

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201790726 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.11.30

(51) Int. Cl. A61K 31/517 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.03.27

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

(31) 2014-198681

(32) 2014.09.29

(33) JP

(86) PCT/JP2015/059717

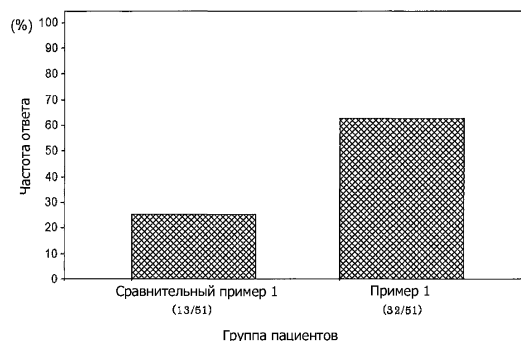
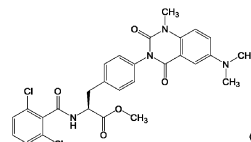
(87) WO 2016/051828 2016.04.07

(71) Заявитель:
ЭА ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Кагеяма Сунсукэ, Года Ёсики,
Сугиура Тосихико (JP)

(74) Представитель:
Агуреев А.П., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Предлагается фармацевтическая композиция для лечения язвенного колита, содержащая соединение, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль больной язвенным колитом принимает в количестве 600 мг/сут или больше.



A1

201790726

201790726

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к фармацевтической композиции, полезной в качестве агента для лечения язвенного колита. В частности, изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения язвенного колита, эффективной у больных язвенным колитом, получающих медикаментозную терапию с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидных препаратов.

Предшествующий уровень техники

Язвенный колит – это воспалительное заболевание толстой кишки, при котором возникают эрозия и/или изъязвления слизистой оболочки толстой кишки; по степени тяжести выделяют слабо выраженное, умеренно выраженное, тяжелое и молниеносное заболевание. Основные симптомы язвенного колита включают понос и наличие крови в каловых массах. Часто при язвенном колите повторяются периоды активно протекающего заболевания, когда появляются указанные выше симптомы, и стадии ремиссии, когда эти симптомы проходят под влиянием лечебных мероприятий.

Согласно рекомендациям по лечению язвенного колита, следует подбирать подходящий лекарственный препарат в зависимости от степени тяжести заболевания и характера симптомов, однако преимущественно назначают препараты 5-аминосалициловой кислоты (также обозначаемой 5-ASA) и кортикостероидные препараты. По стандартным схемам лечения используют препараты 5-аминосалициловой кислоты, предназначенные для приема через рот, которые применяют сами по себе или в сочетании с препаратами местного действия. Если эффект от такого лечения недостаточный, то ремиссию можно вызвать с помощью кортикостероидных препаратов. Если у больного наблюдается резистентность к кортикостероидам или зависимость от этих препаратов, то пациент считается невосприимчивым к данному лечению (рефрактерное состояние). В таких случаях для лечения язвенного колита применяются аферез, пероральное введение такролимуса, азатиоприна или 6-меркаптопурина (6-MP), или назначают препараты антител против альфа-фактора некроза опухолей (TNF α); см. в списке литературы непатентную публикацию №1.

Препараты 5-аминосалициловой кислоты иногда вызывают аллергическую реакцию, сопровождающуюся повышением температуры тела и поносом. Для тех больных язвенным колитом, которым по указанным выше причинам не показана стандартная терапия, очень нужны новые возможности лечения. От кортикостероидных

препаратов есть все основания ожидать высокой эффективности, однако они, как известно, обладают негативными побочными эффектами, например снижают устойчивость к инфекционным заболеваниям. При лечении препаратами 5-аминосалициловой кислоты вероятность инфекции не выше, чем в отсутствие лечения, тогда как кортикостероидные препараты, как сообщалось, повышают риск инфекционных заболеваний в 3,3 раза. Кроме того, могут наблюдаться и другие побочные эффекты, например гипергликемия, нарушения функции надпочечников и остеопороз.

Что касается афереза, то эта процедура, будучи экстракорпоральной, становится тяжелым физическим испытанием для больного и вызывает длительный стресс. Пероральный прием такролимуса, судя по имеющимся данным, также имеет серьезные побочные эффекты, например нарушение функций почек и поджелудочной железы, так что необходим сложный контроль минимального уровня препарата в крови, что возможно при госпитализации больного или обеспечении сравнимых с этим условий для контрольных мероприятий. Следовательно, прием такролимуса невыгоден в том смысле, что, хотя и пероральный, он создает существенную нагрузку как для больного, так и для медицинского персонала. Относительно инфликсимаба известно, что его внутривенное инфузионное введение вызывает у пациента нежелательную реакцию на инфузию и гиперчувствительность замедленного типа – не говоря уже о таком летальном побочном эффекте, как гепатоспленическая Т-клеточная лимфома, являющаяся злокачественной опухолью. Кроме того, сообщалось, что у многих, приблизительно до 70%, больных, которым вводили инфликсимаб, наблюдается утрата восприимчивости. Одной из причин утраты восприимчивости к лечению является вторичная резистентность, которая представляет серьезную проблему (см. в списке литературы непатентные источники №№ 2-6).

Список литературы

Непатентная публикация № 1. Mamoru Watanabe. Kaiyoseidaichouen chiryoshishin (Treatment guideline against ulcerative colitis) (revised in 2012)

Непатентная публикация № 2. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 929-36.

Непатентная публикация № 3. Curkovic I, Egbring M, Kullak-Ublick GA. Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosaliclates. *Dig Dis*. 2013; 31: 368-73

Непатентная публикация № 4. Rostholder E., Ahmed A., Cheifetz A.S., Moss A.C. Outcomes after escalation of infliximab therapy in ambulatory patients with moderately active

ulcerative colitis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2012; 35: 562-7.

Непатентная публикация № 5. Gisbert J.P., Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease (обзор). Am. J. Gastroenterol. 2009; 104: 760-7.

Непатентная публикация № 6. Regueiro M., Siemanowski B., Kip K.E., Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. Inflamm. Bowel. Dis. 2007; 13: 1093-9.

Сущность изобретения

Техническая задача

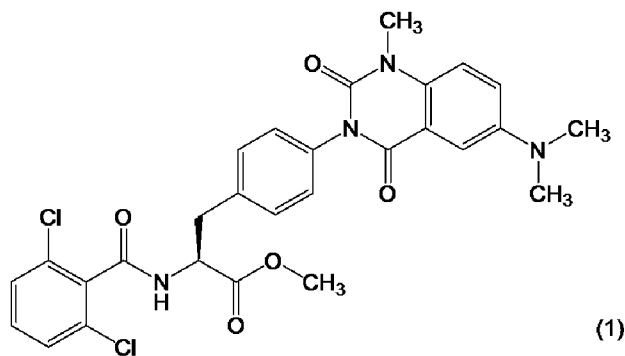
У многих больных язвенным колитом применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидных препаратов дает недостаточный эффект, и немало пациентов не переносят препараты 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидные препараты; в этих случаях симптомы заболевания не ослабевают. Имеется настоятельная потребность в разработке лекарственных препаратов, эффективно действующих у таких больных.

Решение технической задачи

В результате интенсивных исследований, проведенных с целью решить изложенные выше проблемы, авторы данного изобретения обнаружили, что соединение, описываемое формулой (1), или его фармацевтически приемлемые соли эффективно действуют у больных язвенным колитом, в частности у больных язвенным колитом, получающих медикаментозную терапию с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидов.

Конкретно говоря, изобретение включает следующие объекты.

[1] Фармацевтическая композиция для лечения язвенного колита, содержащая соединение, описываемое приведенной ниже формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят больным язвенным колитом в качестве активного ингредиента в количестве 600 мг/сут или более.



[2] Фармацевтическая композиция по пункту [1], в котором указанное соединение

или его фармацевтически приемлемую соль вводят больному язвенным колитом в качестве активного ингредиента в количестве от 600 мг/сут до 9000 мг/сут.

[3] Фармацевтическая композиция по пункту [1] или [2], в котором больной язвенным колитом получает медикаментозную терапию с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидов.

[4] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1] - [3], в котором у больного язвенным колитом имеет место активная стадия заболевания, а медикаментозная терапия с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидов оказывает недостаточное действие или этот больной не переносит указанную медикаментозную терапию.

[5] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1] - [4], которая представляет собой препарат для перорального применения.

[6] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1] - [5], в котором указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят больному 1-5 раз в сутки.

[7] Фармацевтическая композиция по любому из пунктов [1] - [6], в котором указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят больному 3 раза в сутки по 200 мг или более (разовая доза).

[8] Фармацевтическая композиция по пункту [7], в котором указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят больному 3 раза в сутки по 200-3000 мг (разовая доза).

Полезные эффекты изобретения

Применение фармацевтической композиции по изобретению делает возможным эффективное лечение больных язвенным колитом, в частности больных язвенным колитом, получающих медикаментозную терапию с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидов.

Краткое описание иллюстраций

Фигура 1 представляет диаграмму, иллюстрирующую частоту ответа в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (пример 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (сравнительный пример 1).

Фигура 2 представляет диаграмму, иллюстрирующую частоту ремиссии в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (пример 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (сравнительный пример 1).

Фигура 3 представляет график, иллюстрирующий изменение индекса Мейо со временем в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (пример 1), и в

группе испытуемых, получавших плацебо (сравнительный пример 1).

Фигура 4 представляет диаграмму, иллюстрирующую частоту восстановления слизистой толстой кишки в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (пример 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (сравнительный пример 1).

Фигура 5 представляет диаграмму, иллюстрирующую изменение субпоказателя индекса Мейо «изменения слизистой толстой кишки» в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (пример 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (сравнительный пример 1).

Фигура 6 представляет график изменения частичного индекса Мейо со временем в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (пример 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (сравнительный пример 1).

Фигура 7 представляет диаграмму, иллюстрирующую изменение субпоказателя индекса Мейо «частота стула» в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (Ex 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (C1).

Фигура 8 представляет диаграмму, иллюстрирующую изменение субпоказателя индекса Мейо «наличие крови в каловых массах» в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (Ex 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (C1).

Фигура 9 представляет диаграмму, иллюстрирующую изменение субпоказателя индекса Мейо «общая врачебная оценка» в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (Ex 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (C1).

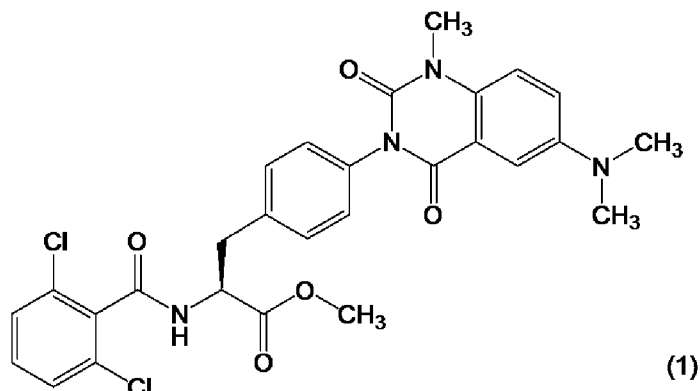
Фигура 10 представляет диаграмму, иллюстрирующую частоту исчезновения симптома «наличие крови в каловых массах» в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (пример 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (сравнительный пример 1).

Фигура 11 представляет график изменения индекса по шкале Райли со временем в группе испытуемых, получавших препарат по изобретению (пример 1), и в группе испытуемых, получавших плацебо (сравнительный пример 1).

Описание воплощений изобретения

Фармацевтическая композиция по изобретению содержит в качестве активного ингредиента соединение, представленное формулой (1), (далее оно также называется просто соединением (1)) или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение (1) или его фармацевтически приемлемые соли способны вполне эффективно действовать у больных язвенным колитом, предпочтительно у больных язвенным колитом, получающих медикаментозную терапию с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидов и, в частности, у больных язвенным колитом с активной стадией

заболевания, которым медикаментозная терапия с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидов помогает недостаточно или которые не переносят указанную медикаментозную терапию.



(метил(2S)-2-(2,6-дихлорбензамид)-3-{4-[6-(диметиламино)-1-метил-2,4-диоксо-1,4-дигидрохиназолин-3(2H)-ил]фенил}пропаноат)

Соединение (1) можно получить, например, методами, описанными в публикации международной заявки на патент № WO02/16329 и в публикации международной заявки на патент № WO2004/074264 (пример 1).

Примеры фармацевтически приемлемых солей соединения (1) включают соли с неорганическими кислотами (например, с соляной, серной и фосфорной кислотами), соли с органическими карбоновыми кислотами (уксусной, лимонной, бензойной, малеиновой, фумаровой, виннокаменной и янтарной кислотами) и соли с органическими сульфоновыми кислотами (например, с метансульфоновой и с пара-толуолсульфоновой кислотами).

Способ для образования солей соединения (1) включает: способ, в котором соединение (1) смешивают с нужной кислотой или основанием в подходящем количественном соотношении в растворителе или в диспергирующем агенте; и способ, в котором соединение (1) в форме другой соли превращают в нужную соль путем катионного или анионного обмена.

Кроме того, соединение (1) по изобретению включает также сольваты, например гидраты, продукты присоединения спирта и т.п. производные соединения (1).

Больные, подлежащие лечению по изобретению

Больные, подлежащие лечению по изобретению, - это больные язвенным колитом, в частности больные язвенным колитом, получающие медикаментозную терапию с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидов. Помимо прочего, предпочтительны больные язвенным колитом, у которых имеет место активная стадия заболевания, а медикаментозная терапия с использованием пероральных препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидов оказывает

недостаточное действие или эти больные не переносят указанную медикаментозную терапию.

Термин «препараты 5-аминосалициловой кислоты» объединяет группу лекарств, содержащих в качестве активного ингредиента 5-аминосалициловую кислоту и ее производные. Примеры такого активного ингредиента включают месалазин, салазосульфапиридин, олсалазин и балсалазид. Лекарственные препараты, содержащие в качестве активного ингредиента месалазин, включают пентасу (Pentasa; зарегистрированное торговое название), асакол (Asacol; зарегистрированное торговое название), лиалду (Lialda; зарегистрированное торговое название), салофалк (Salofalk; зарегистрированное торговое название) и им подобные.

Термин «кортикостероидные препараты» объединяет лекарства, содержащие в качестве активного ингредиента тот или иной кортикостероид. Примеры такого активного ингредиента включают преднизолон, бетаметазон, дексаметазон, гидрокортизон, триамцинолон и будесонид.

