, без ограничения таковыми: ABRAXANE; абиратерон; асе-11; акларубицин; ацивирин; акодазола гидрохлорид;

acronine (акронин); актиномицин; ацилфульвен; адцепенол; адозелезин; адриамицин; альдеслейкин; вся транс-ретиноевая кислота (ATRA); альтретамин; амбамустин; амбомицин; аметантрона ацетат; амидокс; амифостин; аминоклутетимид; аминоклевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагредид; анастрозол; андрографолид; антареликс; антрамицин; афидиколина глицинат; апуриновая кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминаза; ARRY-162; ARRY-300; ARRY-142266; AS703026; аспарагиназа; асперлин; асулакрин; атаместан; атримустин; AVASTIN (АВАСТИН); аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; азацитидин; AZD8330; азетепа; азотомидин; баланол; батимастат; BAY 11-7082; BAY 43-9006; BAY 869766; бендамустин; бензохлорины; бензодепа; бензоилстауроспорин; бета-алетин; бета-амицин В; бетулиновая кислота; ингибитор b-FGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; биснафид димезилат; бистратен А; бисантрена гидрохлорид; блеомицин; блеомицин сульфат; бусульфан; бизелезин; брефлат; бортезомиб; бреквинар натрия; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; бриостатин; кактиномицин; калустерон; кальципотриол; кальфостин С; производные камптотецина; капецитабин; карбоксамид-аминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest МЗ; CARN 700; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелезин; кастаноспермин; цекропин В; цедефингол; целекоксиб; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалин сульфонамид; цикапрост; хлорамбуцил; Хлорфузин; циролемицин; цисплатин; CI-1040; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллизмицин А; коллизмицин В; комбретастатин А4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбецидин 816; криснатол; кристнатол мезилат; криптофицин 8 ; производные криптофизина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; циклофосфамид; цитарабин; цитарабина оксфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубин; даунорубицина гидрохлорид; декарбазин; дакликсимаб; дазатиниб; децитабин; дегидродидемнин В; дезлорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанин мезилат; диазиквон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро 5 азацитидин; дигидротаксол; 9-диоксаметин; дифенилспиромустин; докозанол; доласетрон; доцетаксел; доксорубин; доксорубицина гидрохлорид; доксифлуридин; дролоксифен; цитрат дролоксифена; дромостанолон пропионат; дронабинол; дуазомидин; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эдтрексат; эфлорнитина гидрохлорид; эфлорнитин; элемене; эметифур (emetifur); эльзамитруцин; энлоплатин; enpromate; эпипропидин; эпирубицин; эпирубицина гидрохлорид; эпристерид; эрбулозол; эрибулин; эзрубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; экземестан; фадрозол; фадрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флаустерон; флоксуридин; флударабин фосфат; флударабин; фтородаунорубицина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фторурацил; флоксуридин; флуороцитабин; фосквидон; фостриecin натрия;

фострицин; фотемустин; гадолиний тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс;
 ингибиторы желатиназы; гемцитабин; гелданамицин; госсифол; GDC-0973;
 GSK1120212/траметиниб; герцептин; гидроксимочевина; гепсульфам; херегулин;
 гексаметилен-бисацетамид; гиперин; ибандроновая кислота; ибрутиниб; идарубицин;
 идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; канфосфамид; илмофозин; ипроплатин;
 идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; иматиниб (например,
 GLEEVEC); имиквимод; инипариб (BSI 201); иобенгуане; йододоксорибицин; ипомеанол;
 иринотекан; иринотекана гидрохлорид; ирсогладин; изобенгазол; изогомохаликондрин В;
 итазетрон; иимофозин; интерлейкин IL-2 (включая рекомбинантный интерлейкин II; или
 r11L2); интерферон альфа-2а; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон
 альфа-n3; интерферон бета-1а; интерферон гамма-1b; джасплакинолид; кахалалид F;
 ламелларин N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинана сульфат;
 лептолстатин; летрозол; лейпрорелин; левамизол; леналидомид; ленватиниб; лиарозол;
 лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон;
 ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеций тексафирин; лизофиллин; ланреотида
 ацетат; лапатиниб; летрозол; лейковорин; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид;
 лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; помалидомид; LY294002;
 майтанзин; маностатин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина;
 меногарил; мербароне; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF;
 мифепристон; милтефозин; миримостим; митогуазон; митолактол; митонафид;
 митоксантрон; мофаротен; молграмостим; мопидамол; микапероксид В; мирапорон;
 майтанзин; мехлорэтамид гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат;
 мелфалан; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредеп
 (meturedepa); митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин;
 митомицин; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофеноловая кислота;
 нафарелин; нагрестип; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин;
 неридроновая кислота; нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный
 антиоксидант; нитруллин; нокодазол; ногаламицин; облимерсен (GENA-SENSE);
 октреотид; окиценон; олапариб (LYNPARZA); олигонуклеотиды; онапристон;
 ондансетрон; орацин; оральный индуктор цитокинов; ормаплатин; оксисуран;
 оксалоплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин;
 памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; ингибиторы PARP
 (полиАДФ-рибозо-полимеразы); пазеллиптин; пегаспаргаз; пельдезин; пентозан
 полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый
 спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина
 гидрохлорид; пирарубицин; пиритреким; плацетин А; плацетин В; порфирамицин;
 преднизон; простагландин J2; пиразолоакридин; паклитаксел; PD035901; PD184352;
 PD318026; PD98059; пелиомицин; пентамустин; сульфат пепломицина; PKC412;
 пипоброман; пипосульфам; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; плומестан;
 подофиллотоксин; полифенол Е; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин;

прокарбазин; прокарбазина гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофурин; ралтитрексед; рамосетрон; ретеллиптин деметилованный; ризоксин; ритуксимаб; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон B1; рубоксил; рибоприн; ромидепсин; рукапариб; сафингол; сафингола гидрохлорид; сентопин; саркофитол А; сарграмостим; семустин; сизофиран; собузоксан; борокаптат натрия; соди ум фенилацетат; сольверол; сонермин; сорафениб; сунитиниб; спарфонозная кислота; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; спонгистатин 2; спонгистатин 3; спонгистатин 4; спонгистатин 5; спонгистатин 6; спонгистатин 7; спонгистатин 8; и спонгистатин 9; скваламин; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; сурадиста; сурамин; свейнсонин; SB239063; селуметиниб/AZD6244; симтразен; SP600125; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; таллимустин; тамоксифен метиодид; талазопариб (BMN 673); тавромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тирапазамин; бихлорид титаноцена; топсентин; торемифен; третиноин; триацетилюридин; трицирибин; триметрексам; трипторелин; трописетрон; туростерид; тирфостины; талисомицин; TAK-733; таксотер; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; цитрат торемифена; трастузумаб; трестолон ацетат; фосфат трицирибина; триметрексам; глюкуронат триметрексата; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухолей (TRAIL); ингибиторы UBC; убенимекс; U0126; урациловая горчица; уредепа; вапреотид; вариолин В; веларезол; велипариб (ABT-888); верамин; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; винбластин; винбластин сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезин сульфат; сульфат винепидина; винглицинат сульфат; винлеурозина сульфат; винорелбина тартрат; винрозицин сульфат; винзолицин сульфат; ворозол; вортманнин; XL518; занотерон; зениплатин; зиласкорб; стимуламер циностатино; зиностатино; и гидрохлорид зорубицина.

[00251] Другие иллюстративные противораковые агенты включают эрбулозол (например, R-55104); доластин 10 (например, DLS-10 и NSC-376128); мивобулин изетионат (например, CI-980); NSC-639829; дискодермолид (например, NVP-XX-A-296); ABT-751 (Abbott; например, E-7010); альторгиртин А; альторхиртин С; Семадотина гидрохлорид (например, LU-103793 и NSC-D-669356); CEP 9722; эпотилон А; эпотилон В; эпотилон С; эпотилон D; эпотилон Е; эпотилон F; эпотилон В N-оксид; эпотилон А N-оксид; 16-аза-эпотилон В; 21-аминоэпотилон В; 21-гидроксиэпотилон D; 26-фторэпотилон; ауристатин PE (например, NSC-654663); соблидотин (например, TZT-1027); LS-4559-P (Pharmacia; например, LS-4577); LS-4578 (Pharmacia; например, LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia); LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); ДЗ-3358 (Daiichi); FR-182877 (Fujisawa; например, WS-9265B); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAP-2 (Венгерская академия наук); BSF-223651 (BASF; например, ILX-651 и LU-223651); SAN-

49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armada/Kyowa Hakko); AM-132 (Armada); AM-138 (Armada/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); криптофицин 52 (например, LY-355703); AC-7739 (Ajinomoto; например, AVE-8063A и CS-39.HCl); AC-7700 (Ajinomoto; например, AVE-8062; AVE-8062A; CS-39-L-Ser.HCl; и RPR-258062A); вителивуамид; тубулизин А; канаденсол; CA-170 (Curis, Inc.); центауреидин (например, NSC-106969); T-138067 (Tularik; например, T-67; TJ-138067 и TI-138067); COBRA-1 (Parker Hughes Institute; например, DDE-261 и WHI-261); H10 (Kansas State University); H16 (Kansas State University); онкоцидин А1 (например, BTO-956 и DIME); DDE-313 (Parker Hughes Institute); фиджианолид В; лаулималид; SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute; например, SPIKET-P); 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; например, MF-569); наркозин (например, NSC-5366); наскапин; D-24851 (Asta Medica); A-105972 (Abbott); хемиастерлин; 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; например, MF-191); TMPN (Arizona State University); ацетилацетонат ванадоцена; T-138026 (Tularik); монсатрол; лнаноцин (например, NSC-698666); 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott); T-607 (Tularik; например, T-900607); RPR-115781 (Aventis); элеутеробины (например, дезметилелеутеробин; дезаэтилэутеробин; изоэлеутеробин А; и Z-элеутеробин); карибеозид; карибеолин; галихондрин В; D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); диазонамид А; A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); таккалонолид А; TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); диозостатин; (-)- фенилахистин (например, NSCL-96F037); D-62638 (Asta Medica); D-62636 (Asta Medica); миосевирин В; D-43411 (Zentaris; например, D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (например, SPA-110; соль трифторацетата) (Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI); ресверастатин фосфат натрия; BPR-OY-007 (National Health Research Institutes); и SSR-250411 (Sanofi)); гозерелин; лейпролид; триптолид; гомохаррингтонин; топотекан; итраконазол; дезоксиаденозин; сертралин; питаваостатин; клофазимин; 5-нонилокситриптами; вемурафениб; дабрафениб; гефитиниб (IRESSA); эрлотиниб (TARCEVA); цетуксимаб (ERBITUX); лапатиниб (TYKERB); панитумумаб (VECTIBIX); вандетаниб (CAPRELSA); афатиниб/BIBW2992; CI-1033/канертиниб; нератиниб/HKI-272; CP-724714; TAK-285; ACT-1306; ARRY334543; ARRY-380; AG-1478; дакомитиниб/PF299804; OSI-420/десметил эрлотиниб; AZD8931; AEE726; пелитиниб/EKB-569; CUDC-101; WZ8040; WZ4002; WZ3146; AG-490; XL647; PD153035; 5-азатиоприн; 5-аза-2'-дезоксцитидин; 17-N-аллиламино-17-деметоксигельданамицин (17-AAG); 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5 этинилурацил; и BMS-599626.