Также больные, подлежащие лечению по изобретению, - это предпочтительно больные с умеренно выраженным заболеванием, у которых индекс по шкале Мейо составляет 6 баллов или более, но не превышает 10 баллов.

Индекс по шкале Мейо – это показатель, позволяющий оценивать степень тяжести язвенного колита; его значение складывается из четырех субпоказателей: частоты стула, наличия крови в каловых массах, наличия изменений слизистой толстой кишки и общей врачебной оценки. Каждый из этих субпоказателей может достигать 3 баллов самое большее, а суммарный индекс Мейо, соответственно, - 12 баллов. Чем больше значение индекса Мейо, тем тяжелее заболевание. В современных клинических исследованиях язвенного колита индекс Мейо широко используется в качестве показателя активности/выраженности заболевания. На этот счет можно обратиться, например, к работе Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 1625-9.

Больные, подлежащие лечению по изобретению, предпочтительно характеризуются субпоказателем шкалы Мейо «изменения слизистой толстой кишки» величиной 2 балла или более и субпоказателем «наличие крови в каловых массах» величиной 1 балл или более.

Субпоказатель «изменения слизистой толстой кишки» может принимать значения от 0 до 3 баллов в зависимости от состояния слизистой толстой кишки по данным эндоскопического исследования толстой кишки больного. Чем выше его значение, тем

больше степень тяжести заболевания.

Субпоказатель «наличие крови в каловых массах» может принимать значения от 0 до 3 баллов в зависимости от количества и характера включений крови в каловых массах больного. Чем выше его значение, тем больше степень тяжести заболевания.

Больные, подлежащие лечению по изобретению, - это предпочтительно те, у кого после возникновения симптомов язвенного колита прошло 6 месяцев или более.

В настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения формулировка «больной, у которого препараты 5-аминосалициловой кислоты оказывают недостаточное действие» подразумевает, что у этого больного эффект препаратов 5-аминосалициловой кислоты недостаточный, даже когда он принимает их, не изменяя режим/способ введения и дозировку, непрерывно на протяжении 4 недель или дольше. Предпочтительно у такого больного эффект перорального введения препаратов 5-аминосалициловой кислоты недостаточный, даже когда он принимает эти препараты указанным образом на протяжении 4 недель или более без перерыва в клинически приемлемой максимальной дозе, не изменяя режим/способ введения и дозировку, причем на активной стадии заболевания, когда следует применять фармацевтическую композицию по изобретению, препараты 5-аминосалициловой кислоты не сочетают с пероральными кортикостероидными препаратами. Клинически приемлемая максимальная дозировка препаратов 5-аминосалициловой кислоты может варьировать в зависимости от конкретного препарата, однако в Японии используются, например, дозы, приведенные ниже.

- Препараты месалазина за исключением асакола (Asacol; зарегистрированное торговое название) – 4,0 г/сут
- Асакол (Asacol; зарегистрированное торговое название) – 3,6 г/сут
- Препараты салазосульфопиридина (SASP) – 4 г/сут или более

Аналогично, формулировка «больной, у которого кортикостероидные препараты оказывают недостаточное действие» подразумевает, что у этого больного эффект кортикостероидных препаратов недостаточный, даже когда он принимает их, не изменяя режим/способ введения и дозировку, без перерывов на протяжении 2 недель или дольше. Предпочтительно у такого больного эффект перорального приема кортикостероидных препаратов недостаточный, даже когда он принимает эти препараты указанным образом на протяжении 2 недель или более без перерыва и без изменений режима/способа введения и дозировки в дозе 30-40 мг/сут (в случае преднизолона). Кроме того, если в сочетании с препаратами 5-аминосалициловой кислоты больной принимает перорально кортикостероидные препараты, то способ введения препаратов и дозировка препаратов не

изменяются на протяжении 4 недель или дольше (в дополнение к указанным выше условиям).

Формулировка «больной, который не переносит препараты 5-аминосалициловой кислоты», подразумевает, что для этого больного пероральный прием препаратов 5-аминосалициловой кислоты в количестве, достаточном для лечения, проблематичен из-за того, что указанные препараты вызывают или могут вызывать побочные эффекты. Предпочтительно у такого больного, для которого пероральный прием препаратов 5-аминосалициловой кислоты в количестве, достаточном для лечения, проблематичен из-за того, что указанные препараты вызывают или могут вызывать побочные эффекты, режим/способ введения и дозировка не изменяются на протяжении 4 недель или более, и на активной стадии заболевания, когда следует применять фармацевтическую композицию по изобретению, препараты 5-аминосалициловой кислоты не сочетаются с пероральными кортикостероидными препаратами.

Формулировка «больной, который не переносит кортикостероидные препараты», подразумевает, что для этого больного пероральный прием кортикостероидных препаратов в количестве, достаточном для лечения, проблематичен из-за того, что указанные препараты вызывают или могут вызывать побочные эффекты. Предпочтительно у больного, для которого пероральный прием кортикостероидных препаратов в количестве, достаточном для лечения, проблематичен из-за того, что указанные препараты вызывают или могут вызывать побочные эффекты, режим/способ введения и дозировка принимаемых препаратов не изменяются на протяжении 2 недель или более. Кроме того, помимо указанных выше условий в том случае, когда в сочетании с кортикостероидными препаратами больной принимает перорально препараты 5-аминосалициловой кислоты, режим/способ введения и дозировка принимаемых препаратов предпочтительно не изменяются на протяжении 4 недель или далее.

Фармацевтическую композицию по изобретению предпочтительно вводят больным язвенным колитом, которые страдают этим заболеванием на протяжении менее 5 лет (более предпочтительно - менее одного года). Также фармацевтическую композицию по изобретению предпочтительно вводят больным язвенным колитом, у которых масса тела составляет 50 кг или больше. Более предпочтительно, если фармацевтическую композицию по изобретению вводят больным язвенным колитом с массой тела 50 кг или больше, которые страдают этим заболеванием на протяжении менее 5 лет (более предпочтительно менее одного года). Кроме того, фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить больным язвенным колитом, у которых это заболевание возникло впервые или же рецидивирует, но предпочтительно фармацевтическую

композицию по изобретению вводят больным с рецидивирующим язвенным колитом, у которых это заболевание имеется на протяжении менее пяти лет.

Фармацевтическую композицию по изобретению предпочтительно вводят больным язвенным колитом, у которых это заболевание находится в активной стадии, причем от начала терапии путем перорального приема препаратов 5-аминосалициловой кислоты или кортикостероидных препаратов, которая должна вызывать ремиссию, прошел 1 месяц или больше. Более предпочтительно, если фармацевтическую композицию по изобретению вводят больным язвенным колитом, когда от начала терапии путем перорального приема препаратов 5-аминосалициловой кислоты или кортикостероидных препаратов, которая должна вызывать ремиссию, прошел 1 месяц или больше, но меньше 6 месяцев; еще более предпочтительно, если фармацевтическую композицию по изобретению вводят больным язвенным колитом, когда от начала указанной терапии, которая должна вызывать ремиссию, прошел 1 месяц или больше, но меньше 3 месяцев. Фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить больным язвенным колитом, получавшим лечение другими перорально или парентерально вводимыми препаратами, или же не получавшим такого лечения. Однако предпочтительно вводить фармацевтическую композицию по изобретению больным язвенным колитом, получавшим медикаментозное лечение по поводу этого заболевания. Помимо прочего, фармацевтическую композицию по изобретению предпочтительно вводят больным язвенным колитом, получавшим лечение каким-либо другим препаратом, вводимым парентерально; более предпочтительно, если фармацевтическую композицию по изобретению вводят больным язвенным колитом, получавшим лечение другим терапевтическим агентом, вводимым с помощью клизмы или посредством суппозитория; еще более предпочтительно, когда фармацевтическую композицию по изобретению вводят больным язвенным колитом, у которых это заболевание находится в активной стадии и которые получали лечение другим терапевтическим агентом, вводимым с помощью клизмы или посредством суппозитория, против язвенного колита в активной стадии. Помимо прочего, фармацевтическую композицию по изобретению предпочтительно вводят больным язвенным колитом, у которых это заболевание находится в активной стадии и которые получали лечение другим терапевтическим агентом, вводимым с помощью клизмы или посредством суппозитория, против язвенного колита в активной стадии, но лечение было прекращено из-за недостаточного его эффекта. Фармацевтическую композицию по изобретению особенно предпочтительно вводить больным язвенным колитом, у которых это заболевание находится в активной стадии и которые получали лечение другим терапевтическим агентом, вводимым с помощью клизмы или посредством суппозитория,

против язвенного колита в активной стадии, но лечение было прекращено из-за недостаточного его эффекта, так что эти больные теперь получают медикаментозную терапию путем перорального приема препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидных препаратов. Упомянутые выше другие терапевтические агенты против язвенного колита, вводимые с помощью клизмы или посредством суппозитория, включают препараты для введения с помощью клизмы, содержащие 5-аминосалициловую кислоту, суппозитории, содержащие 5-аминосалициловую кислоту, препараты для введения с помощью клизмы, содержащие кортикостероиды, и суппозитории, содержащие кортикостероиды.

Фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить больным язвенным колитом, у которых, по данным эндоскопического исследования (которое проводят предпочтительно до начала введения фармацевтической композиции по изобретению), наиболее выраженное воспаление слизистой кишечной стенки имеет место в верхней части толстой кишки (в сигмовидной кишке (S), в области ректосигмовидного перехода (Rs)). Фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить больным язвенным колитом, у которых, по данным эндоскопического исследования (которое проводят предпочтительно до начала введения фармацевтической композиции по изобретению), наиболее выраженное воспаление слизистой кишечной стенки имеет место в нижней части толстой кишки (прямая кишка выше складки брюшины (Ra), прямая кишка ниже складки брюшины (Rb)). Однако предпочтительно вводить фармацевтическую композицию по изобретению больным язвенным колитом, у которых, по данным эндоскопического исследования (которое проводят предпочтительно до начала введения фармацевтической композиции по изобретению), наиболее выраженное воспаление слизистой кишечной стенки имеет место в верхней части толстой кишки (S, Rs). В этой связи фармацевтическую композицию по изобретению особенно предпочтительно вводить больным язвенным колитом, у которых, по данным эндоскопического исследования (которое проводят предпочтительно до начала введения фармацевтической композиции по изобретению), наиболее выраженное воспаление слизистой кишечной стенки имеет место в верхней части толстой кишки (S, Rs) и у которых это заболевание наблюдается на протяжении менее чем пять лет.

Фармацевтическую композицию по изобретению предпочтительно вводят больным язвенным колитом, у которых стул происходит с частотой 6 раз в сутки или меньше предпочтительно на протяжении 3 суток непосредственно перед началом введения указанной композиции; фармацевтическую композицию по изобретению более предпочтительно вводить больным язвенным колитом, у которых стул происходит с

частотой 6 раз в сутки или меньше, а данное заболевание наблюдается на протяжении менее чем пяти лет; также более предпочтительно вводить больным язвенным колитом, у которых стул происходит с частотой 6 раз в сутки или меньше, и это заболевание рецидивирует; еще более предпочтительно вводить больным язвенным колитом, у которых стул происходит с частотой 6 раз в сутки или меньше, а данное заболевание наблюдается на протяжении менее чем пяти лет и рецидивирует.

Суточная доза

Соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента вводят больному, подлежащему лечению по изобретению, в количестве предпочтительно 600 мг/сут или больше, более предпочтительно 1500 мг/сут или больше, еще более предпочтительно 2500 мг/сут или больше. Верхний предел суточной дозы конкретно не ограничен, но предпочтительно составляет 9000 мг/сут или меньше, более предпочтительно 6000 мг/сут и еще более предпочтительно 3000 мг/сут. В этих рамках вводимое больному количество особенно предпочтительно составляет от 2500 мг/сут до 3000 мг/сут, наиболее предпочтительная суточная доза составляет 2880 мг/сут.

Частота введения

Сколько раз на протяжении суток следует вводить больному фармацевтическую композицию по изобретению, конкретно не ограничено. Например, соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить больному, подлежащему лечению по изобретению, от 1 до 5 раз в сутки. В этих рамках соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль предпочтительно вводить больному, подлежащему лечению по изобретению, от 1 до 4 раз в сутки, более предпочтительно – от 1 до 3 раз в сутки, еще более предпочтительно 3 раза в сутки.

Когда введение указанного препарата осуществляется несколько раз в сутки, разовая доза составляет предпочтительно частное от деления суточной дозы на число введений за сутки.

Из этих соображений соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят больному, подлежащему лечению по изобретению, предпочтительно 3 раза в сутки по 200 мг или больше за один раз, более предпочтительно 3 раза в сутки по 200-3000 мг за один раз, еще более предпочтительно 3 раза в сутки по 500-2000 мг за один раз, еще более предпочтительно 3 раза в сутки по 800-1100 мг за один раз, особенно предпочтительно 3 раза в сутки по 900-1000 мг за один раз и наиболее предпочтительно 3 раза в сутки по 960 мг за один раз.

Продолжительность курса лечения

Продолжительность периода времени, в течение которого больному язвенным

колитом, подлежащему лечению по изобретению, вводят соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль, конкретно не ограничено. Например, указанный препарат можно вводить указанному больному вплоть до облегчения симптомов язвенного колита. В этой связи соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль вводят больному на протяжении предпочтительно по меньшей мере 4 недель, более предпочтительно на протяжении по меньшей мере 8 недель и еще более предпочтительно на протяжении по меньшей мере 1 года. Также соединение (1) или его фармацевтически приемлемую соль предпочтительно вводить указанным больным на протяжении периода продолжительностью от 4 недель до 8 месяцев, более предпочтительно – от 8 недель до 6 месяцев.

Лекарственная форма

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть представлена препаратом для перорального или же парентерального применения; в последнем случае это может быть препарат для внутривенных инъекций, для клизм, суппозиториев и т.п.). Однако предпочтительны препараты для перорального применения. Примеры препаратов для перорального применения включают таблетки, порошки, пилюли, гранулы, капсулы, растворы, таблетки с сахарной оболочкой, депо-препараты, сиропы и т.п. Такие препараты могут быть изготовлены обычными в данной области техники методами с использованием обычных в фармацевтике вспомогательных компонентов.

Например, таблетки получают путем смешивания активного ингредиента по изобретению, которым служит соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль, с известными вспомогательными веществами, например, неактивным разбавителем (лактозой, карбонатом кальция или фосфатом кальция), связующим агентом (арабийской камедью, кукурузным крахмалом или желатином), объемообразующим агентом (альгиновой кислотой, кукурузным крахмалом или прежелатинизированным крахмалом), подсластителем (сахарозой, лактозой или сахарином), ароматизирующим агентом (перечной мятой, маслом *Gaultheria adenostrix* или вишневым); агентом, улучшающим скольжение и смачивающим (стеаратом магния, тальком или карбоксиметилцеллюлозой), эксципиентами для мягких желатиновых капсул и суппозиториев (жирами, воском, полужидкими и жидкими многоатомными спиртами, природными маслами или гидрогенизированными маслами) или с эксципиентами для растворов (водой, этиловым спиртом, глицерином, многоатомными спиртами, сахарозой, инвертированным сахаром, глюкозой или растительными маслами).

Также фармацевтическая композиция по изобретению может быть представлена твердой дисперсией, в которой соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль

в аморфном состоянии диспергированы в матриксе из водорастворимого полимерного соединения.

Используемое для этой цели водорастворимое полимерное соединение конкретно не ограничено, коль скоро оно растворимо в воде и способно образовывать раствор или дисперсию соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли. В качестве такого водорастворимого полимера используют различные синтетические и природные полимеры. Эти водорастворимые полимеры предпочтительно включают целлюлозу и ее производные, например метилцеллюлозу, гипромеллозу (называемую также гидроксипропилметилцеллюлозой), гидроксипропилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозу и ацетат-фталат целлюлозы; синтетические полимеры (например полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поливинилацеталь, диэтиламиноацетат, аминоалкилметакрилата сополимер E, аминоалкилметакрилата сополимер RS, метакриловой кислоты сополимер L, метакриловой кислоты сополимер LD, метакриловой кислоты сополимер S и карбоксивиниловый полимер); природные полимеры и сахараиды (например, аравийскую камедь, альгинат натрия, пропиленгликольальгинат, агар, желатин, трагакантовую камедь, ксантановую камедь) и т.п.

Из указанных выше субстанций предпочтительны метилцеллюлоза, гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт и поливинилпирролидон; более предпочтительны метилцеллюлоза и гипромеллоза.

Эти водорастворимые полимерные соединения можно использовать по отдельности или же их комбинации.

Соотношение между соединением, описываемым формулой (E1), или его фармацевтически приемлемой солью и водорастворимым полимерным соединением берется таким, что на одну часть первого компонента приходится, например, 0,1-10 частей (масса/масса), 0,5-5 частей (масса/масса) или 1-3 частей (масса/масса) второго.

Можно получить дисперсию соединения (1) или его фармацевтически приемлемой соли в матриксе из водорастворимого полимерного соединения, например путем растворения, расплавления, перемешивания с расплавлением при нагревании и под давлением или путем смешивания и разбрызгивания.

Кроме того, фармацевтическая композиция по изобретению может содержать кросповидон в дополнение к соединению (1) или его фармацевтически приемлемой соли, диспергированным в матриксе из водорастворимого полимерного соединения.

Кросповидоном называют 1-этенил-2-пирролидиноновый гомополимер, который представляет собой полимер 1-винил-2-пирролидона с поперечными связями. Это вещество имеет вид белого или светло-желтого порошка и практически нерастворимо в воде. При использовании кросповидона в качестве дезинтегрирующего агента его количество предпочтительно составляет 0,1-20% (масса/масса), более предпочтительно 1-15% (масса/масса), относительно общей массы фармацевтической композиции.

В фармацевтической композиции по изобретению кросповидон можно также использовать в сочетании с одним или двумя, или более дезинтегрирующими агентами, выбираемыми из гидроксипропилцеллюлозы, низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, натриевой соли кроскармеллозы, прежелатинизированного крахмала (например, частично прежелатинизированного крахмала), метилцеллюлозы, альгината натрия, натриевой соли карбоксиметилкрахмала, кальциевой соли кармеллозы, натриевой соли кармеллозы, кристаллической целлюлозы и комбинации кристаллической целлюлозы с натриевой солью кармеллозы. Из указанных субстанций натриевую соль кроскармеллозы предпочтительно использовать в комбинации с другими. В этом случае натриевая соль кроскармеллозы берется в количестве предпочтительно 10-1000 частей (масса/масса), более предпочтительно 50-600 частей (масса/масса) на 100 частей (масса/масса) кросповидона в пределах приемлемого диапазона общей массы фармацевтической композиции.

При необходимости фармацевтическая композиция по изобретению может содержать те или иные добавочные ингредиенты, например, такие эксципиенты, как сахараиды (например, лактозу, сахарозу, глюкозу, восстановленную мальтозу, маннит, сорбит, ксилит и трегалозу), крахмал и его производные (например, прежелатинизированный крахмал, частично прежелатинизированный крахмал, декстрин, пуллулан, кукурузный крахмал, картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (например, кристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, кристаллическую целлюлозу с натриевой солью кармеллозы и гидроксипропилцеллюлозу), алюмометасиликат магния, диоксид кремния, облегченную безводную кремниевую кислоту (диоксид кремния), аминокислоты и др.), окрашивающие агенты, корригирующие агенты (например, сахарозу, аспартам, маннит, декстран, сахарин, ментол, лимонную кислоту, виннокаменную кислоту, яблочную кислоту, аскорбиновую кислоту, препараты из листьев гортензии крупнолистной или фенхеля, этиловый спирт, фруктозу, ксилит, глицирризиновую кислоту, очищенную сахарозу, L-глутаминовую кислоту и циклодекстрин), агенты, улучшающие скольжение (например, стеарат магния, тальк, облегченную безводную кремниевую кислоту, стеарат кальция,

оксид магния, лаурилсульфат магния и алюмометасиликат магния) и поверхностно-активные вещества (например, лаурилсульфат натрия, полисорбат-80, эфиры сахарозы и жирных кислот, полиоксил-40-стеарат, полиоксиэтилен-60 гидрогенизированного касторового масла, сорбитанмоностеарат и сорбитанмонопальмитат). Также в фармацевтическую композицию по изобретению можно включать пенообразующие агенты (например, однозамещенный карбонат натрия и карбонат аммония) и подобные агенты.

Что касается эксципиентов, то в фармацевтическую композицию по изобретению предпочтительно входит по меньшей мере один, выбираемый из маннита, прежелатинизированного крахмала (например, частично прежелатинизированного крахмала) и кристаллической целлюлозы.

Кроме того, таблетки с оболочкой, содержащие фармацевтическую композицию по изобретению, могут быть изготовлены таким образом, что сначала получают таблетки, а затем на их поверхность наносят агент, образующий оболочку.

При этом годится любой образующий оболочку агент, обычно используемый в фармацевтической промышленности. Примеры таких агентов включают производные акриловой кислоты (например, сополимер L метакриловой кислоты, сополимер S метакриловой кислоты, сополимер LD метакриловой кислоты и аминоксилметакрилата сополимер E), производные целлюлозы (например, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозу, ацетат-фталат целлюлозы, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, метилцеллюлозу, метилгидроксиэтилцеллюлозу, продукт опадрай (Opadry), кармеллозу кальция и кармеллозу натрия), производные винила (например, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и поливинилацетальдиэтиламиноацетат), крахмал (декстрин и пуллулан, а также природные полимеры и сахараиды (например, шеллак, желатин, агар и аравийскую камедь)). В фармацевтической композиции по изобретению можно использовать одну или две, или более из этих субстанций, образующих оболочку таблетки.

В их числе предпочтительны водорастворимые полимеры, а именно: аминоксилметакрилата сополимер E, гипромеллоза, метилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза, продукт опадрай (Opadry), кармеллоза кальция, кармеллоза натрия, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, декстрин, пуллулан, желатин, агар и аравийская камедь.

При создании оболочки таблетки для того, чтобы способствовать образованию

пленки из соответствующего субстрата и чтобы обеспечить дополнительные свойства, можно использовать комбинации пластифицирующего агента (например, полиэтиленгликоля, эфиров сахарозы и жирных кислот, эфиров глицерина и жирных кислот, пропиленгликоля, триэтилцитрата, касторового масла или триацетина) или светозащитного агента (например, оксида титана или оксида железа).

Количество агента, образующего оболочку таблеток, содержащих композицию по изобретению, можно варьировать; например, его берут таким, чтобы доля твердых компонентов оболочки составляла от 0,1% до 20% (масса/масса); от 0,5% до 10% (масса/масса) или от 1% до 7% (масса/масса).

Сопутствующие агенты

Фармацевтическую композицию по изобретению можно также использовать в сочетании с другими лекарственными средствами, обладающими терапевтическим и/или профилактическим действием в отношении язвенного колита.

Эти другие лекарственные средства, обладающие терапевтическим и/или профилактическим действием в отношении язвенного колита, включают агенты, используемые в элементных диетах или иных системах питания (например, продукт элентал, зарегистрированный под торговым названием Elental, производства Ajinomoto Co., Inc.), препараты 5-аминосалициловой кислоты (например, месалазин и салазосульфопиридин (сульфасалазин), кортикостероидные препараты (например, преднизолон, бетаметазон и будесонид) и антибиотики (например, метронидазол).

Также в сочетании с фармацевтической композицией по изобретению можно использовать лекарственные средства, подавляющие иммунную систему (например, азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин и такролимус).

Кроме того, используются агенты, противодействующие цитокинам, включая антитела против альфа-фактора некроза опухолей (TNF α) (например, инфликсимаб, адалимумаб, ПЭГилированный цертолизумаб и голимумаб), антитела против рецептора интерлейкина-6 (IL-6) (например, тоцилизумаб), антитела против интерлейкинов 12 и 23 (IL-12/23) (например, устекинумаб и бриакинумаб), антител против рецептора интерлейкина-17 (IL-17) (например, AMG827 и AIN457), низкомолекулярные агенты - ингибиторы образования интерлейкинов 12 и 23 (IL-12/23) (например, STA-5326), ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа (PDE-4) (например, тетомиласт), ингибиторы хемокинов (например, версирнон и CCX507), ингибиторы янус-киназ (например, тофацитиниб и GLPG0634), агонисты рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P) (например, KRP203 и RPC1063).

Или же в сочетании с лечением фармацевтической композицией по изобретению

могут применяться другие терапевтические методы, которые, не ограничивая медикаментозную терапию, дают лечебный и/или профилактический эффект против язвенного колита. Примеры таких методов включают аферез, например гранулоцитаферез (GCAP) и лейкоцитаферез (LCAP).

Из сказанного выше следует, что фармацевтическую композицию по изобретению можно использовать в сочетании с другими лекарственными препаратами, обладающими лечебным и/или профилактическим действием в отношении язвенного колита. Кроме того, фармацевтическую композицию по изобретению моно использовать в сочетании с другими терапевтическими методами, применяемыми для лечения язвенного колита.

Когда фармацевтическую композицию по изобретению используют в сочетании с другим лекарственным препаратом, то их можно вводить больному одновременно, последовательно или по отдельности с определенными промежутками времени.

Лекарственная форма препарата, используемого в сочетании с фармацевтической композицией по изобретению, ничем особенно не ограничена и включает формы для перорального применения, для введения путем инъекций, препараты для введения с помощью клизмы, суппозитории и проч. Однако, если у больного имеются повреждения в области анального отверстия, то с фармацевтической композицией по изобретению предпочтительно сочетать препараты, вводимые с помощью клизмы, и суппозитории.

Примеры

Далее в настоящем документе изобретение описывается конкретно с помощью примеров. Однако изобретение не ограничивается содержанием описанного ниже.

Испытуемые

Испытуемыми в экспериментах по изобретению были больные язвенным колитом в активной стадии, отвечавшие следующим критериям.

(1) Умеренно выраженная активная форма язвенного колита; в день определения пригодности индивида для исследования по изобретению он имеет индекс Мейо 6 баллов или больше, но не более 10 баллов.

(2) В день определения пригодности индивида для исследования по изобретению он имеет субпоказатель по шкале Мейо «изменения слизистой толстой кишки» 2 балла или больше и субпоказатель «наличие крови в каловых массах» 1 балл или больше.

(3) Данный больной получал лечение пероральными препаратами 5-аминосалициловой кислоты (включая салазосульфопиридин) или пероральными кортикостероидными препаратами, но его эффект был недостаточным или же этот больной не переносит такую медикаментозную терапию.

(4) На момент определения пригодности индивида для исследования по

изобретению прошло 6 месяцев или более после возникновения у него симптомов язвенного колита.

(5) На момент выражения согласия на участие в исследовании по изобретению возраст индивида составлял не менее 20 лет, но не более 65 лет.

(6) Больной получал лечение амбулаторно.

(7) Больной был способен дать письменное согласие на участие в исследовании по изобретению.

Лекарственный препарат в примере 1 или в сравнительном примере 1

Таблетки, содержащие по 120 мг соединения, описываемого формулой (1), покрыли пленкой. Таким образом были получены таблетки с оболочкой (препарат в примере 1). Такой же пленкой были покрыты таблетки, не содержавшие соединения по формуле (1). Таким образом были получены таблетки с оболочкой (препарат «плацебо» в сравнительном примере 1), которые по внешнему виду (форма, цвет и т.д.) было очень трудно отличить от препарата для примера 1.

Введение препарата испытуемым

Таблетки для примера 1 или для сравнительного примера 1 давали больным для перорального приема 3 раза в сутки после еды. Каждый раз испытуемый принимал по 8 таблеток, то есть количество соединения (1), вводимое индивиду примера 1 за один раз, составляло 960 мг. Больные получали таблетки на протяжении 8 недель. Последний раз препараты давали больным после завтрака накануне дня обследования на 8-ю неделю.

Испытуемых (102 человека: 51 больной получал препарат по изобретению (пример 1) и 51 – плацебо (сравнительный пример 1) обследовали, как описано ниже. Отметим, что с того дня, когда испытуемые начали принимать указанные выше таблетки, им не разрешалось вплоть до окончательного обследования и осмотра использовать следующие лекарственные средства и лечебные методы:

- препараты 5-аминосалициловой кислоты (для введения с помощью клизмы);
- препараты салазосульфопиридина (суппозитории);
- кортикостероидные препараты (для введения путем внутривенных и интраартериальных инъекций, с помощью клизмы, посредством суппозитория, а также любые средства для лечения геморроя);
- аферез;
- иммуномодулирующие агенты (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин, такролимус, метотрексат и др.)