[00252] В одном аспекте представляет собой способ лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком путем введения описанной здесь композиции обетихолево́й кислоты в комбинации с капецитабином и/или PLX4032 (Plexxikon).

[00253] В другом аспекте представлен способ лечения гепатоцеллюлярного рака путем введения описанной здесь композиции обетихолево́й кислоты в комбинации с капецитабином, кселодой и/или CPT-11.

[00254] В другом аспекте представлен способ лечения гепатоцеллюлярного рака путем введения описанной здесь композиции обетихоловой кислоты в комбинации с капецитабином, кселодой и/или СРТ-11.

[00255] В другом аспекте представлен способ лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком, пациентов с неоперабельной или метастатической гепатоцеллюлярной карциномой, путем введения описанной здесь композиции обетихоловой кислоты в комбинации с капецитабином и иринотеканом.

[00256] В другом аспекте представлен способ лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической гепатоцеллюлярной карциномой путем введения описанной здесь композиции обетихоловой кислоты в комбинации с интерфероном альфа или капецитабином.

[00257] Описанные здесь пациенты включают пациентов, страдающих заболеванием, нарушением или состоянием, описанным здесь. Пациенты описываются и ссылки на них предоставляются в зависимости от симптомов, подлежащих излечению. Например, пациент с НАСГ может называться здесь пациентом с НАСГ. Описанный здесь пациент может иметь ранее существовавшее нарушение (например, нарушение, отличное от заболевания или состояния, излечиваемого описанной здесь композицией обетихоловой кислоты, которое существовало во время первого введения). В одном случае описанный здесь пациент имеет печеночную недостаточность. В другом случае описанный здесь пациент имеет почечную недостаточность. Еще в одном случае пациент является пожилым/гериатрическим пациентом. В другом случае пациент является педиатрическим пациентом.

[00258] В некоторых вариантах осуществления введение композиции обетихоловой кислоты, описанной в настоящем документе, вместе с некоторыми противодействующими агентами может привести к (1) снижению эффективности композиции обетихоловой кислоты и/или (2) развитию токсичности или побочных эффектов, описанных в данном документе. Например, введение описанной здесь композиции обетихоловой кислоты с агентами свертывания крови и антикоагулянтами может привести к снижению международного нормализованного отношения (INR). В некоторых случаях коагулирующие и антикоагулянтные агенты можно вводить в комбинации с описанной здесь композицией обетихоловой кислоты путем мониторинга колебаний INR пациента и корректировки доз, как известно в данной области техники, для поддержания надлежащего INR.

[00259] В другом примере, введение композиции обетихоловой кислоты, описанной в данном документе, в комбинации со связующим веществом (resin), связывающей желчные кислоты (например, холестирамин, колестипол или колесевелам), может привести к снижению эффективности композиции обетихоловой кислоты при более низкой дозировке композиции (например, от 1 до 5 мг). В некоторых вариантах осуществления основу, связывающую желчные кислоты, вводят в комбинации с описанной здесь композицией обетихоловой кислоты, по меньшей мере, примерно за 4-6

часов до или после введения дозы композиции обетихолевой кислоты.

[00260] В одном варианте осуществления описанные здесь композиции снижают неблагоприятные эффекты, связанные с другими составами (например, составы с обетихолевой кислотой с большим размером частиц). Например, описанная здесь композиция обетихолевой кислоты при введении пациенту, описанному здесь, имеющему состояние или заболевание, описанное здесь, может уменьшить один или несколько побочных эффектов, выбранных из списка, включающего печеночную энцефалопатию, асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен, кожные высыпания, пруриго, зуд (пруритус) (включая генерализованный, глазной, анальный, вульвовагинальный и сыпь), усталость, астению, боль в животе (включая боль и болезненность в верхней и нижней части), дискомфорт в животе, боль в желудочно-кишечном тракте, головокружение, крапивницу (включая холинергическую), сыпь (включая макулярную, популярную, макулопапулезную, и тепловая сыпь), артралгии, орофарингеальные боли, кашель, констипацию (запоры), периферические отеки, сердцебиение, гипертермию, экземы и процедурные боли. В некоторых случаях один или несколько уменьшаемых побочных эффектов включают зуд. Было обнаружено, среди прочего, что титрование описанной здесь композиции обетихолевой кислоты может снизить вероятность возникновения сильного зуда или среднее время до начала появления этого симптома.

[00261] В другом варианте осуществления описанные здесь композиции обетихолевой кислоты включают пониженные уровни примесей, обычно обнаруживаемых при синтезе обетихолевой кислоты, таких как 6 α -этилурсод эоксихолева кислота (6-EUDCA), 3 α -гидрокси-6 α -этил-7-кето-5 β -холан-24-овая кислота, 6 β -этилхенодзоксихолева кислота; 3 α , 7 α -дигидрокси-6 β -этил-5 β -холан-24-овая кислота, 3 α , 7 α -дигидрокси-6-этилиден-5 β -холан-24-овая кислота, хенодзоксихолева кислота (CDCA); 3 α , 7 α -дигидрокси-5 β -холан-24-овая кислота, димер ОСА, 3 α - (3 α , 7 α -дигидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-ойлокси) -7 α -гидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овая кислота или 3 α -О-ацетил-6 α -этилхенодзоксихолева кислота; 3 α -О-ацетил-7 α -гидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овая кислота.

[00262] Все цитируемые здесь публикации и патентные документы включены здесь в качестве ссылки, как если бы каждая такая публикация или документ была специально и индивидуально указана для включения в настоящий документ посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не является признанием того, что они относятся к предшествующему уровню техники, а также не является признанием их содержания или даты. Из раскрытия, описанного посредством письменного описания, специалисты в данной области техники поймут, что изобретение в соответствии с раскрытием может быть реализовано на практике во множестве вариантов осуществления и что приведенное выше описание и примеры, приведенные ниже, предназначены для целей иллюстрации, а не ограничения формулы изобретения, приведенной ниже.

ПРИМЕРЫ

[00263] Раскрытие дополнительно проиллюстрировано следующими примерами,

которые не должны толковаться как ограничение по объему или сущности данного раскрытия конкретными описанными здесь процедурами. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и не предполагают ограничения объема раскрытия. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистами в данной области техники без отклонения от сущности настоящего раскрытия и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

[00264] **Пример 1:** Безопасность, фармакокинетика и фармакодинамика ОСА у субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ.

[00265] Направления и цели исследования. Основные цели заключаются в оценке влияния лечения ОСА по сравнению с плацебо включающей: гистологическое улучшение фиброза путем оценки процента субъектов с улучшением фиброза по крайней мере на 1 стадию без ухудшения НАСГ, определяемое как отсутствие увеличения гепатоцеллюлярного баллонирования (раздувания) или лобулярного воспаления, при использовании шкалы (баллы) NASH CRN, от исходного уровня в течение 12 месяцев

[00266] Вторичные цели заключаются в оценке эффектов лечения ОСА по сравнению с плацебо, включающий: (1) Гистологическое улучшение фиброза путем оценки процента субъектов с улучшением фиброза по меньшей мере на 2 стадии с использованием критериев оценки Исхака от исходного уровня в течение 12 месяцев; (2) Гистологические изменения фиброза, включая: (1) улучшение, (2) отсутствие ухудшения и (3) прогрессирование от исходного уровня в течение 12 месяцев с использованием следующих критериев, в зависимости от ситуации: шкала (балльная система) NASH CRN; критерии оценки Исхака (Ishak); гистологическая классификация цирроза по Лэннеку; (3) результат лечения НАСГ, определяемый как общая гистопатологическая интерпретация 1) «отсутствие жировой болезни печени» или 2) «жировая болезнь печени (простой или изолированный стеатоз) без стеатогепатита» И оценки 0 по шкале NAS в отношении раздувания гепатоцитов и 0-1 для воспаления, с использованием балльной системы NASH CRN, от исходного уровня в течение 12 месяцев; (4) гистологическое улучшение фиброза по меньшей мере на 1 стадию и улучшение NAS по меньшей мере на 2 балла с улучшением по меньшей мере на 1 балл для каждого случая гепатоцеллюлярного баллонирования (раздувания) и лобулярного воспаления с использованием балльной системы NASH CRN, от исходного уровня в течение 12 месяцев; (5) улучшение каждого ключевого гистологического признака НАСГ по крайней мере на 1 балл (стеатоз, лобулярное воспаление и гепатоцеллюлярное раздувание) с использованием балльной системы NASH CRN, от исходного уровня в течение 12 месяцев; (6) изменение NAS от исходного уровня в течение 12-й месяцев (конечная точка); (7) изменение оценки стеатоза, активности и фиброза (SAF) от исходного уровня в течение 12-й месяцев (конечная точка); (8) изменение морфометрической оценки количества коллагена (оцениваемого как процент площади коллагена [PCA]) от исходного уровня в течение 12-й

месяцев (конечная точка); (9) подсчет количества фатальных случаев от всех причин, а также других клинических исходов, связанных с печенью, для следующих подтвержденных событий (комбинированная конечная точка клинических исходов): смерть (все причины); пересадка печени; НСС, подтвержденный двумя дополнительными методами визуализации при отсутствии подтверждения биопсией; оценка MELD ≥ 15 ; ухудшение показателя CP (минимум на 2 балла); госпитализация (как определено пребыванием в лечебном учреждении ≥ 24 часов) по причине кровотечения из варикозно расширенных вен; печеночная энцефалопатия (по шкале Вест-Хейвена ≥ 2); спонтанный бактериальный перитонит (подтвержденный диагностическим парацентезом); асцит, вторичный по отношению к циррозу и требующий медицинского вмешательства (например, введения диуретиков или парацентеза); (10) возникновение отдельных компонентов клинических исходов; (11) эффект лечения ОСА по сравнению с плацебо со следующими дополнительными показателями и маркерами, где оценивается: биохимия и функция печени; метаболические параметры; воспаление; апоптоз и некроз; сердечно-сосудистая безопасность (включая подтвержденные сердечно-сосудистые события); качество жизни, связанное со здоровьем (например, результаты, сообщенные пациентом); стандартизированный общий показатель состояния здоровья, оцениваемый пациентом (assessment of health utilities); неинвазивная оценка заболевания печени с помощью сывороточных маркеров и визуализационных тестов; прогрессирование заболевания по шкале MELD и CP; (12) влияние лечения ОСА на активацию FXR; (13) РК (фармакокинетика) ОСА и ее конъюгатов; (14) РК/фармакодинамические (PD) отношения ОСА и ее конъюгатов; (15) безопасность и переносимость.