Однако не запрещалось использование следующих экзогенных агентов и воздействий:

- препараты антител против альфа-фактора некроза опухолей (TNF α);
- антибиотики и противомикробные агенты для лечения язвенного колита;
- переливание крови и кровепродуктов;
- препараты против поноса;
- агенты для лечения синдрома раздраженного кишечника с выраженным поносом;
- хирургическое лечение язвенного колита;
- агенты для промывания всего кишечника (за исключением их использования при подготовительной процедуре перед эндоскопическим исследованием толстой кишки в данном клиническом исследовании);
- слабительные средства (за исключением их использования при предварительной подготовке к эндоскопическому исследованию толстой кишки в данном клиническом исследовании);
- клизмы (за исключением их использования при предварительной подготовке к эндоскопическому исследованию толстой кишки в данном клиническом исследовании);
- применение других исследуемых лекарственных препаратов или участие в других клинических исследованиях.

В тех случаях, когда указанные выше не разрешенные к применению медикаментозные и иные средства лечения тем не менее использовались, потому что из-за ухудшения состояния больного приходилось изменять лечебные мероприятия, такие пациенты исключались из данного клинического исследования. В этих случаях при исключении проводились необходимые обследование и осмотр. Не указанные выше как запрещаемые лекарственные и иные средства лечения разрешалось использовать в сочетании с лечением по изобретению. Однако если больной принимал какой-либо препарат из приведенного ниже списка без перерывов до дня определения пригодности для участия в данном исследовании, то способ/режим введения и дозировка этого препарата не изменялись, начиная с того дня и вплоть до окончательного осмотра и обследования (в тех случаях, когда пациент исключался из исследования, осмотр и обследование проводились при исключении).

(1) препараты 5-аминосалициловой кислоты для перорального применения (включая препараты салазосульфapiидина);

(2) кортикостероидные препараты для перорального применения (*);

(3) препараты против метеоризма

(*) Во вторую неделю от начала данного исследования и после разрешалось постепенное снижение дозы на 5 мг или менее каждые 2 недели.

Отметим, что изменение в режиме/способе введения и дозировке сопутствующих

лекарств не разрешалось тогда, когда эти изменения предположительно влияли на эффективность оценки препарата по изобретению. Тем не менее в случае кортикостероидных препаратов считалось, что их прием с теми же способом/режимом введения и дозировкой, которые использовались на момент определения пригодности больного для данного исследования, в течение двух недель без перерывов до определения пригодности индивида для исследования и на протяжении последующих 8 недель периода введения испытываемых в данном исследовании препаратов создавал этическую проблему для тех больных, у которых наблюдалось улучшение состояния. По этой причине допускалось снижение дозы при условии, что уменьшается и влияние на эффективность оценки препарата по изобретению – по возможности в соответствии с рекомендациями по лечению язвенного колита, переработанными в 2010 г.

Индекс Мейо

Сотрудники, проводившие это исследование, или их помощники оценивали субпоказатели по шкале Мейо («частота стула», «наличие крови в каловых массах», «изменения слизистой толстой кишки» и «общая врачебная оценка») согласно пунктам (1)-(4), приведенным ниже. Индекс Мейо складывался из этих четырех субпоказателей («частота стула», «наличие крови в каловых массах», «изменения слизистой толстой кишки» и «общая врачебная оценка»). Определяли также частичный индекс Мейо – сумму трех субпоказателей (указанные выше за исключением «изменений слизистой толстой кишки»). Отметим, что в качестве значений индекса Мейо и частичного индекса Мейо в неделю, обозначенную «0», брали значения, полученные при определении пригодности индивида для участия в исследовании.

Субпоказатели по шкале Мейо

(1) Частота стула

[Время определения: Недели 0, 2, 4 и 8 (или момент прекращения участия индивида в исследовании)]

· Определение частоты стула

Сотрудники, проводившие это исследование, или их помощники определяли частоту стула, имевшего место на протяжении трех суток перед каждым из дней, в которые проводилась оценка данного субпоказателя, на основании записей в дневниках испытуемых, где они описывали свои симптомы в ходе исследования. Отметим, что в тех случаях, когда проводилось эндоскопическое исследование толстой кишки, частоту стула определяли за три дня, ближайших ко дню осмотра, исключая тот день, когда делали эндоскопическое исследование толстой кишки, и, если перед этой процедурой проводилась предварительная подготовка больного, то и день проведения этой

предварительной подготовки.

· Оценка частоты стула (в баллах)

Сотрудники, проводившие это исследование, или их помощники определяли частоту стула (сколько раз за сутки), имевшего место до первичного проявления заболевания – это значение считалось нормальной (для данного пациента) частотой. Среднее значение (округленное до ближайшего целого числа) частоты стула за трое суток, отведенных для ее оценки, сравнивали с этой нормальной частотой и приписывали значение в баллах по приведенным ниже критериям.

Таблица 1

Баллы	Частота стула (в сутки)
0	Нормальная
1	В 1-2 раза выше нормальной
2	В 3-4 раза выше нормальной
3	В 5 раз или больше выше нормальной

(2) Наличие крови в каловых массах

[Время определения: Недели 0, 2, 4 и 8 (или момент прекращения участия индивида в исследовании)]

· Определение наличия крови в каловых массах

Сотрудники, проводившие это исследование, или их помощники определяли наличие крови при стуле, имевшем место в течение трех суток перед каждым из дней, в которые проводилась оценка данного субпоказателя, на основании записей в дневниках испытуемых, где они описывали свои симптомы в ходе исследования. Отметим, что в тех случаях, когда проводилось эндоскопическое исследование толстой кишки, наличие крови в каловых массах определяли за трое суток, ближайших ко дню, в который проводилась оценка данного субпоказателя, исключая тот день, когда делали эндоскопическое исследование толстой кишки, и, если перед этой процедурой проводилась предварительная подготовка больного, то и день проведения этой предварительной подготовки.

· Оценка наличия крови в каловых массах (в баллах)

В расчет брали тот день из трех суток, отведенных для оценки этого субпоказателя, когда наличие крови в стуле было наиболее выраженным; при этом значение в баллах приписывали по следующим критериям.

Таблица 2

Баллы	Наличие крови в каловых массах
0	Крови нет
1	Кровь присутствует в виде пятен или полосок самое большее в половине случаев стула
2	Явные включения крови наблюдаются в большинстве случаев стула

3	Каловые массы в основном кровавые
---	-----------------------------------

(3) Изменения слизистой толстой кишки (эндоскопическое исследование толстой кишки)

[Время определения: Недели 0 и 8 (или момент прекращения участия индивида в исследовании)]

· Проведение эндоскопического исследования толстой кишки

Сотрудники, проводившие это исследование, или их помощники осуществляли эндоскопическое исследование толстой кишки и оценивали состояние слизистой толстой кишки.

(a) Неделя 0

За оценку в неделю 0 брали ту оценку, которая была сделана при определении пригодности индивида для исследования

(b) Неделя 8

Эндоскопическое исследование проводили в период, начиная за 7 дней до 8-й недели (или до момента прекращения участия индивида в исследовании) и кончая моментом опроса пациента на 8-ю неделю (или в момент прекращения участия индивида в исследовании). Отметим, что эндоскопическое исследование толстой кишки на 8-ю неделю (или в момент прекращения участия индивида в исследовании) проводилось тем же врачом, что и в неделю 0 (если позволяли обстоятельства).

· Оценка изменений слизистой толстой кишки

При проведении эндоскопического исследования толстой кишки сотрудники, осуществлявшие его, или их помощники выявляли место наиболее активно выраженных изменений слизистой, обусловленных язвенным колитом, и присваивали изменениям в этом месте баллы по следующим критериям.

В неделю 0 определяли место наиболее выраженных изменений слизистой толстой кишки. Результат их оценки в этом месте принимали за субпоказатель «изменения слизистой толстой кишки» при расчете индекса Мейо. На 8-ю неделю (или в момент прекращения участия индивида в исследовании) оценивали состояние слизистой в том же месте толстой кишки, что и в неделю 0; результат этой оценки принимали за субпоказатель «изменения слизистой толстой кишки» при расчете индекса Мейо.

Таблица 3

Баллы	Изменения слизистой толстой кишки (до сигмовидной)
0	Нормальное состояние или неактивная стадия заболевания
1	Слабые изменения (гиперемия, ослабление сосудистого рисунка, рыхлость)
2	Умеренные (выраженные отек и гиперемия, утрата сосудистого рисунка, рыхлость, эрозия)

3	Тяжелое состояние (спонтанная кровоточивость, изъязвления)
---	--

(4) Общая врачебная оценка

[Время определения: Недели 0, 2, 4 и 8 (или момент прекращения участия индивида в исследовании)]

· Проведение опроса пациента

Сотрудники, проводившие это исследование, или их помощники опрашивали больных об испытываемом ими дискомфорте в области живота, общем состоянии, субъективных ощущениях и др., а также отмечались изменения, обнаруженные медицинскими работниками; состояние индивида оценивалось в каждый из дней, когда проводились те или иные специфические оценки.

· Количественное выражение общей врачебной оценки

Сотрудники, проводившие это исследование, или их помощники присваивали общей врачебной оценке значение в баллах согласно приведенным ниже критериям с учетом критериев для трех других оценок (частоты стула, наличия крови в каловых массах и изменений слизистой толстой кишки), а также испытываемого индивидом дискомфорта в области живота, общего его состояния, изменений, обнаруженных медицинскими работниками, субъективных ощущений и проч. Отметим, что в те дни, когда проводились те или иные оценки без эндоскопического исследования, в количественное выражение общей врачебной оценки не включалась оценка изменений слизистой толстой кишки.

Таблица 4

Баллы	Общая врачебная оценка
0	Норма
1	Слабо выраженная патология
2	Умеренно выраженная патология
3	Тяжелая патология

Результаты исследования

Вначале определяли частоту ответа.

Частота ответа

Доля испытуемых, удовлетворяющих следующим условиям (а) и (б) (частота ответа):

(а) Индекс Мейо снижался на 30% или более либо на 3 балла или более по сравнению с неделей 0; и

(б) субпоказатель «наличие крови в каловых массах» снижался на 1 балл или более по сравнению с неделей 0 либо составлял 1 балл или менее.

Рассматривая частоту ответа (долю случаев положительной клинической реакции на испытываемое воздействие) на 8-ю неделю, сравнивали пример 1 со сравнительным примером 1, используя регрессионную логистическую модель со следующими

корректирующими факторами в качестве ковариат для статистической проверки превосходства.

Корректирующие факторы:

1) индивиды, у которых препараты 5-аминосалициловой кислоты (включая салазосульфопиридин) или кортикостероидные препараты имеют недостаточный эффект либо которые не переносят препараты 5-аминосалициловой кислоты (включая салазосульфопиридин) или кортикостероидные препараты;

2) индекс Мейо (6 баллов или более, но не выше 7 баллов, 8 баллов или более, но не выше 10 баллов) в день определения пригодности индивида для данного исследования.

(1) Основной анализ

Для основного анализа была взята модель основного эффекта, в которой частота ответа на 8-ю неделю использовалась в качестве первичной конечной точки. В результате анализа регрессионной логистической модели с использованием частоты ответа на 8-ю неделю в качестве целевой переменной, а также типа группы (больные, получавшие испытываемый препарат, либо больные, получавшие плацебо) и корректирующие факторы (индивиды, у которых препараты 5-аминосалициловой кислоты, включая салазосульфопиридин или кортикостероидные препараты имеют недостаточный эффект либо которые не переносят препараты 5-аминосалициловой кислоты, включая салазосульфопиридин, или кортикостероидные препараты, и значения индекса Мейо в день определения пригодности индивида для данного исследования) в качестве объясняющих (независимых) переменных были получено, что величина p (тест Вальда по χ^2) для данной группы пациентов значительная ($p = 0,0002$). Отношение шансов для примера 1 против сравнительного примера 1 (группа пациентов, получавших плацебо) составило 5,35; двусторонний доверительный интервал (95%) составил 2,23-12,82. Отметим, что в модели эффекта взаимодействия собственно эффект взаимодействия был незначительным.

(2) Субанализ

(i) Определение разницы между группами пациентов без использования модели с первичной конечной точкой

В таблице 5 представлены значения частоты ответа и определение разницы в частоте ответа, а на фиг. 1 это изображено графически.

Частота ответа составила 25,5% (13/51 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 эта величина оказалась 62,7% (32/51 случаев). Разница между этими двумя группами получилась 37,3%, а двусторонний 95%-ный доверительный интервал составил 18,1%-52,8%.

Таблица 5

Группа пациентов	Общее число случаев	Число случаев с положительным клиническим эффектом	Частота ответа (%)	95%-ный доверительный интервал	Сравнение примера 1 и сравнительного примера 1	
					Разница в частоте ответа	95%-ный доверительный интервал разницы
Сравнительный пример 1	51	13	25,5	15,5 - 38,9	-	-
Пример 1	51	32	62,7	49,0 - 74,7	37,3	18,1 - 52,8

(ii) Субгрупповой анализ

Что касается корректирующего фактора 1) (индивиды, у которых препараты 5-аминосалициловой кислоты, включая салазосульфамиридин, или кортикостероидные препараты имеют недостаточный эффект либо которые не переносят препараты 5-аминосалициловой кислоты, включая салазосульфамиридин, или кортикостероидные препараты), то частота ответа у индивидов, у которых препараты 5-аминосалициловой кислоты, включая салазосульфамиридин, имеют недостаточный эффект, составила 23,9% (11/46 случаев) в группе пациентов, получавших плацебо (сравнительный пример 1), тогда как в группе пациентов, получавших испытываемый препарат (пример 1) – 60,9% (28/46 случаев). Частота ответа у индивидов, которые не переносят препараты 5-аминосалициловой кислоты, включая салазосульфамиридин, составила 100,0% (1/1 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), и также 100,0% (2/2 случаев) в примере 1. Частота ответа у индивидов, у которых кортикостероидные препараты имеют недостаточный эффект, составила 0,0% (0/1 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 100,0% (2/2 случаев). Частота ответа у больных, которые не переносят кортикостероидные препараты, составила 33,3% (1/3 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 0,0% (0/1 случаев).

Сходным образом корректирующий фактор 2) (индекс Мейо 6 баллов или более, но не выше 7 баллов, 8 баллов или более, но не выше 10 баллов в день определения пригодности индивида для данного исследования) частота ответа у пациентов, у которых индекс Мейо составлял 6 баллов или более, но не выше 7 баллов, получилась 31,8% (7/22 случаям) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 75,0% (15/20 случаев). Частота ответа у пациентов, у которых индекс Мейо составлял 8 баллов или более, но не выше 10 баллов, получилась 20,7% (6/29 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 54,8% (17/31 случаев).