[00267] Дополнительная вторичная цель (оцениваемая по завершении открытого расширенного исследования [OLE]) заключается в оценке долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности ОСА.

[00268] Для оценки безопасности РК и PD ОСА, вводимой в дозе 10 мг/день или 25 мг/день, субъектов с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, сравнивали со здоровым контролем в рандомизированном двойном слепом одноцентровом исследовании фазы 3. Шестнадцать субъектов с циррозом, вызванным НАСГ, и 8 здоровых субъектов того же возраста и веса были рандомизированы в соотношении 1: 1 в исследовании QD ОСА 10 мг или ОСА 25 мг в течение 28 дней, как показано на Фигуре 1 и в Таблице 1. Тестирование представительной серии проб РК в течение 24-часового периода проводили в день 1 и день 28 введения дозы.

Таблица 1: Критерии включения и исключения субъектов в исследование

Ключевые критерии включения	Все субъекты: - Мужского или женского пола, возраст ≥ 18 лет Здоровые субъекты: - Отсутствие клинически значимых отклонений, выявленных из истории болезни, физикального обследования и ЭКГ.
-----------------------------	--

	- Клиническая химия в пределах нормы - Масса тела примерно такая же, как у пациентов с циррозом печени. Пациенты с циррозом печени: - Цирроз, подтвержденный биопсией печени или историей болезни (лабораторные/клинические критерии должны соответствовать CP-A) - ИЛИ криптогенный цирроз печени, определяемый как наличие в анамнезе метаболического синдрома и ≥ 3 факторов риска (центральное ожирение, T2DM, артериальная гипертензия, дислипидемия или низкий уровень ЛПВП) - Оценка CP 5 или 6 (CP-A) Субъекты с подтвержденным диагнозом НАСГ и фиброзом 4 балла (F4) на основе балльной системы NASH CRN, определенным стандартизированным анализом образцов
Основные критерии исключения, краткий обзор	Все субъекты: - любое заболевание в истории болезни, которое может повлиять на результаты исследования - Предшествующие лечение ОСА - систематическое курение или употребление табака или никотиновых продуктов Пациенты с циррозом печени: - Вероятность изменения классификации CP ≤ 28 дней лечения - Имеют трансъюгулярное внутripеченочное портосистемное шунтирование и/или перенесли портокавальное шунтирование - Подтвержденные другие формы известных хронических заболеваний печени Субъекты, удовлетворяющие любому из следующих критериев исключения, не включаются в исследование: 1. Текущий или прошлый анамнез декомпенсации функции печени, такой как клинически значимый асцит (требующий медицинского вмешательства), кровотечение из варикозно расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит, печеночная энцефалопатия (степень I или выше по классификации Вест-Хейвена) или гепаторенальный/гепатопульмональный синдромы.

	2. Текущее или предшествующее нарушение функции печени с показателем CP ≥ 7 баллов. 3. Оценка MELD > 12 4. Госпитализация в течение 1 года с 1-го дня по поводу осложнений цирроза печени. 5. Документированное наличие варикозного расширения вен на основании предшествующей эндоскопии, выполненной в течение 6 месяцев до первого дня начала исследования. 6. AST $\geq 5 \times \text{ULN}$ 7. ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$ 8. Расчетный клиренс креатинина < 60 мл/мин при использовании метода Кокрофта-Голта при скрининге. 9. Количество тромбоцитов $\leq 100\,000/\text{мм}^3$ при скрининге. 10. Общий билирубин > 2 мг/дл (субъекты с установленным диагнозом синдрома Гилберта и нормальным количеством гемоглобина и ретикулоцитов могут быть включены в исследование, несмотря на общий уровень билирубина > 2 мг/дл, если их конъюгированный билирубин $< 2 \times \text{ULN}$) 11. Конъюгированный билирубин $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ 12. Альбумин $< 3,5$ г/дл 13. Международное нормализованное отношение (INR) $\geq 1,7$ (субъекты с известным наследственным заболеванием крови и INR $\geq 1,7$ могут быть включены в исследование, а пациенты, получающие антикоагулянтное/антиагрегантное лечение и INR $\geq 1,7$, могут быть включены в исследование с одобрения администрации (Medical Monitor)) 14. Значительное употребление алкоголя в настоящее время или в анамнезе в течение более 3 месяцев подряд в течение 1 года предшествующего дню 1 исследования (значительное потребление алкоголя определяется как более 2 единиц в день для женщин и более 4 единиц в день для мужчин в среднем) 15. Предшествующая (в любой момент времени) или запланированная (в течение периода исследования) резекция подвздошной кишки, или предшествующая (в течение 5 лет до скрининга) или запланированная (в течение периода исследования)
--	---

	бариатрическая операция (например, бандажирование желудка, гастропластика, операция по roux-en-Y желудочный обходной анастомоз) 16. Невозможность безопасной биопсии печени. 17. Наличие болезней желчевыводящих путей. 18. Документированное подтверждение других известных форм хронических заболеваний печени, включая: - Положительный результат теста на поверхностный антиген гепатита В - Активная инфекция вируса гепатита С (HCV) (положительный результат на рибонуклеиновую кислоту HCV [РНК] при скрининге) или положительный результат теста на РНК HCV в анамнезе - РВС, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит или синдром перекрывания - алкогольная болезнь печени - болезнь Вильсона, гемохроматоз или перегрузка железом - Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT), определяемый диагностическими признаками при гистологии печени (подтверждается уровнем A1AT ниже нижнего предела нормы, а также исключением по усмотрению исследователя) - Известное ранее поражение печени медикаментозными препаратами в течение 5 лет, предшествующих дню 1 начала исследования - Документированный или подозреваемый НСС 19. Трансплантации печени в истории болезни, текущее положение в списке трансплантатов печени. 20. HbA1c $\geq 9,5\%$ в течение 60 дней, предшествующих дню 1 начала исследования 21. Холестерин LDL ≥ 190 мг/дл, или субъект находится на стабильной дозе статина и/или ингибитора пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) в течение ≥ 30 дней на день скрининга. 22. Холестерин LDL < 50 мг/дл (независимо от приема статинов) 23. Документированная положительная реакция на вирусную инфекцию иммунодефицита человека.
--	--

24. Субъекты с недавним анамнезом (в течение 1 года предшествующего дню 1 начала исследования) значительного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, нарушение мозгового кровообращения [инсульт], цереброваскулярная ишемия, транзиторная ишемическая атака или заболевание периферических сосудов, требующее вмешательства) . Такие субъекты могут быть идентифицированы различными способами, включая, помимо прочего, аномальную ЭКГ в 12 отведениях, анамнез или запланированное сердечно-сосудистое вмешательство, такое как коронарная реваскуляризация (например, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование), коронарная ангиопластика, стентирование, атерэктомия сонной артерии или установка кардиостимулятора или дефибриллятора

- Контролируемая артериальная гипертензия без других недавних проявлений значительных атеросклеротического сердечно-сосудистых заболеваний и установка кардиостимулятора или дефибриллятора по причинам, не связанным с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (например, для лечения фибрилляции предсердий после узловой абляции), не является исключением.

25. Текущий острый холецистит или острая непроходимость желчных путей.

26. Другие заболевания, при которых ожидаемая продолжительность жизни может сокращаться до <2 лет, включая известные виды рака (кроме карцином *in situ* или других стабильных, относительно доброкачественных карцином).

27. Известное злоупотребление психоактивными веществами в течение года до скрининга

28. Хроническое употребление (≥ 12 месяцев) лекарств, которые исторически ассоциировались с лекарственно-индуцированной НАЖБП в течение 5 лет до дня 1 исследования (например, таких как амиодарон, метотрексат, системные глюкокортикоиды, тетрациклины, тамоксифен, эстрогены в дозах, превышающих дозы, используемые для заместительной гормональной терапии, анаболические стероиды, вальпроевая кислота и другие известные гепатотоксины; см. Раздел 9.3).

	29. Беременность, запланированная беременность, возможность беременности (т.е. нежелание использовать эффективные противозачаточные средства во время исследования) или текущее или запланированное грудное вскармливание. 30. Участие в клиническом исследовании и прием любого активного исследуемого продукта, исследуемого для лечения диабета, потери веса или НАСГ, в течение 6 месяцев до дня 1 исследования. 31. Одновременное участие в любом другом интервенционном или нетрадиционном клиническом исследовании. 32. Прием любого исследуемого продукта в период от скрининга до дня 1 исследования, в течение 30 дней до дня 1 исследования или в течение 5 периодов полураспада соединения (в зависимости от того, что дольше) до дня 1 исследования. 33. Предыдущее воздействие ОСА в течение 12 месяцев до дня 1 исследования. 34. Психическая нестабильность или некомпетентность, при которой достоверность информированного согласия или способность соответствовать условиям исследования является неопределенной. 35. Наличие в анамнезе известной или предполагаемой клинически значимой гиперчувствительности к ОСА или любому из компонентов таковой. 36. Любое другое условие, которое, по мнению исследователя, могло бы исказить результаты или помешать соблюдению режима исследования или помешать завершению исследования.
--	--

[00269] Характеристики субъектов в клиническом исследовании суммированы в таблице 2.