Что касается роли пола индивида, то частота ответа у мужчин составила 23,1%

(6/26 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 61,3% (19/31 случаев), Частота ответа у женщин составила 28,0% (7/25 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 65,0% (13/20 случаев),

Что касается продолжительности заболевания, то частота ответа у пациентов, болевших язвенным колитом менее 1 года, составила 25,0% (1/4 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 100,0% (6/6 случаев). Частота ответа у пациентов, болевших язвенным колитом не менее 1 года, но не более 5 лет, составила 20,0% (3/15 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 61,9% (13/21 случаев), Частота ответа у пациентов, болевших язвенным колитом 5 лет или дольше, составила 28,1% (9/32 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 54,2% (13/24 случаев).

Что касается локализации первичного поражения толстой кишки, то у пациентов с язвенным панколитом (поражена вся толстая кишки) частота ответа составила 20,0% (4/20 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 59,1% (13/22 случаев). У больных с левосторонним поражением частота ответа составила 29,0% (9/31 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 65,5% (19/29 случаев),

В результате описанного выше субгруппового анализа, рассматривающего такие факторы, как пол индивида, продолжительность заболевания и локализация первичного поражения толстой кишки, можно заключить, что частота ответа в группе пациентов, получавших испытываемый препарат (пример 1), была выше, чем в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо).

Что касается роли такого фактора, как первичность заболевания (то есть возникли симптомы впервые или же заболевание рецидивирует), то частота ответа у пациентов с первичным язвенным колитом составила 0% (0/3 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 60,0% (3/5 случаев), Частота ответа у пациентов с рецидивами язвенного колита составила 27,1% (13/48 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 63,0% (29/46 случаев).

Среди пациентов с рецидивирующим язвенным колитом частота ответа у тех, кто был болен менее 5 лет, составила 25,0% (4/16 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 72,7% (16/22 случаев).

Рассматривалась также роль продолжительности промежутка времени,

прошедшего от момента начала терапии, которая должна вызывать ремиссию, а именно перорального приема препаратов 5-аминосалициловой кислоты или кортикостероидных препаратов, в период активной стадии заболевания. У тех пациентов, у которых этот промежуток времени был менее 1 месяца, частота ответа составила 41,7% (5/12 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 61,5% (8/13 случаев). У тех пациентов, у которых этот промежуток времени был не менее 1 месяца, но не более 3 месяцев, частота ответа составила 16,7% (3/18 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 76,5% (13/17 случаев). У тех пациентов, у которых этот промежуток времени был 3 месяца или более, но не больше 6 месяцев, частота ответа составила 27,3% (3/11 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 60,0% (6/10 случаев). У тех пациентов, у которых этот промежуток времени был 6 месяцев или более, частота ответа составила 20,0% (2/10 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 45,5% (5/11 случаев).

Рассматривалась также роль характера лечения в период активной стадии заболевания. У пациентов, которые в период активной стадии заболевания не получали терапевтический агент, вводимый с помощью клизмы или посредством суппозиторий (препарат 5-аминосалициловой кислоты или кортикостероидный препарат), частота ответа составила 31,6% (12/38 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 61,8% (21/34 случаев). У пациентов, которые в период активной стадии заболевания получали терапевтический агент, вводимый с помощью клизмы или посредством суппозиторий (препарат 5-аминосалициловой кислоты или кортикостероидный препарат), но эта терапия была прекращена из-за недостаточной ее эффективности, частота ответа составила 7,7% (1/13 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 64,7% (11/17 случаев).

Рассматривалась также роль массы тела индивида. У пациентов с массой тела менее 50 кг частота ответа составила 44,4% (4/9 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 55,6% (5/9 случаев). У пациентов с массой тела не менее 50 кг, но не более 60 кг частота ответа составила 16,7% (3/18 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 69,2% (9/13 случаев). У пациентов с массой тела не менее 60 кг, но не более 70 кг частота ответа составила 18,2% (2/11 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в

примере 1 она была 55,6% (10/18 случаев). У пациентов с массой тела 70 кг или более частота ответа составила 30,8% (4/13 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 72,7% (8/11 случаев).

У пациентов с массой тела не менее 50 кг и продолжительностью заболевания менее 5 лет частота ответа составила 13,3% (2/15 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 72,7% (16/22 случаев). Частота ремиссии среди этих больных получилась 0% (0/15 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 31,8% (7/22 случаев). Частота случаев восстановления слизистой толстой кишки у этих больных составила 26,7% (4/15 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 72,7% (16/22 случаев).

Рассматривалась роль локализации наиболее выраженного воспаления слизистой толстой кишки (по данным эндоскопического исследования) до начала введения препарата по изобретению. У пациентов, у которых воспаление слизистой толстой кишки было наиболее выражено в области Ra или Rb, составила 23,3% (7/30 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 53,6% (15/28 случаев). У пациентов, у которых воспаление слизистой толстой кишки было наиболее выражено в области S или Rs, составила 28,6% (6/21 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 73,9% (17/23 случаев).

У пациентов, у которых до начала введения препарата по изобретению воспаление слизистой толстой кишки было наиболее выражено в области S или Rs, а продолжительность заболевания была менее 5 лет, частота ответа составила 20,0% (2/10 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 90,0% (9/10 случаев).

Рассматривалась роль частоты стула (сколько раз в сутки) на протяжении 3 суток непосредственно перед началом введения препарата по изобретению. У пациентов, у которых в указанный промежуток времени частота стула была 6 раз в сутки или меньше, частота ответа составила 28,9% (11/38 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 75,7% (28/37 случаев). У пациентов, у которых в указанный промежуток времени частота стула была не менее 7 раз в сутки, частота ответа составила 15,4% (2/13 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 28,6% (4/14 случаев).

У пациентов, у которых частота стула была 6 раз в сутки или меньше на протяжении 3 суток непосредственно перед началом приема препарата по изобретению и

продолжительность заболевания не превышала 5 лет, частота ответа составляла 28,6% (4/14 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 80,0% (16/20 случаев),

У пациентов с рецидивирующим язвенным колитом, у которых частота стула была 6 раз в сутки или меньше на протяжении 3 суток непосредственно перед началом приема препарата по изобретению частота ответа составляла 30,6% (11/36 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), тогда как в примере 1 она была 78,1% (25/32 случаев).

Затем определяли следующие показатели (1)-(10).

(1) Частота ремиссии

Частота ремиссии – это доля индивидов (в процентах), у которых индекс Мейо составляет 2 балла или меньше, а субпоказатели по отдельности не превышают 1 балл каждый. В таблице 6, приведенной ниже на этой странице, представлены данные о частоте ремиссии и оценка разницы в частоте ремиссии, а на фиг. 2 эти данные изображены графически.

Таблица 6

Группа пациентов	Общее число случаев	Случаи ремиссии	Частота ремиссии (%)	95%-ный доверительный интервал	Сравнение примера 1 и сравнительного примера 1	
					Разница в частоте ремиссии	Разница в 95%-ном доверительном интервале
Сравнительный пример 1	51	2	3,9	1,1-13,2	-	-
Пример 1	51	12	23,5	14,0-36,8	19,6	6,3-33,1

Частота ремиссии составила 3,9% (2/51 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), а в примере 1 она была 23,5% (12/51 случаев).

Разница между этими двумя группами получилась 19,6%, двусторонний 95%-ный доверительный интервал составил 6,3%-33,1%.

(2) Изменения в индексе Мейо

В таблице 7 представлены показатели описательной статистики по индексу Мейо, а на фиг. 3 показано изменение индекса Мейо со временем.

Таблица 7

Группа пациентов		Сравнительный пример 1	Пример 1
Неделя 0	Число случаев	51	51
	Среднее	7,7	7,8
	Стандартное отклонение	1,2	1,2
	Максимум	10	10
	Верхний квартиль	9,0	9,0
	Медиана	8,0	8,0
	Нижний квартиль	7,0	7,0
	Минимум	6	6
	Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала	7,4	7,5
	Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала	8,1	8,1
Неделя 8	Число случаев	44	47
	Среднее	6,1	4,0
	Стандартное отклонение	2,4	2,4
	Максимум	12	9
	Верхний квартиль	8,0	5,0
	Медиана	6,0	4,0
	Нижний квартиль	4,0	2,0
	Минимум	0	0
	Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала	5,4	3,3
	Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала	6,9	4,7
Разница в среднем значении между примером 1 и сравнительным примером 1 и 95%-ный доверительный интервал			
Когда проводилась оценка	Среднее	95%-ный доверительный интервал	
8-я неделя	- 2,14	(-3,15)-(-1,13)	

В сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо) индекс Мейо составил $7,7 \pm 1,2$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение) в неделю 0 и $6,1 \pm 2,4$ на 8-ю неделю, а в примере 1 эта величина получилась $7,8 \pm 1,2$ в неделю 0 и $4,0 \pm 2,4$ на 8-ю неделю. Разница в среднем значении между этими двумя группами на 8-ю неделю составила -2,14, двусторонний 95%-ный доверительный интервал (-3,15)-(-1,13).

(3) Частота восстановления слизистой толстой кишки.

Частота восстановления слизистой толстой кишки – это доля (в процентах) индивидов, у которых субпоказатель индекса Мейо «изменения слизистой толстой кишки» составляет 1 балл или меньше.

В таблице 8 представлены данные по частоте восстановления слизистой толстой

кишки и оценка разницы в этом показателе; на фиг. 4 данные по частоте восстановления слизистой толстой кишки изображены графически.

Таблица 8

Группа пациентов	Общее число случаев	Число случаев восстановления слизистой толстой кишки	Частота восстановления слизистой толстой кишки (%)	95%-ный Доверительный интервал	Сравнение примера 1 и сравнительного примера 1	
					Разница в частоте восстановления слизистой толстой кишки	95%-ный доверительный интервал разницы
Сравнительный пример 1	51	15	29,4	18,7 - 43,0	-	-
Пример 1	51	30	58,8	45,2 - 71,2	29,4	10,1 - 45,8

Частота восстановления слизистой толстой кишки составила 29,4% (15/51 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), а в примере 1 она была 58,8% (30/51 случаев). Разница между этими двумя группами получилась

29,4%, двусторонний 95%-ный доверительный интервал 10,1%-45,8% (4)

Изменения субпоказателя индекса Мейо «изменения слизистой толстой кишки»

В таблице 9 представлена кросс-табуляция для данных по субпоказателю индекса Мейо «изменения слизистой толстой кишки», а на фиг. 5 эти данные изображены графически.

Таблица 9

Когда проводилась оценка	Группа пациентов	Число случаев	Баллы			
			0	1	2	3
Неделя 0	Сравнительный пример 1	51	-	-	42 (82,4)	9 (17,6)
	Пример 1	51	-	-	45 (88,2)	6 (11,8)
Неделя 8	Сравнительный пример 1	44	3 (6,8)	12 (27,3)	22 (50,0)	7 (15,9)
	Пример 1	47	8 (17,0)	22 (46,8)	16 (34,0)	1 (2,1)
Группа пациентов	Когда проводилась оценка		Неделя 0			
			2		3	
Сравнительный пример 1	Неделя 8	0	3		0	
		1	12		0	
		2	20		2	
		3	1		6	
Пример 1	Неделя 8	0	7		1	
		1	22		0	
		2	13		3	
		3	0		1	

(5) Частичный индекс Мейо

В таблице 10 представлены показатели описательной статистики для данных по частичному индексу Мейо, а на фиг. 6 эти данные изображены графически.

Таблица 10

Группа пациентов		Сравнительный пример 1	Пример 1
Неделя 0	Число случаев	51	51
	Среднее	5,5	5,7
	Стандартное отклонение	1,2	1,1

	Максимум	8	8
	Верхний квартиль	6,0	6,0
	Медиана	6,0	6,0
	Нижний квартиль	5,0	5,0
	Минимум	4	4
	Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала	5,2	5,4
	Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала	5,9	6,0
Неделя 2	Число случаев	51	51
	Среднее	5,0	4,4
	Стандартное отклонение	1,7	1,7
	Максимум	9	8
	Верхний квартиль	6,0	6,0
	Медиана	5,0	5,0
	Нижний квартиль	4,0	3,0
	Минимум	1	0
	Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала	4,5	4,0
	Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала	5,5	4,9
Неделя 4	Число случаев	51	51
	Среднее	4,7	3,5
	Стандартное отклонение	1,9	2,0
	Максимум	9	8
	Верхний квартиль	6,0	5,0
	Медиана	5,0	3,0
	Нижний квартиль	3,0	2,0
	Минимум	0	0
	Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала	4,2	3,0
	Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала	5,2	4,1
Неделя 8	Число случаев	51	51
	Среднее	4,7	3,1
	Стандартное отклонение	1,9	2,1
	Максимум	9	8
	Верхний квартиль	6,0	4,0
	Медиана	5,0	3,0
	Нижний квартиль	3,0	2,0
	Минимум	0	0
	Нижняя граница	4,2	2,5

	95%-ного доверительного интервала		
	Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала	5,2	3,7
Разница в среднем значении между примером 1 и сравнительным примером 1 и 95%-ный доверительный интервал			
Когда проводилась оценка	Среднее	95%-ный доверительный интервал	
Неделя 2	-0,55	(-1,22)-0,12	
Неделя 4	-1,16	(-1,92)-(-0,39)	
	-1,63	(-2,42)-(-0,84)	

В сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо) частичный индекс Мейо составил в неделю 0 $5,5 \pm 1,2$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение); на 2-ю неделю $5,0 \pm 1,7$; на 4-ю неделю $4,7 \pm 1,9$ и на 8-ю неделю $4,7 \pm 1,9$, а в примере 1 в неделю 0 он был $5,7 \pm 1,1$; на 2-ю неделю $4,4 \pm 1,7$; на 4-ю неделю $3,5 \pm 2,0$ и на 8-ю неделю $3,1 \pm 2,1$. Разница между указанными группами в среднем значении получилась на 2-ю неделю -0,55 (двусторонний 95%-ный доверительный интервал (-1,22)-(0,12)); на 4-ю неделю -1,16 (двусторонний 95%-ный доверительный интервал (-1,92)-(-0,39)) и на 8-ю неделю -1,63 (двусторонний 95%-ный доверительный интервал (-2,42)-(-0,84)).

(6) Изменения субпоказателя индекса Мейо «частота стула»

В таблице 11 представлена кросс-табуляция для данных по субпоказателю индекса Мейо «частота стула», а на фиг. 7 эти данные изображены графически (на этом рисунке С1 означает «Сравнительный пример 1», Ex1 – «Пример 1»).