Таблица 2: Базовые характеристики

Характеристики	NASH CP-A		Здоровые субъекты	
	10 мг ОСА (n=8)	25 мг ОСА (n=8)	10 мг ОСА (n=4)	25 мг ОСА (n=4)
Возраст, лет	66 (63, 70)	61 (58, 68)	60 (49, 63)	55 (51, 59)
Женщины, n (%)	6 (75)	4 (50)	2 (50)	2 (50)
Белые, n (%)	8 (100)	8 (100)	3 (75)	4 (100)
Латино-американского происхождения, n (%)	4 (50)	7 (88)	3 (75)	3 (75)

Вес, кг	107.0 (93.7, 110.8)	99.2 (91.2, 108.9)	90.4 (86.0, 94.8)	91.8 (85.2, 95.8)
BMI, кг /м ²	36.1 (30.8, 42.7)	35.7 (33.0, 37.7)	30.9 (30.3, 33.6)	29.7 (27.4, 33.4)
ALT, U/L	37.0 (33.3, 77.0)	36.8 (32.5, 69.3)	21.0 (18.0, 23.5)	16.8 (12.3, 20.0)
AST, U/L	59.8 (40.3, 77.3)	44.0 (38.5, 56.3)	19.5 (17.8, 23.3)	19.5 (14.8, 22.0)
ALP, U/L	97.0 (81.5, 178.0)	119.8 (88.5, 140.5)	93.0 (72.5, 96.8)	71.5 (63.0, 80.5)
GGT, U/L	126.0 (39.5, 260.5)	102.0 (65.8, 175.0)	32.0 (27.0, 41.5)	16.0 (11.8, 21.0)
Общий билирубин, мг/дл	0.95 (0.55, 1.28)	0.50 (0.45, 0.85)	0.35 (0.28, 0.58)	0.30 (0.21, 0.40)
Альбумин, г/дл	4.2 (4.0, 4.4)	4.3 (4.0, 4.4)	4.4 (4.3, 4.5)	4.4 (4.2, 4.5)
Креатинин, мг/дл	0.79 (0.74, 0.86)	0.87 (0.68, 1.02)	0.96 (0.72, 1.18)	0.69 (0.67, 0.81)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	102.0 (93.3, 145.3)	158.5 (91.3, 197.3)	253.0 (230.0, 287.5)	264.0 (224.3, 341.5)

[00270] Субъекты с подтвержденным диагнозом НАСГ и оценкой фиброза 4 на основании балльной системы NASH CRN, определяемой при анализе гистологии биопсии печени, полученной не более чем за 12 месяцев до этого.

[00271] Экспозиция общего количества ОСА (сумма ОСА и его двух активных конъюгатов, глико-ОСА и тауро-ОСА) в плазме (AUC_{0-24ч}) в День 1 была примерно в 4 раза выше для субъектов с НАСГ по сравнению со здоровыми субъектами в День 1 для обеих групп дозировки и в 9 и 3 раза выше на 28 день для групп ОСА 10 мг и 25 мг соответственно (Фиг. 2). Увеличение экспозиции ОСА в плазме в субъектах с НАСГ аналогично наблюдается для эндогенных желчных кислот (Фиг. 10). Несмотря на увеличение системной экспозиции ОСА, экспозиция в печени оставалась лишь номинальной (Фиг. 11А и 11В).

[00272] В целом, улучшения ALT (Фиг. 3А и 3В), AST и GGT (Фиг. 4) наблюдались на протяжении всего периода исследования в обеих группах дозирования. Умеренное увеличение ALP наблюдалось в группе ОСА 25 мг, но не в группе ОСА 10 мг (Фиг. 5). Это увеличение в основном наблюдалось у субъектов, у которых на исходном уровне наблюдался повышенный уровень ALP. Наблюдались колебания уровня билирубина без явной тенденции (Фигуры 6А, 6В, 7А и 7В). Подавление С4 и активация FGF-19 наблюдались в обеих группах дозирования (Фигуры 8 и 9). Никаких изменений в уровнях альбумина, INR и тромбоцитов не наблюдалось (таблица 3).

Таблица 3: Уровни альбумина и креатинина у субъектов клинического исследования

Среднее (медиана) (Q1, Q3)	NASH CP-A		Здоровые субъекты	
	10 мг ОСА (n=8)	25 мг ОСА (n=8)	10 мг ОСА (n=4)	25 мг ОСА (n=4)
Альбумин, г/дл				

Исходный уровень	4.2 (4.0, 4.4)	4.3 (4.0, 4.4)	4.4 (4.3, 4.5)	4.4 (4.2, 4.5)
День 28	4.0 (3.6, 4.3)	4.0 (3.6, 4.2)	4.5 (4.4, 4.5)	4.0 (3.8, 4.3)
% изменения в День 28	-3.9 (-8.6, 0.0)	-6.5 (-10.2, -2.9)	2.3 (-2.2, 3.5)	-4.0 (-12.0, -1.2)
Креатинин, мг/дл				
Исходный уровень	0.79 (0.74, 0.86)	0.87 (0.68, 1.02)	0.96 (0.72, 1.18)	0.69 (0.67, 0.81)
День 28	0.88 (0.75, 0.94)	0.87 (0.69, 1.08)	0.96 (0.74, 1.15)	0.78 (0.73, 0.90)
% изменения в День 28	4.3 (-6.7, 13.6)	0.8 (-5.4, 5.1)	-1.6 (-3.5, 3.0)	8.3 (4.8, 15.5)
Тромбоциты, 10⁹/л				
Исходный уровень	102.0 (93.3, 145.3)	158.5 (91.3, 197.3)	253.0 (230.0, 287.5)	264.0 (224.3, 341.5)
День 28	101.5 (82.0, 129.0)	155.5 (105.5, 194.0)	262.0 (250.5, 292.0)	261.0 (229.5, 354.0)
% изменения в День 28	-9.7 (-13.0, -4.3)	-2.0 (-8.6, 11.2)	0.4 (-1.0, 12.6)	4.0 (-3.1, 11.0)

[00273] Шесть субъектов с НАСГ (2 получавших по 10 мг; 4 по 25 мг) испытали в общей сложности 13 нежелательных явлений (AEs) по сравнению с 5 AEs, наблюдаемыми у 5 здоровых субъектов (3 получавших по 10 мг; 2 по 25 мг). Все AEs были определены как легкие или умеренные по степени тяжести и не имели тенденции к AEs, связанным с печенью. Четыре пациента с НАСГ сообщили о легком или умеренном зуде, не зависящем от дозы. Сообщалось только об одном нежелательном явлении, связанном с печенью. Один субъект с НАСГ, получавший ОСА 25 мг, имел запущенное заболевание, включая портальную гипертензию и гипербилирубинемия в анамнезе, и прекратил лечение на 25 день из-за повышенного уровня билирубина. Уровень билирубина вернулся к норме через 1 день после прекращения приема ОСА. Субъект испытал еще один эпизод гипербилирубинемии через 10 дней после прекращения приема. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось.

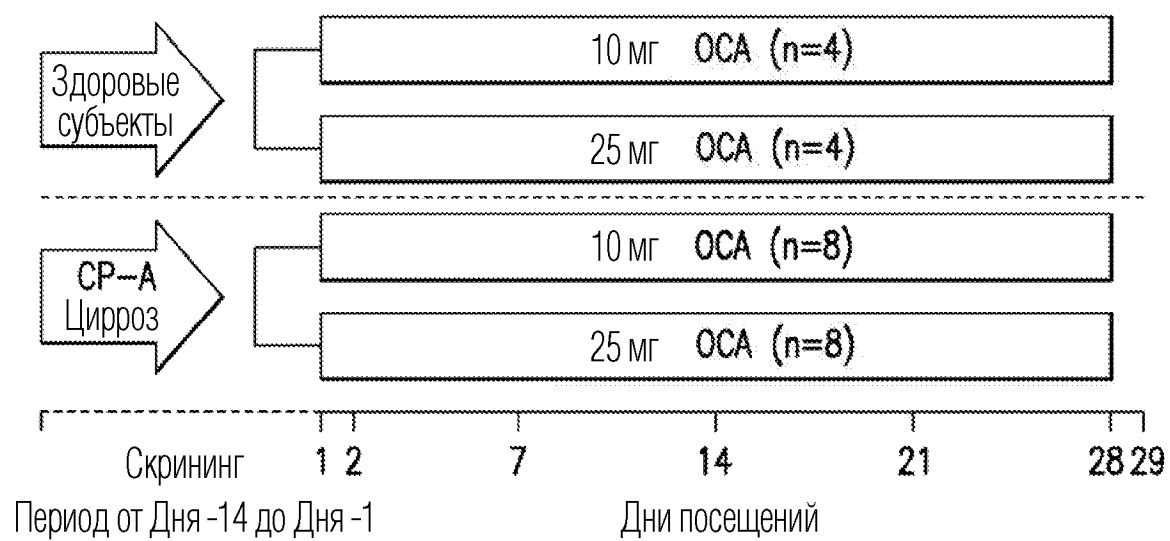
[00274] Основываясь на этих результатах, ежедневный прием ОСА в дозах 10 и 25 мг был признан в целом безопасным и хорошо переносимым. Экспозиция общего количества ОСА в плазме была выше у субъектов с циррозом, вызванным НАСГ, по сравнению со здоровыми субъектами, что соответствовало повышенному уровню желчных кислот в плазме при запущенном НАСГ. Хотя экспозиция ОСА в плазме была выше у субъектов с НАСГ, профиль безопасности находился в разумных пределах для исследуемой популяции, и обе дозы ОСА продемонстрировали благоприятные эффекты

PD. Эти данные говорят в поддержку проведения дальнейших исследований для оценки действия ежедневных 10 мг и 25 мг ОСА для лечения пациентов с НАСГ и компенсированным циррозом печени.

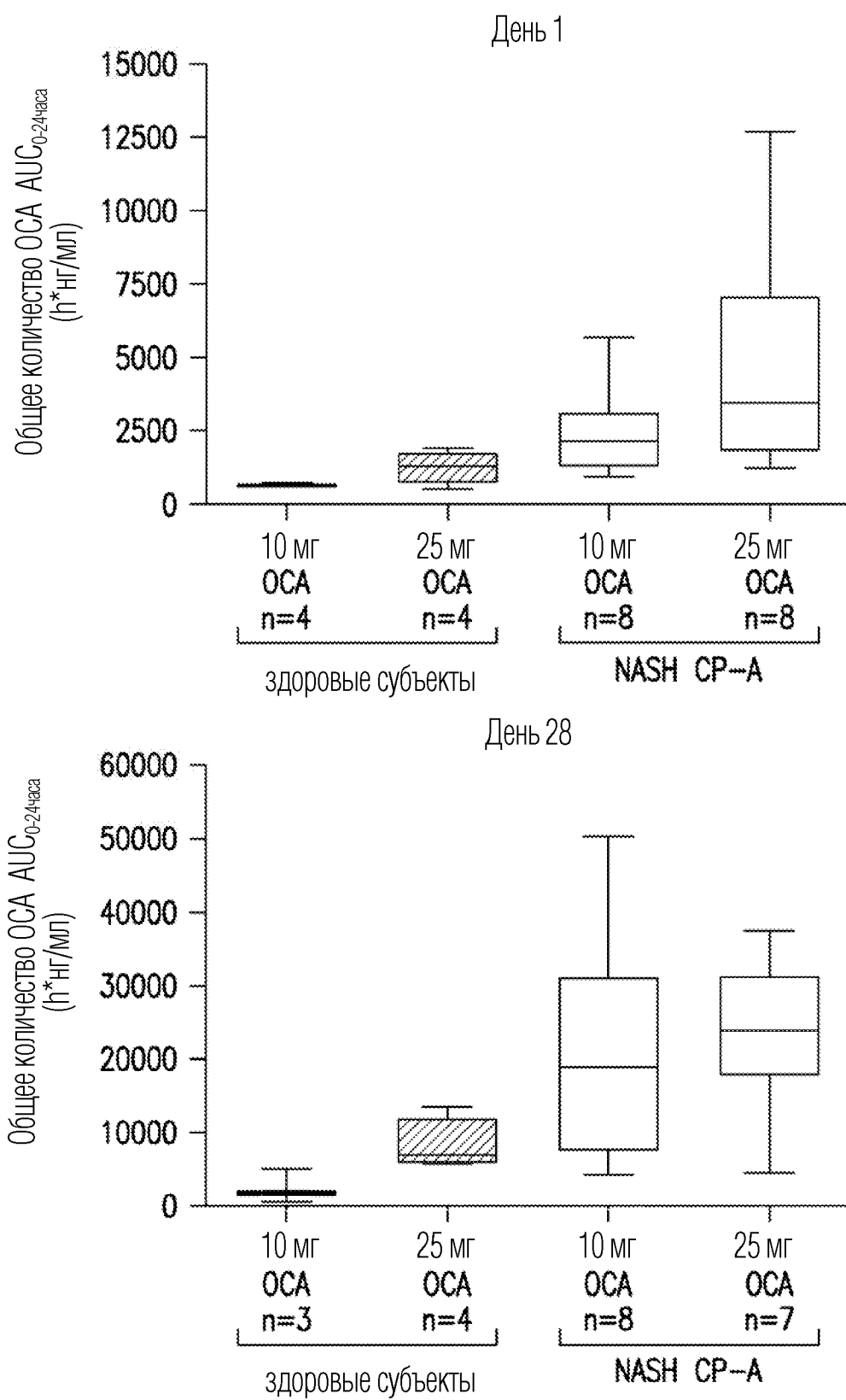
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения компенсированного цирроза у субъекта, в этом нуждающегося, включающий введение субъекту обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли таковой, или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.
2. Способ по п.1, в котором компенсированный цирроз печени ассоциирован с НАСГ.
3. Способ по п.1, в котором обетихоловую кислоту вводят в количестве 10 мг.
4. Способ по п.1, в котором обетихоловую кислоту вводят в количестве 25 мг.
5. Способ лечения НАСГ у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающий введение субъекту обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли таковой, или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.
6. Способ по п.5, в котором обетихоловую кислоту вводят в количестве 10 мг.
7. Способ по п.5, в котором обетихоловую кислоту вводят в количестве 25 мг.
8. Способ лечения фиброза печени у субъекта с компенсированным циррозом, вызванным НАСГ, включающий введение субъекту обетихоловой кислоты, или фармацевтически приемлемой соли таковой, или аминокислотного конъюгата таковой в количестве 1-25 мг.
9. Способ по п.8, где обетихоловую кислоту вводят в количестве 10 мг.
10. Способ по п.8, в котором обетихоловую кислоту вводят в количестве 25 мг.