Таблица 11

Когда проводилась оценка	Группа пациентов	Общее число случаев	Баллы			
			0	1	2	3
Неделя 0	Сравнительный пример 1	51	1 (2,0)	13 (25,5)	20 (39,2)	17 (33,3)
	Пример 1	51	2 (3,9)	9 (17,6)	21 (41,2)	19 (37,3)
Неделя 2	Сравнительный пример 1	51	4 (7,8)	11 (21,6)	18 (35,3)	18 (35,3)
	Пример 1	51	5 (9,8)	13 (25,5)	25 (49,0)	8 (15,7)
Неделя 4	Сравнительный пример 1	51	6 (11,8)	12 (23,5)	17 (33,3)	16 (31,4)
	Пример 1	51	6 (11,8)	24 (47,1)	13 (25,5)	8 (15,7)
Неделя 8	Сравнительный пример 1	51	4 (7,8)	14 (27,5)	15 (29,4)	18 (35,3)
	Пример 1	51	11 (21,6)	23 (45,1)	9 (17,6)	8 (15,7)
Группа пациентов		Когда проводилась оценка	Неделя 0			
			0	1	2	3
Сравнительный пример 1		Неделя 2	0	1	3	0
			1	0	6	5
			2	0	3	12
			3	0	1	3
		Неделя 4	0	1	2	2
			1	0	6	5
			2	0	4	8
			3	0	1	5

Пример 1	Неделя 8	0	1	3	0	0
		1	0	7	5	2
		2	0	2	9	4
		3	0	1	6	11
	Неделя 2	0	2	1	1	1
		1	0	6	5	2
		2	0	2	15	8
		3	0	0	0	8
	Неделя 4	0	2	1	3	0
		1	0	7	12	5
		2	0	1	6	6
		3	0	0	0	8
	Неделя 8	0	2	3	4	2
		1	0	5	11	7
		2	0	1	5	3
		3	0	0	1	7

(7) Изменения субпоказателя индекса Мейо «наличие крови в каловых массах»

В таблице 12 представлена кросс-табуляция для данных по субпоказателю индекса Мейо «наличие крови в каловых массах», а на фиг. 8 эти данные изображены графически (на этом рисунке С1 означает «Сравнительный пример 1», Ех1 – «Пример 1»).

Таблица 12

Когда проводилась оценка	Группа пациентов	Число случаев	Баллы			
			0	1	2	3
Неделя 0	Сравнительный пример 1	51	-	25 (49,0)	23 (45,1)	³ (5,9)
	Пример 1	51	-	23 (45,1)	24 (47,1)	⁴ (7,8)
Неделя 2	Сравнительный пример 1	51	4 (7,8)	25 (49,0)	19 (37,3)	³ (5,9)
	Пример 1	51	5 (9,8)	28 (54,9)	17 (33,3)	¹ (2,0)
Неделя 4	Сравнительный пример 1	51	6 (11,8)	20 (39,2)	23 (45,1)	² (3,9)
	Пример 1	51	18 (35,3)	22 (43,1)	10 (19,6)	¹ (2,0)
Неделя 8	Сравнительный пример 1	51	10 (19,6)	21 (41,2)	18 (35,3)	² (3,9)
	Пример 1	51	25 (49,0)	19 (37,3)	6 (11,8)	¹ (2,0)
Группа пациентов		Когда проводилась оценка		Неделя 0		
				1	2	3
Сравнительный пример 1	Неделя 2	0	4	0	0	
		1	17	7	1	
		2	3	15	1	
		3	1	1	1	
	Неделя 4	0	5	1	0	
		1	14	6	0	
		2	5	16	2	
		3	1	0	1	
	Неделя 8	0	6	4	0	
		1	11	10	0	
		2	7	9	2	
		3	1	0	1	
Пример 1	Неделя 2	0	2	2	1	
		1	18	8	2	
		2	3	14	0	
		3	0	0	1	

	Неделя 4	0	9	8	1
		1	12	9	1
		2	2	7	1
		3	0	0	1
	Неделя 8	0	13	9	3
		1	8	11	0
		2	2	4	0
		3	0	0	1

(8) Изменения субпоказателя индекса Мейо «общая врачебная оценка»

В таблице 13 представлена кросс-табуляция для данных по субпоказателю индекса Мейо «общая врачебная оценка», а на фиг. 9 эти данные изображены графически (на этом рисунке С1 означает «Сравнительный пример 1», Ех1 – «Пример 1»).

Таблица 13

Группа пациентов	Когда проводилась оценка		Неделя 0			
			0	1	2	3
Сравнительный пример 1	Неделя 2	0	0	0	0	0
		1	0	3	19	0
		2	0	0	28	0
		3	0	0	1	0
	Неделя 4	0	0	0	2	0
		1	0	3	22	0
		2	0	0	23	0
		3	0	0	1	0
	Неделя 8	0	0	0	3	0
		1	0	3	15	0
		2	0	0	29	0
		3	0	0	1	0
Пример 1	Неделя 2	0	0	0	3	0
		1	0	3	19	0
		2	0	0	26	0
		3	0	0	0	0
	Неделя 4	0	0	0	7	0
		1	0	3	23	0
		2	0	0	18	0
		3	0	0	0	0
	Неделя 8	0	0	1	6	0
		1	0	2	28	0
		2	0	0	14	0
		3	0	0	0	0

(9) Частота исчезновения симптома «наличие крови в каловых массах»

В таблице 14 представлена данные по частоте исчезновения симптома «наличие крови в каловых массах» и оценка разницы в этом показателе; на фиг. 10 эти данные изображены графически.

В сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо) частота исчезновения симптома «наличие крови в каловых массах» составила 19,6% (10/51 случаев), а в примере 1 она была 49,0% (25/51 случаев). Разница между двумя указанными группами составила 29,4% с двусторонним 95%-ным доверительным интервалом 11,0%-45,2%.

Таблица 14

Группа пациентов	Общее Число случаев	Случаи Исчезновения Симптома «наличие крови в стуле»	Частота исчезновения симптома «наличие крови в стуле» (%)	95%-ный доверительный интервал	Сравнение сравнительного примера 1 и примера 1	
					Разница в частоте	95%-ный доверительный интервал разницы
Сравнительный пример 1	51	10	19,6	11,0-32,5	-	-
Пример 1	51	25	49,0	35,9-62,3	29,4	11,0-45,2

(10) Изменения гистопатологической картины заболевания по шкале Райли

Когда участникам исследования проводили эндоскопическое исследование для оценки изменений слизистой толстой кишки, делали также биопсию (брали образцы ткани слизистой оболочки толстой кишки). Биопсию для гистопатологической оценки в неделю 0 делали в ходе эндоскопического исследования толстой кишки, проводившегося с целью определения пригодности индивида для участия в данном исследовании. Брали образцы ткани вокруг участков наиболее активно выраженного поражения слизистой, причем на 8-ю неделю образцы брали в тех же местах. Образцы ткани фиксировали формалином для получения гистологических препаратов.

Оценку гистопатологической картины проводил центральный экспертный комитет, давая ей количественное выражение по следующим критериям. Индекс по шкале Райли представляет собой сумму следующих показателей.

Таблица 15

Показатель	Баллы
Шаровидные клетки в собственной пластинке слизистой	0-3
Полиморфоядерные клетки в собственной пластинке слизистой	0-3
Крипт-абсцессы	0-3
Истончение слизистой	0-3
Целостность поверхностного слоя эпителия	0-3
Аномалии структуры крипт	0-3

В таблице 16 представлены показатели описательной статистики для результатов оценки по Райли; на фиг. 11 показано изменение индекса по шкале Райли со временем.

В сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо) индекс по шкале Райли составлял в неделю 0 $11,8 \pm 3,3$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение), на 8-ю неделю $10,6 \pm 4,0$, а в примере 1 он был в неделю 0 $11,8 \pm 2,8$, на 8-ю неделю $8,6 \pm 3,4$. Разница в среднем значении индекса по шкале Райли между указанными группами на 8-ю неделю получилась $-1,96$ с двусторонним 95%-ным доверительным интервалом $(-3,55)-(-0,38)$.

Таблица 16

Группа пациентов		Сравнительный пример 1	Пример 1
Неделя 0	Число случаев	47	50
	Среднее	11,8	11,8

	Стандартное отклонение	3,3	2,8
	Максимум	17	17
	Верхний квартиль	14,0	14,0
	Медиана	12,0	12,0
	Нижний квартиль	10,0	9,0
	Минимум	4	6
	Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала	10,8	11,0
	Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала	12,7	12,6
Неделя 8	Число случаев	40	46
	Среднее	10,6	8,6
	Стандартное отклонение	4,0	3,4
	Максимум	16	16
	Верхний квартиль	14,0	11,0
	Медиана	11,0	9,0
	Нижний квартиль	8,0	6,0
	Минимум	1	3
	Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала	9,3	7,6
	Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала	11,8	9,6
Разница в среднем значении между примером 1 и сравнительным примером 1 и 95%-ный доверительный интервал			
Когда проводилась оценка	Среднее	95%-ный доверительный интервал	
Неделя	- 1,96	(-3,55)-(-0,38)	

Негативные явления

На протяжении восьминедельного периода исследования серьезных негативных явлений не отмечалось. Частота возникших умеренных негативных явлений составила 17,6% (9/51 случаев) в сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо), а в примере 1 она была 3,9% (2/51 случаев). В сравнительном примере 1 (группа пациентов, получавших плацебо) частота умеренных негативных явлений оказалась выше.

Причинно-следственной связи между любым из наблюдавшихся у испытуемых негативных явлений и испытываемым препаратом не усматривается. Не отмечалось каких-либо умеренных или тяжелых негативных явлений, обусловленных изучаемым препаратом. Все прочие негативные явления характеризовались как слабо выраженные.

Обсуждение

В результате перорального приема на протяжении 8 недель 3 раза в сутки по 960 мг соединения, описываемого формулой (1), больными язвенным колитом с активной

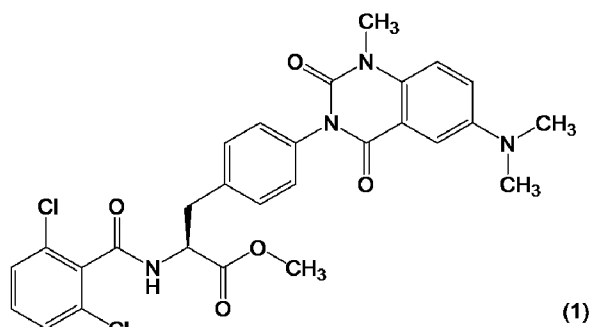
стадией заболевания частота ответа через 8 недель после начала введения испытываемого препарата существенно улучшилась по сравнению со сравнительным примером 1 (группой пациентов, принимавших плацебо). Сходные результаты были получены по другим вторичным показателям оценки состояния испытуемых. Анализ негативных явлений также подтвердил отсутствие каких-либо проблем, касающихся безопасности этого лечения.

Промышленное применение

Изобретение позволяет эффективно лечить больных язвенным колитом, в частности больных язвенным колитом, получающих медикаментозную терапию с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидных препаратов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения язвенного колита, содержащая соединение, представленное приведенной ниже формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль, причем указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят больному язвенным колитом в качестве активного ингредиента в количестве 600 мг/сут или больше.



2. Фармацевтическая композиция по пункту 1, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят больному язвенным колитом в качестве активного ингредиента в количестве от 600 мг/сут до 9000 мг/сут.

3. Фармацевтическая композиция по пункту 1 или 2, где пациентом является больной язвенным колитом, получающий медикаментозную терапию с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидных препаратов.

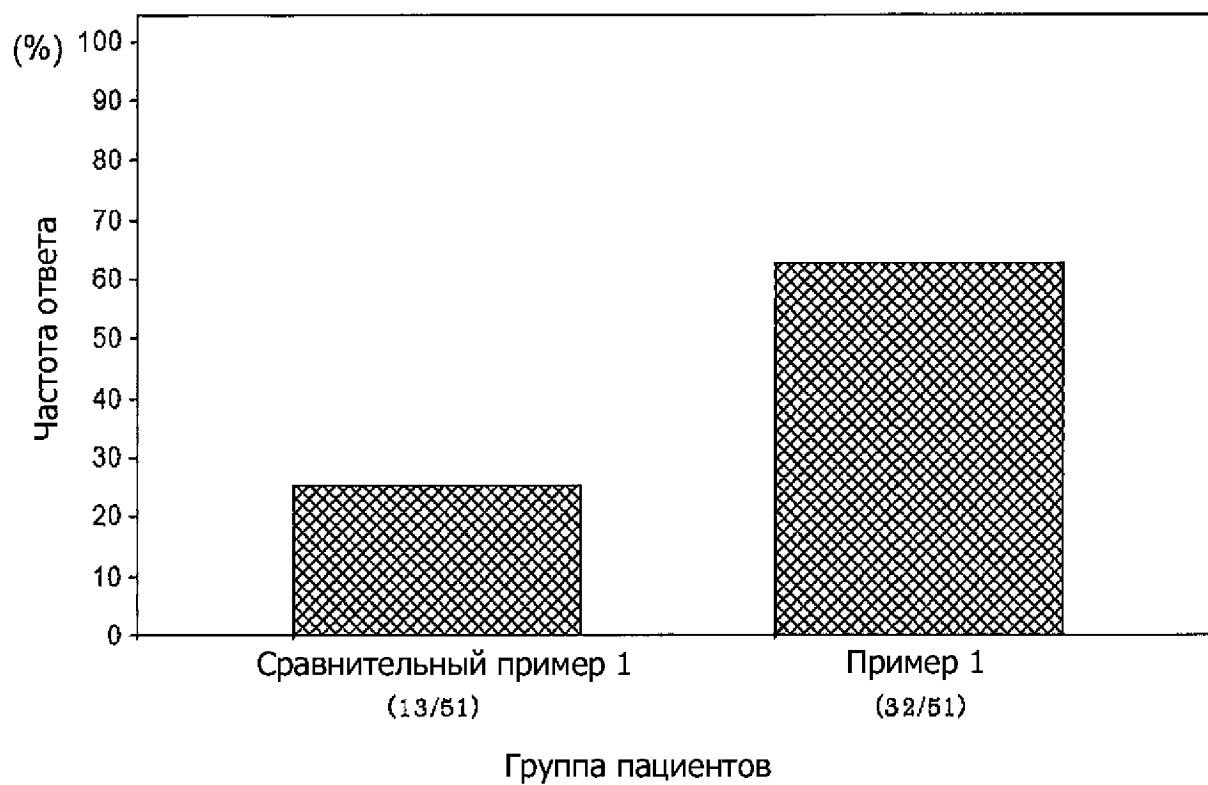
4. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-3, где пациент является больным с активной стадией язвенного колита, у которого медикаментозная терапия с использованием препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или кортикостероидных препаратов недостаточно эффективна или который не переносит указанную медикаментозную терапию.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-4, которая представляет собой препарат для перорального применения.