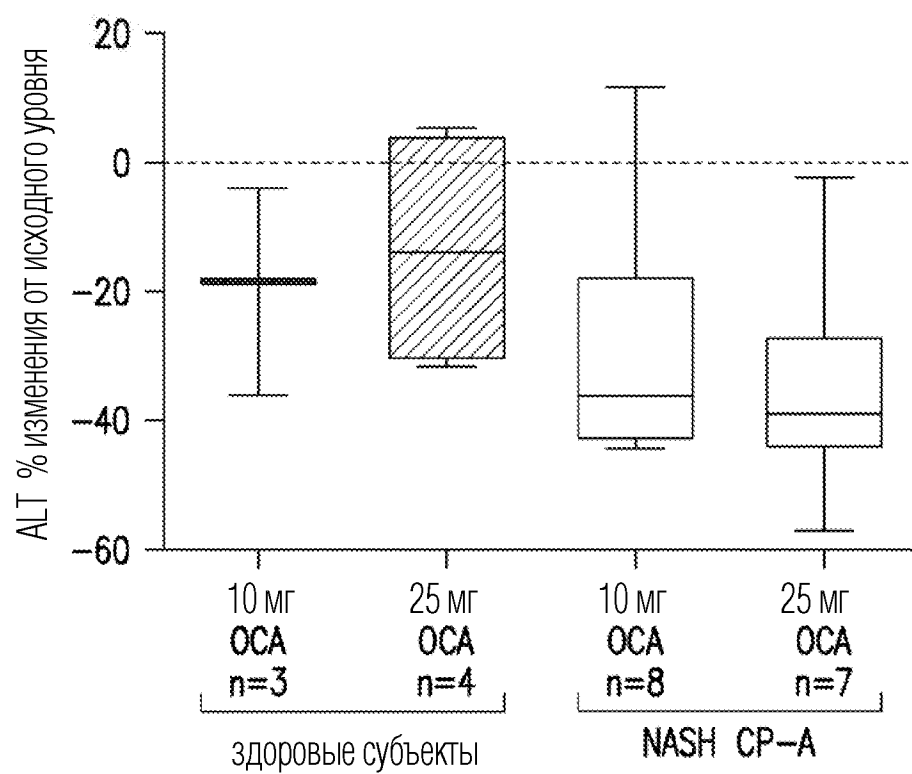
По доверенности



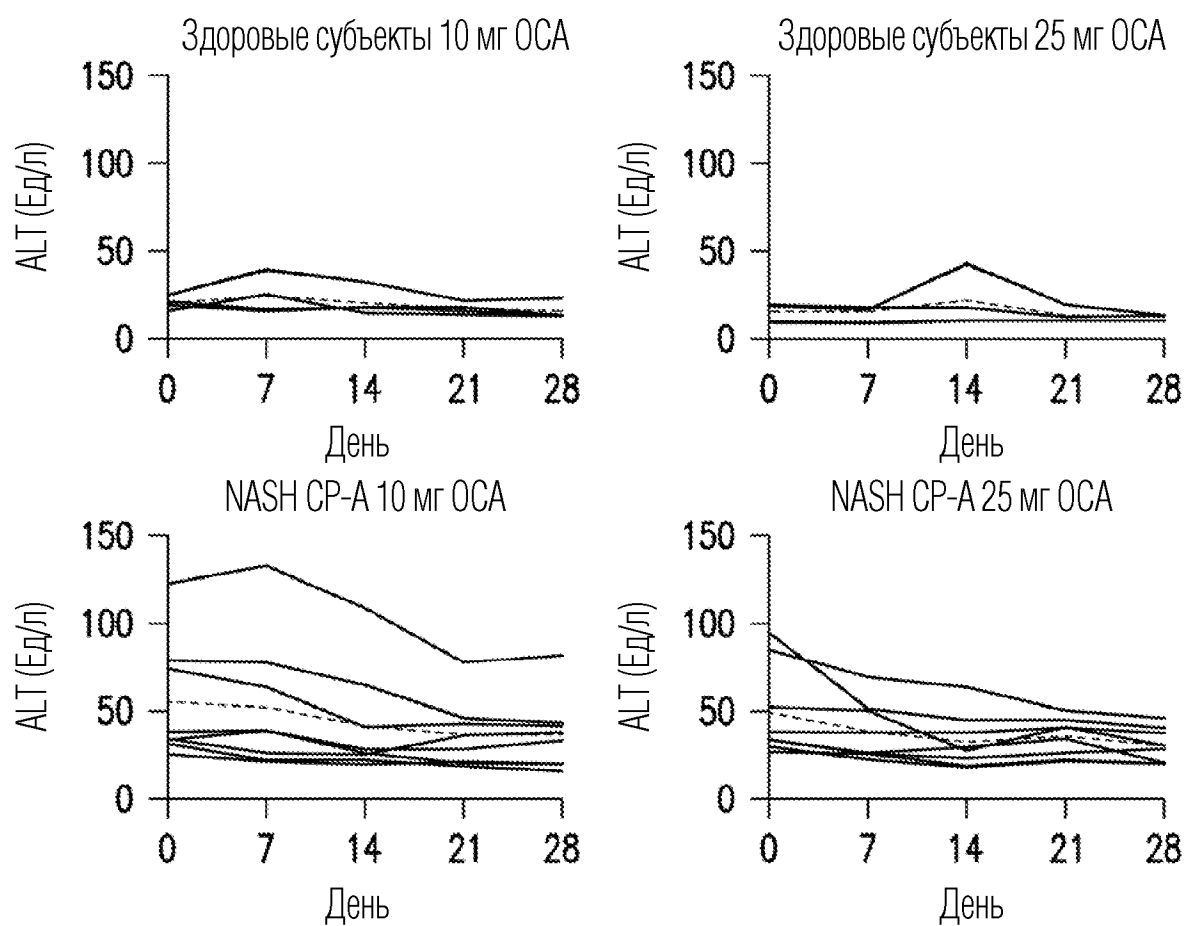
ФИГ. 1



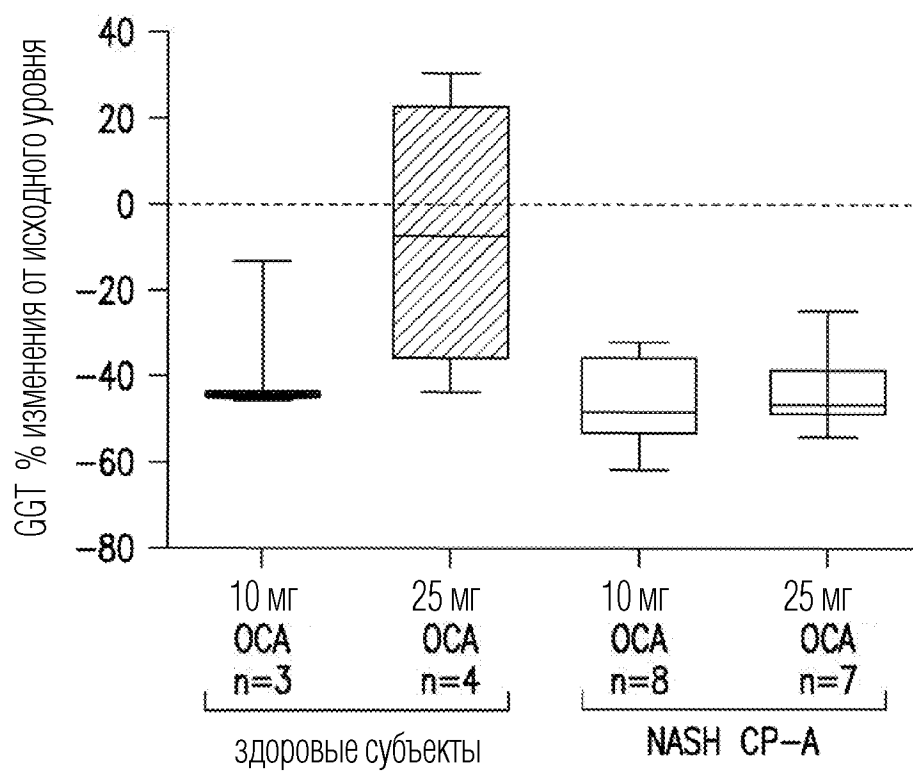
ФИГ. 2



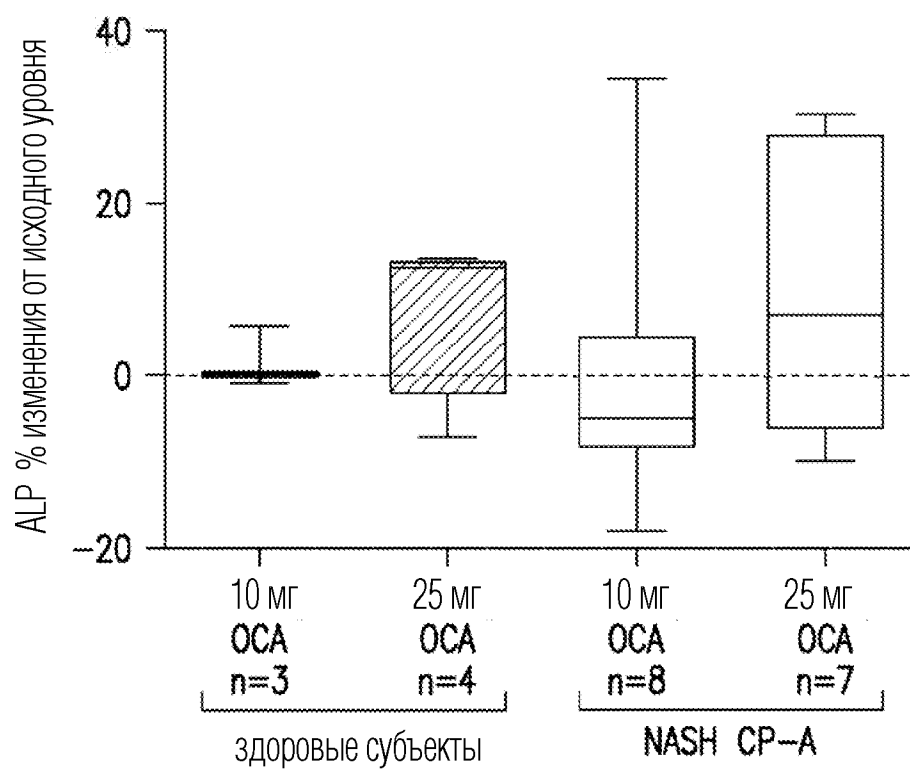
ФИГ. 3А



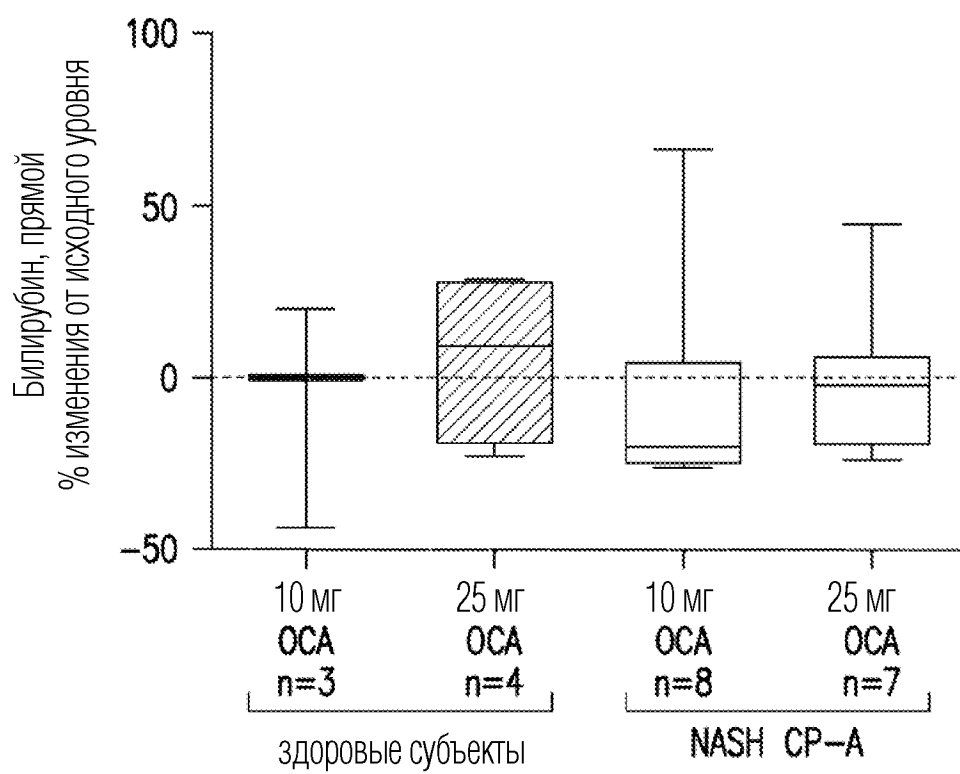