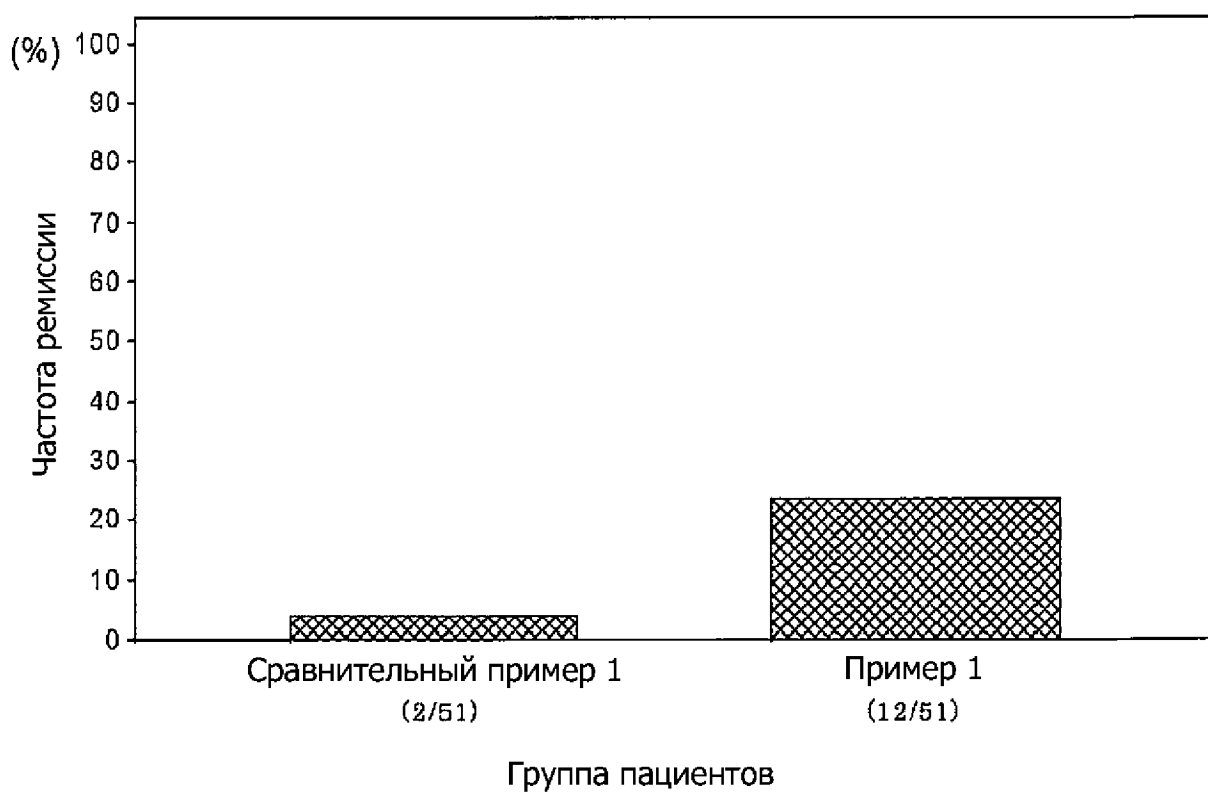
6. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-5, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль больной принимает 1-5 раз в сутки.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-6, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль больной принимает 3 раза в сутки по 200 мг или больше за один раз.

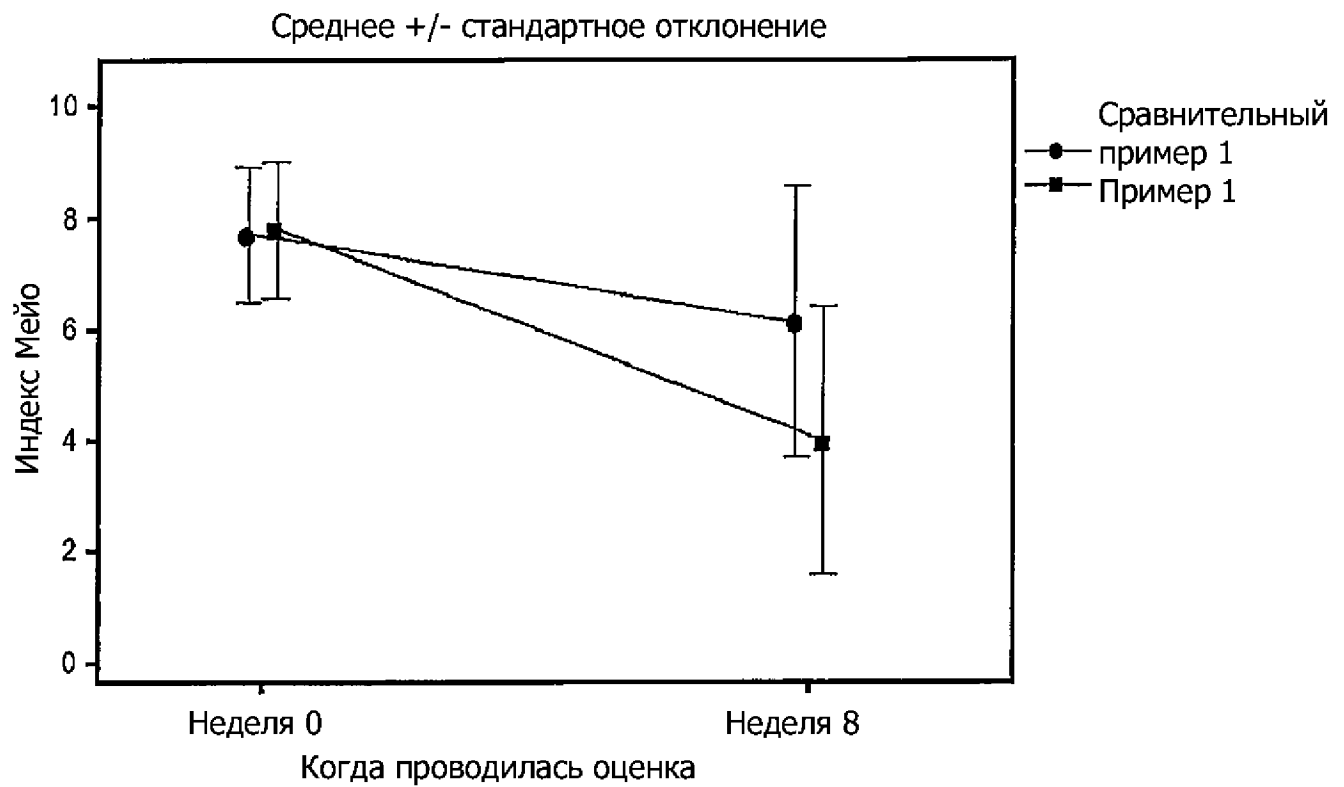
8. Фармацевтическая композиция по пункту 7, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль больной принимает 3 раза в сутки по 200-3000 мг за один раз.