ФИГ. 3В



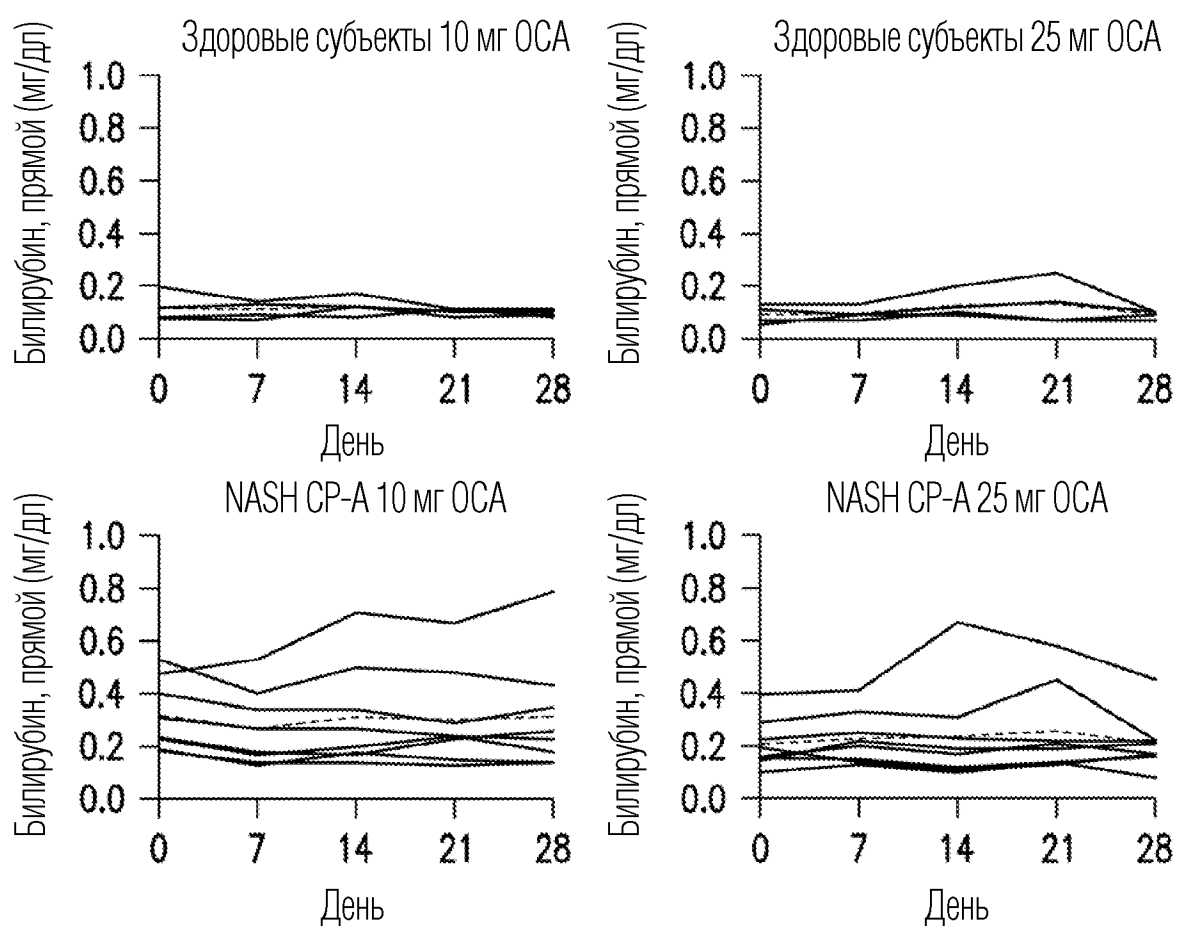
ФИГ. 4



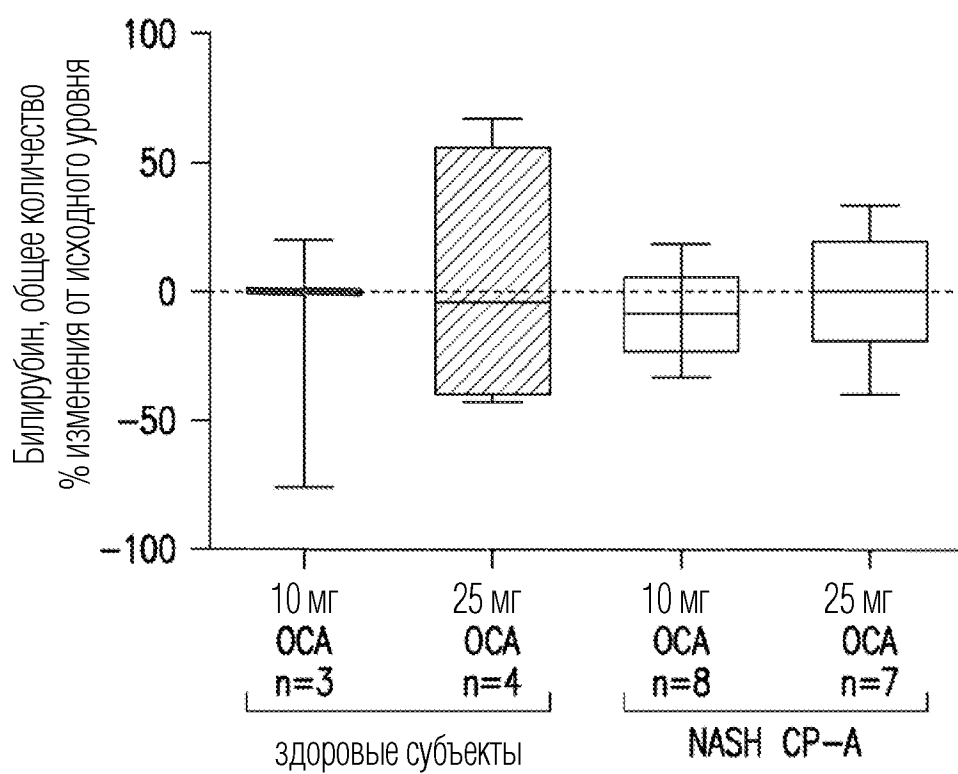
ФИГ. 5



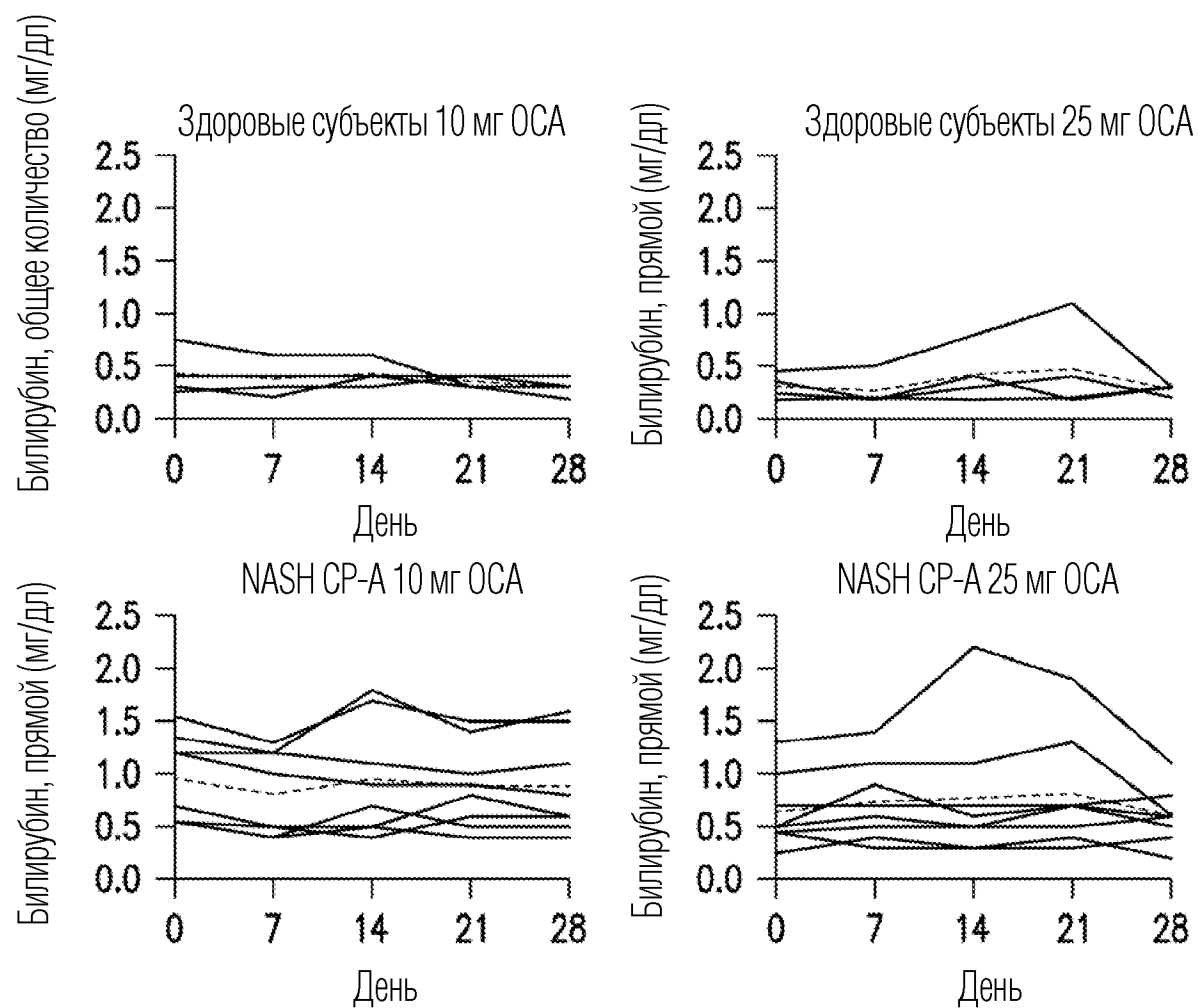
ФИГ. 6А



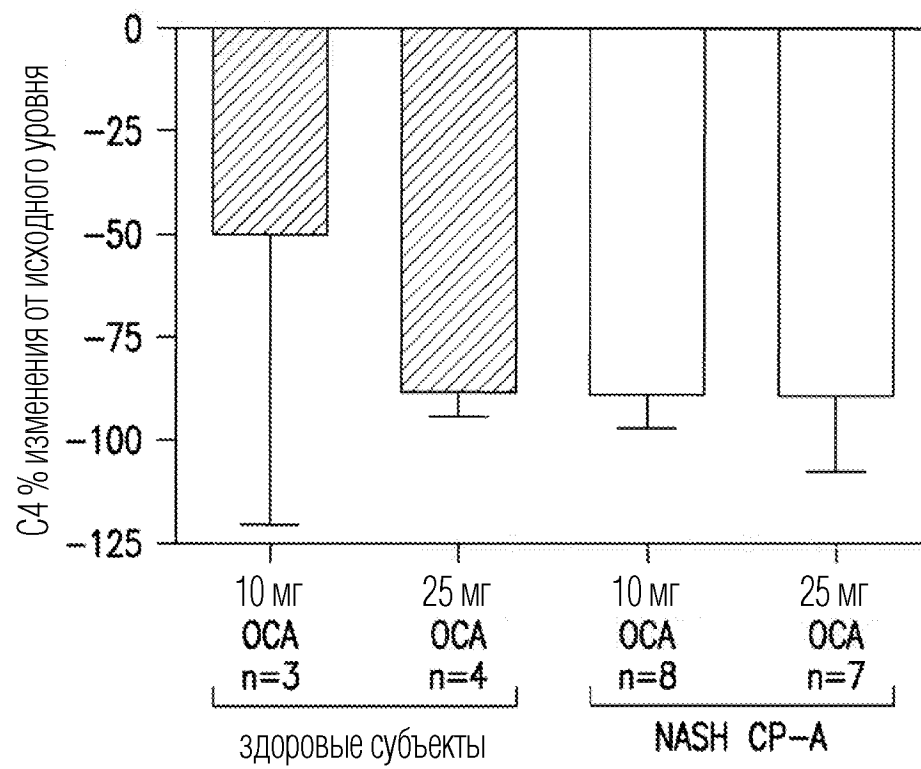
ФИГ. 6В



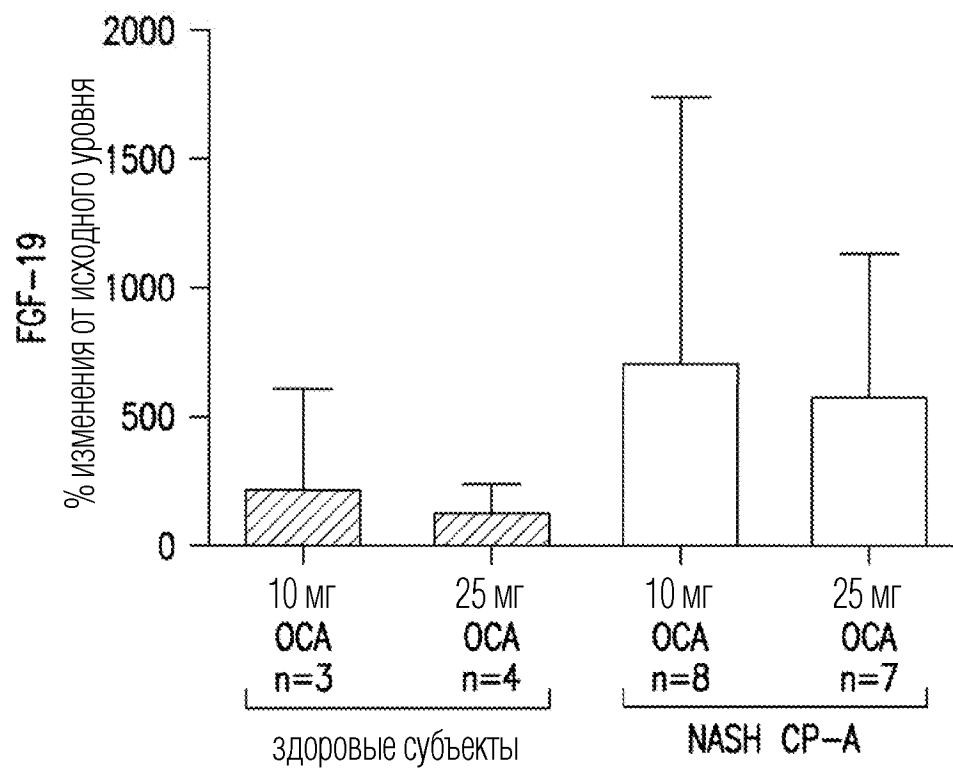
ФИГ. 7А



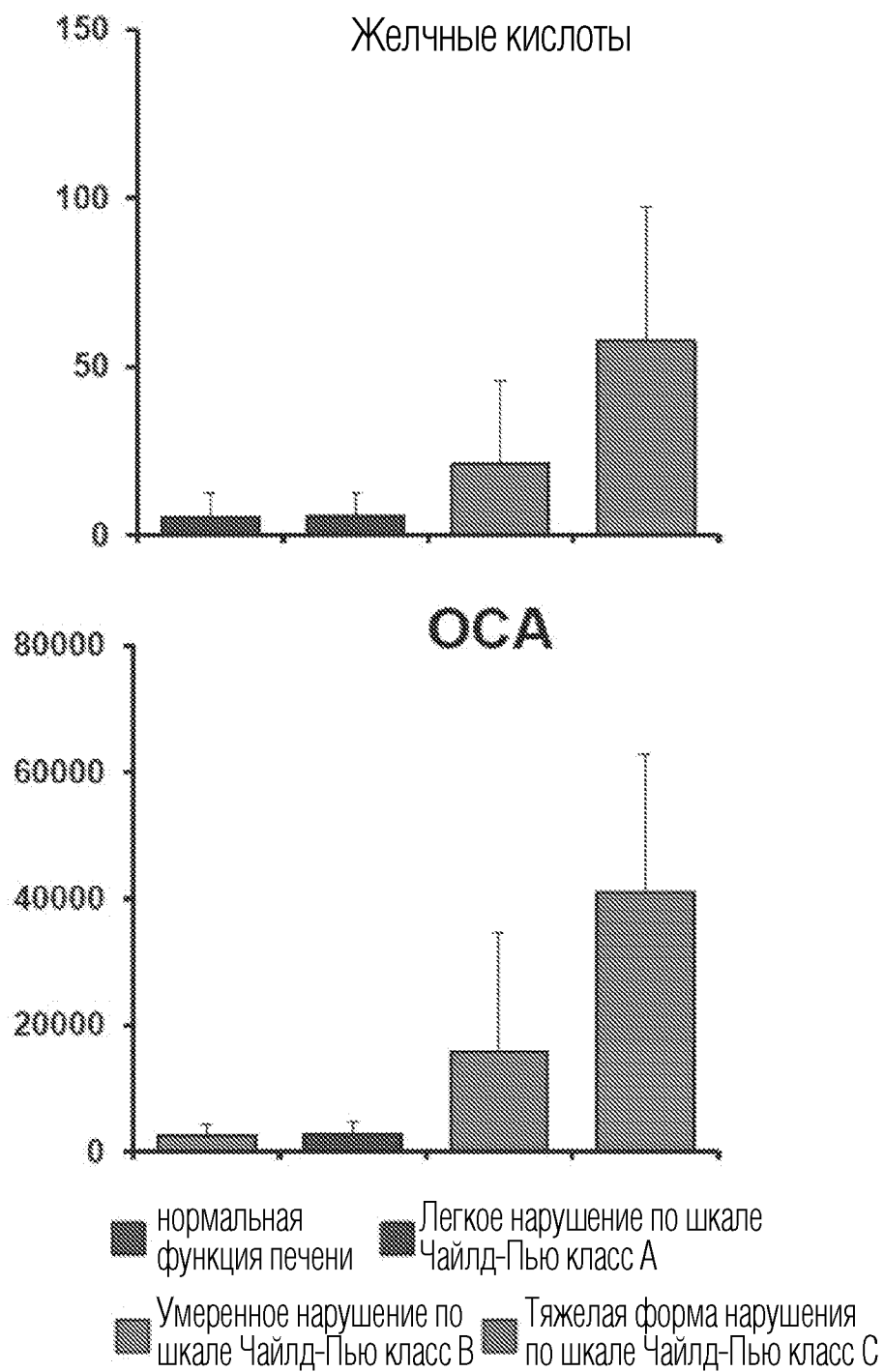
ФИГ. 7В



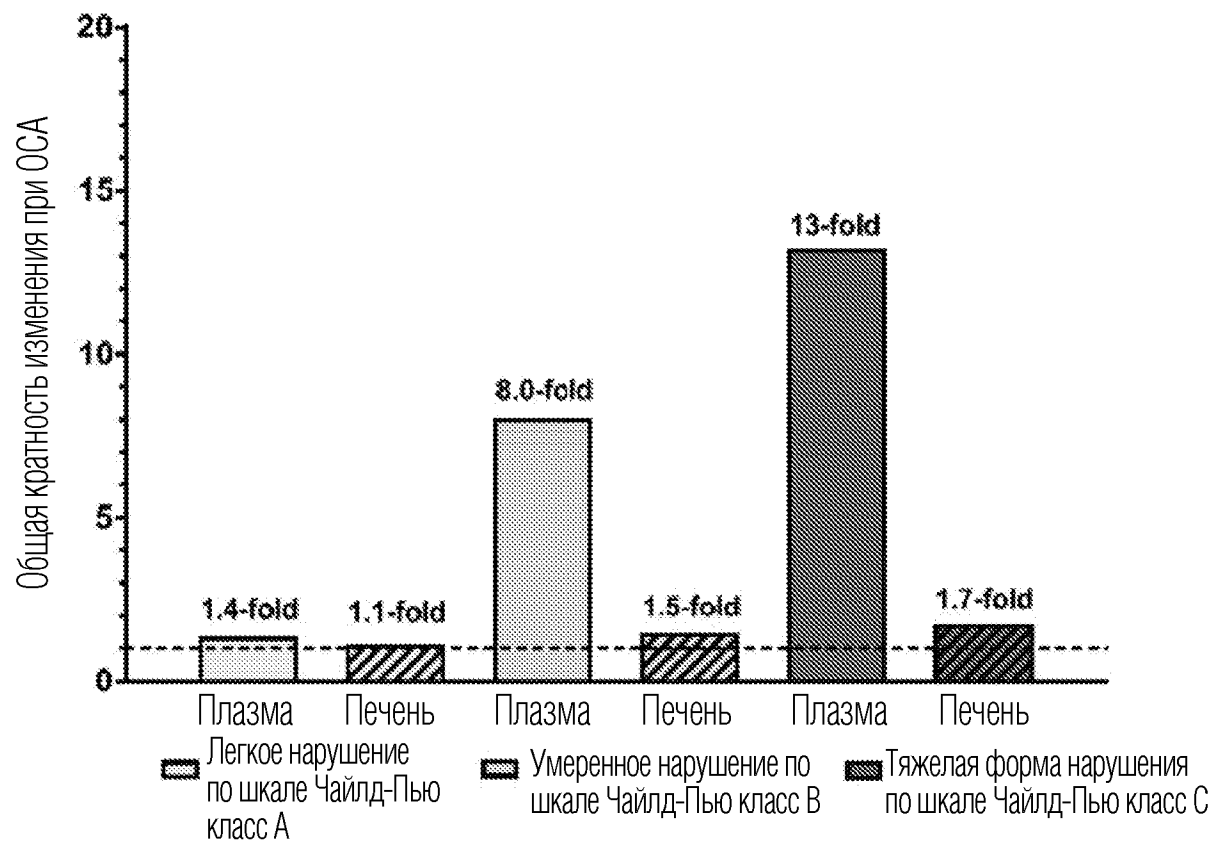
ФИГ. 8



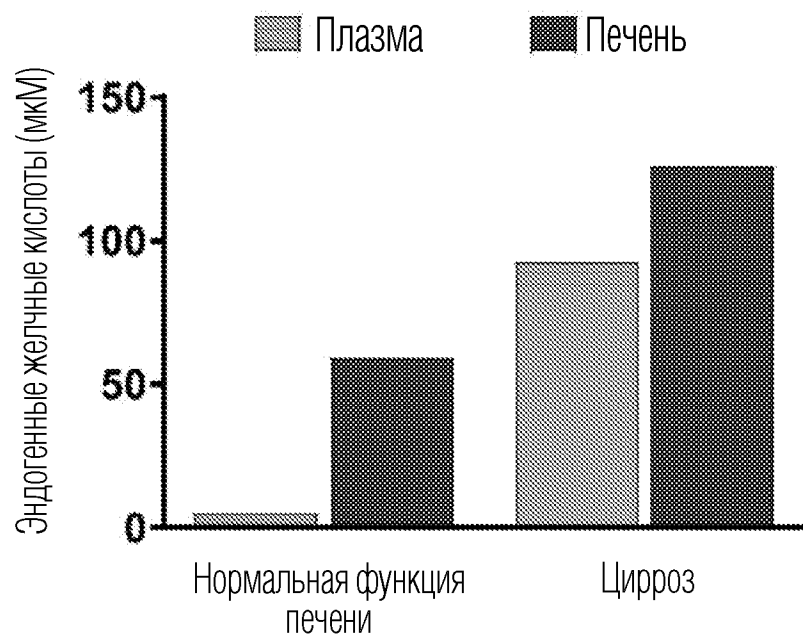
ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11А



ФИГ. 11В