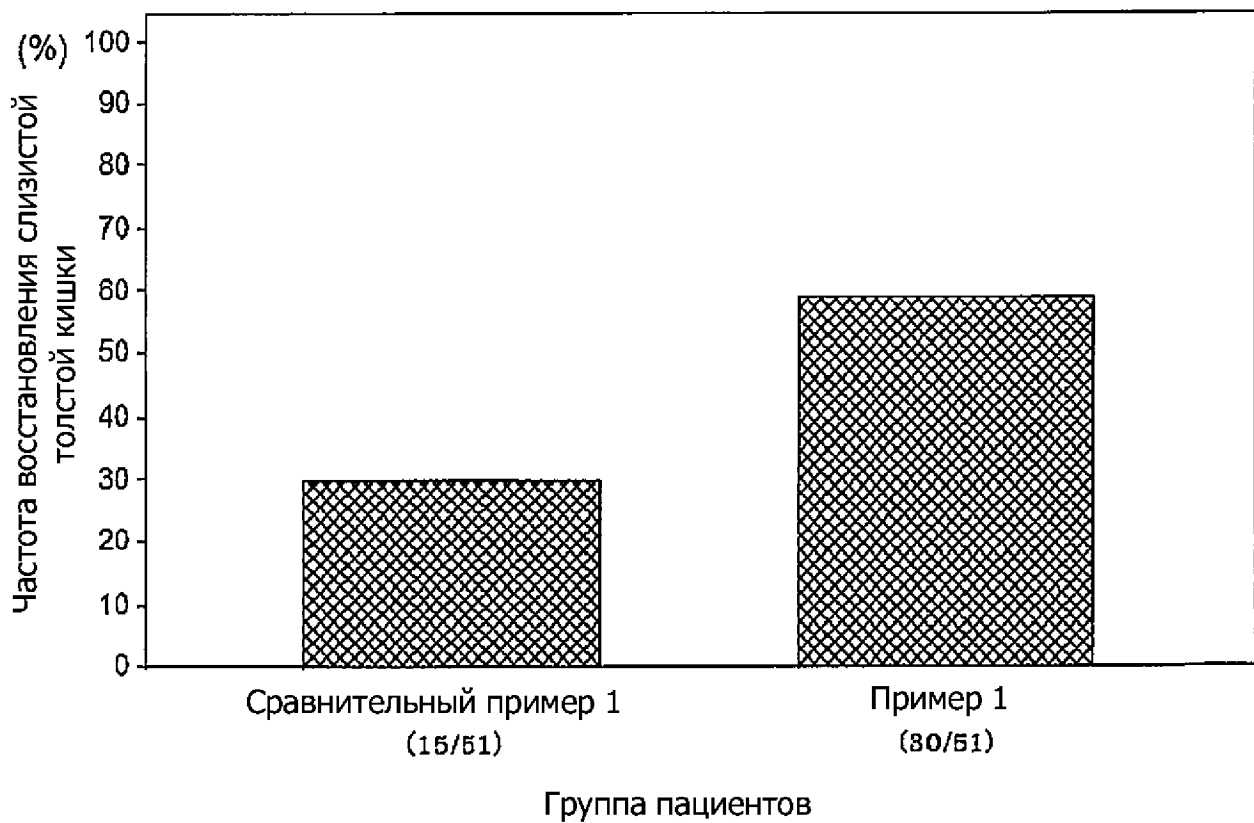
Фиг. 1



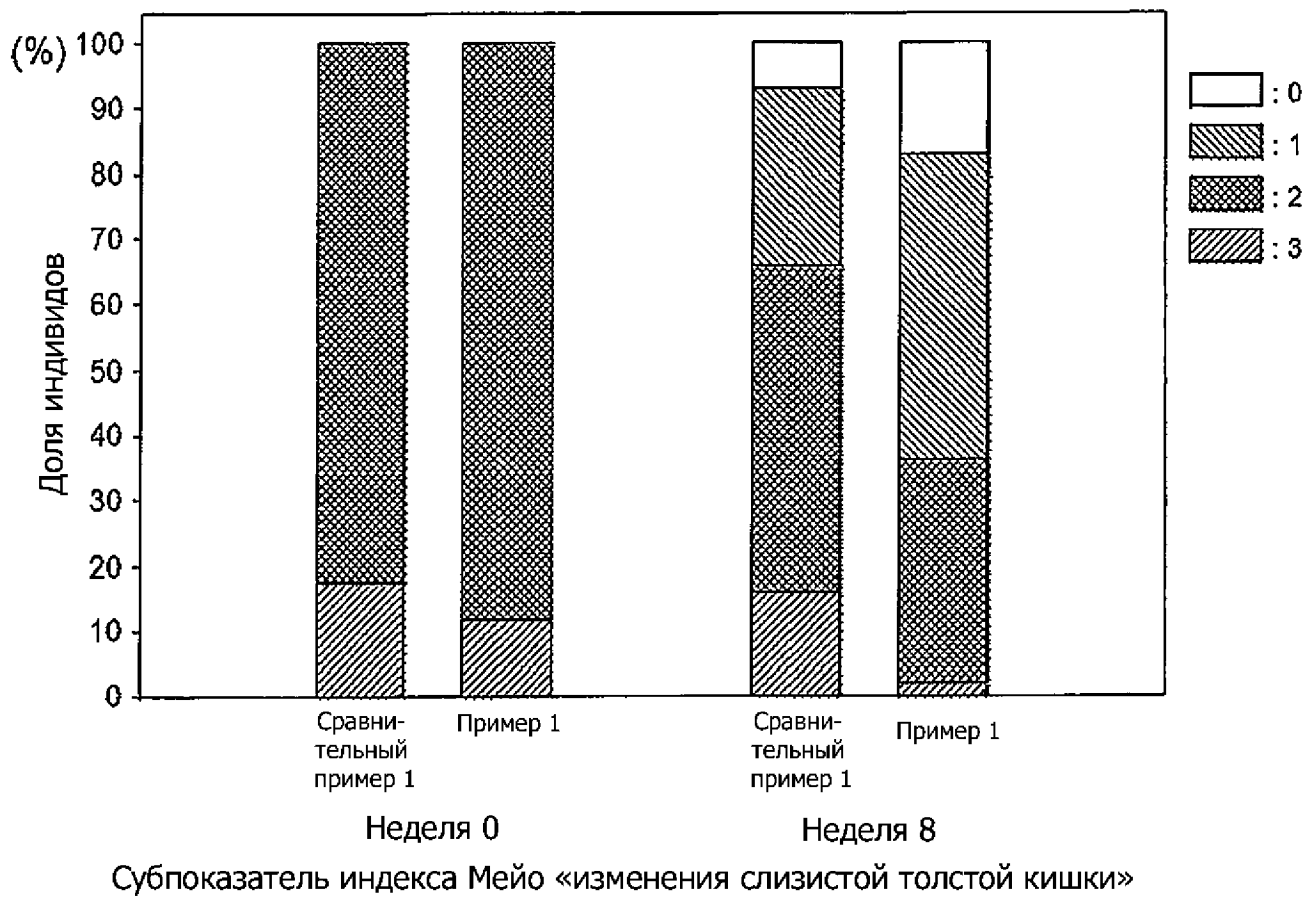
Фиг. 2



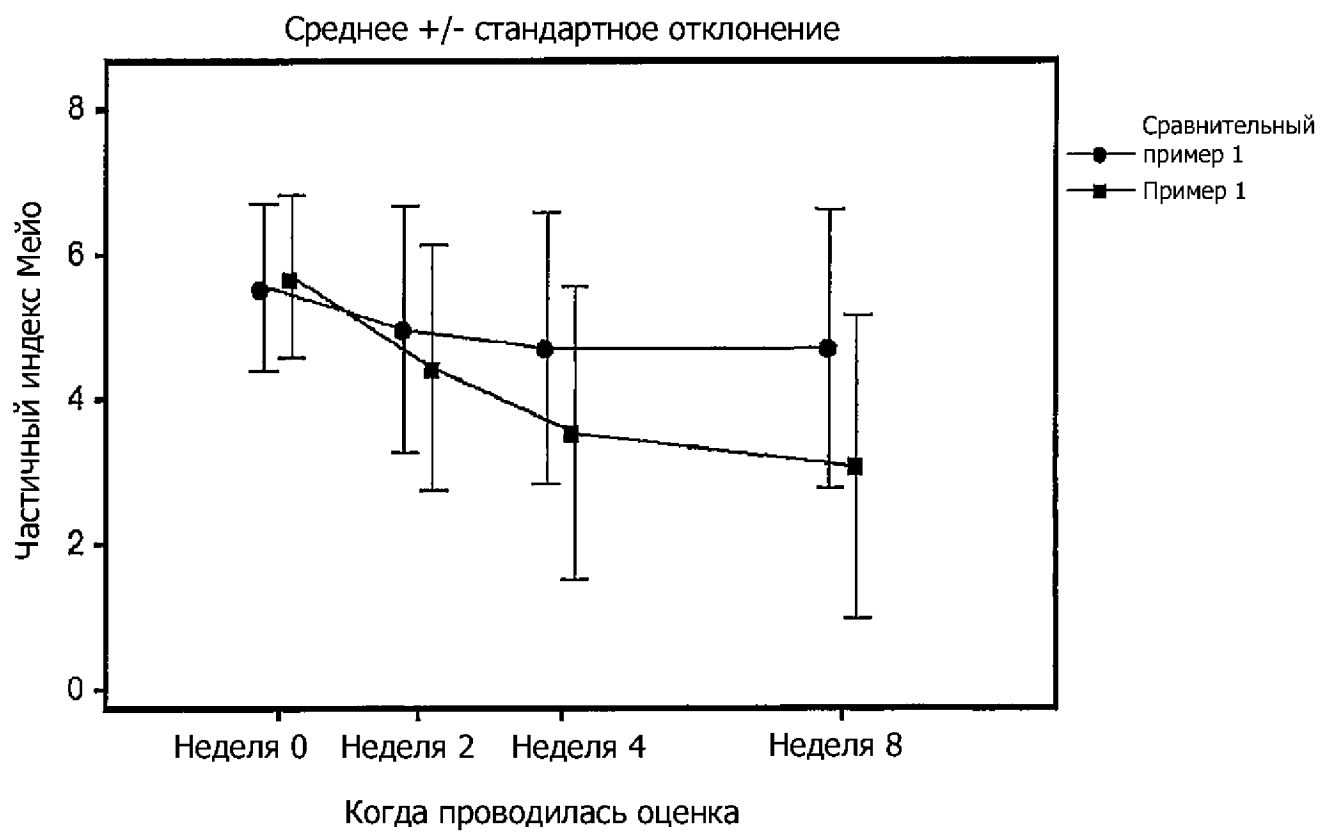
Фиг. 3



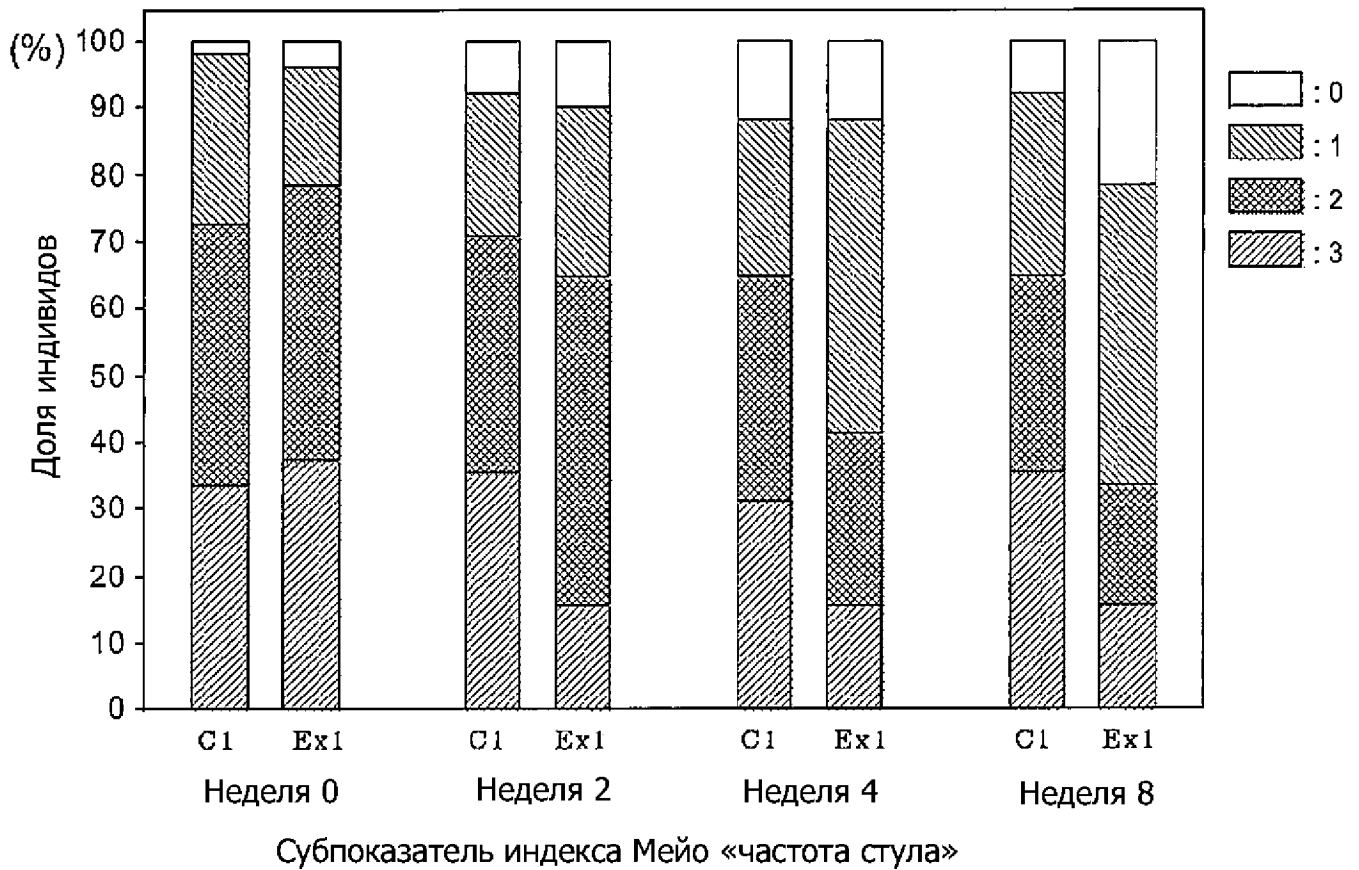
Фиг. 4



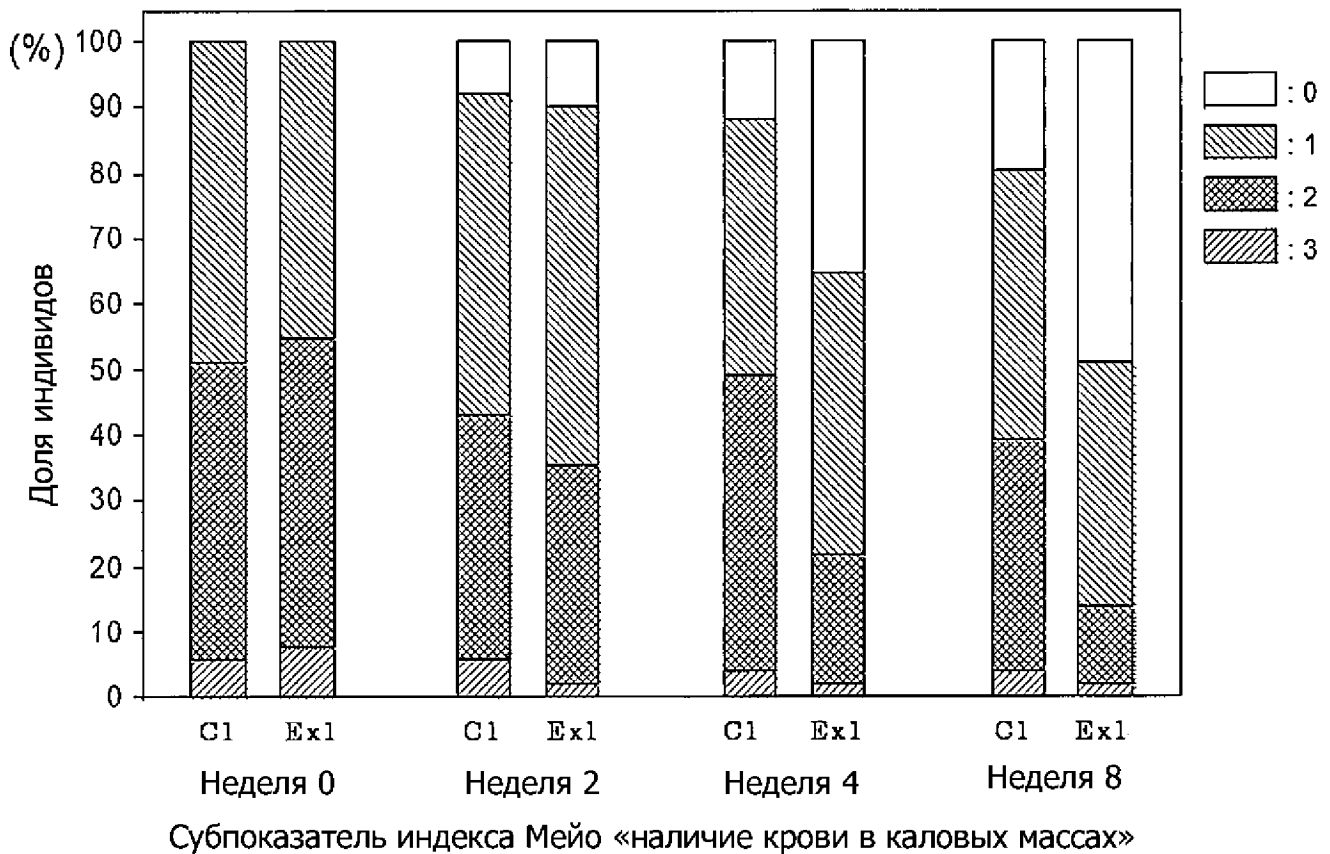
Фиг. 5



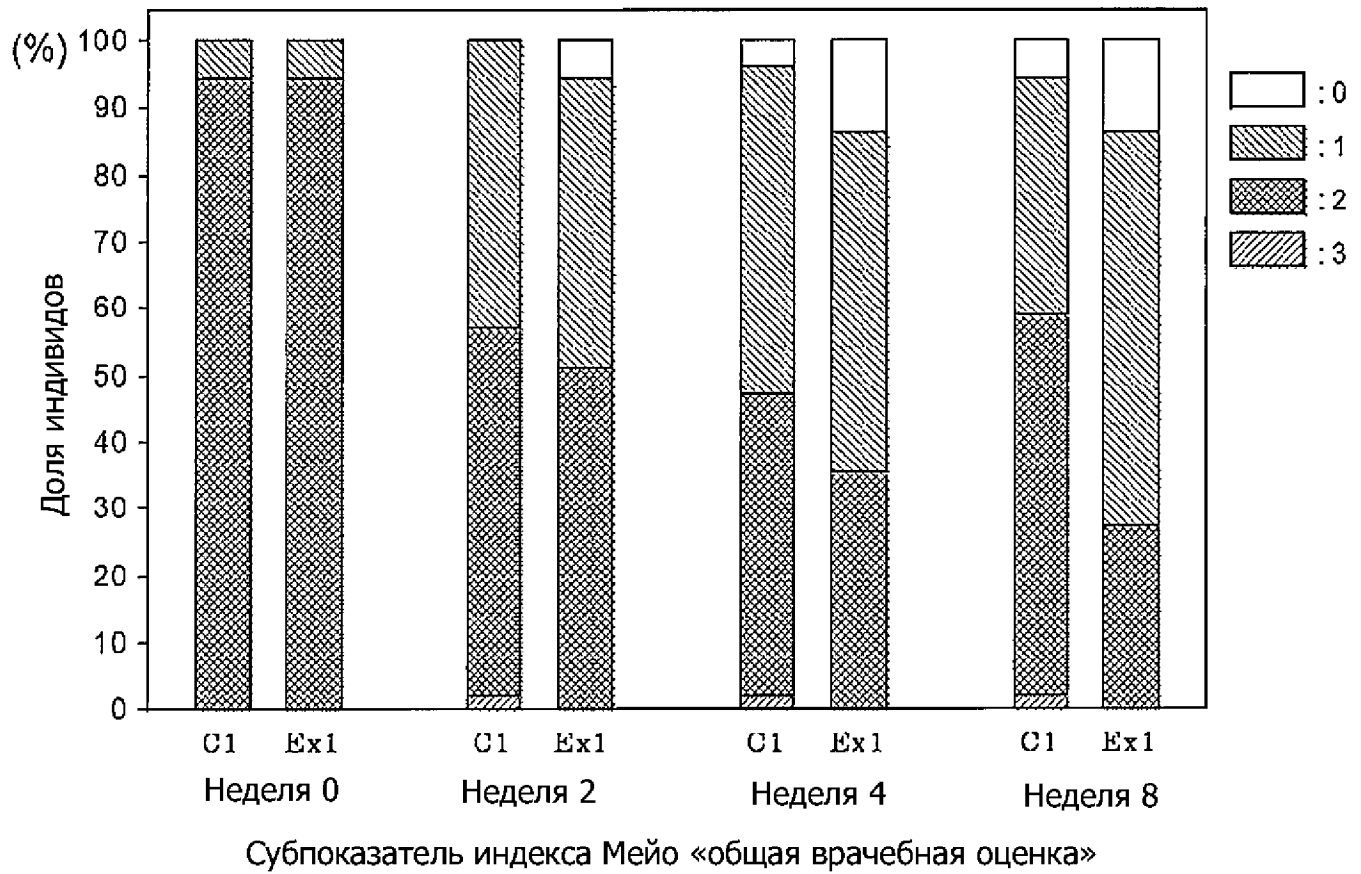
Фиг. 6



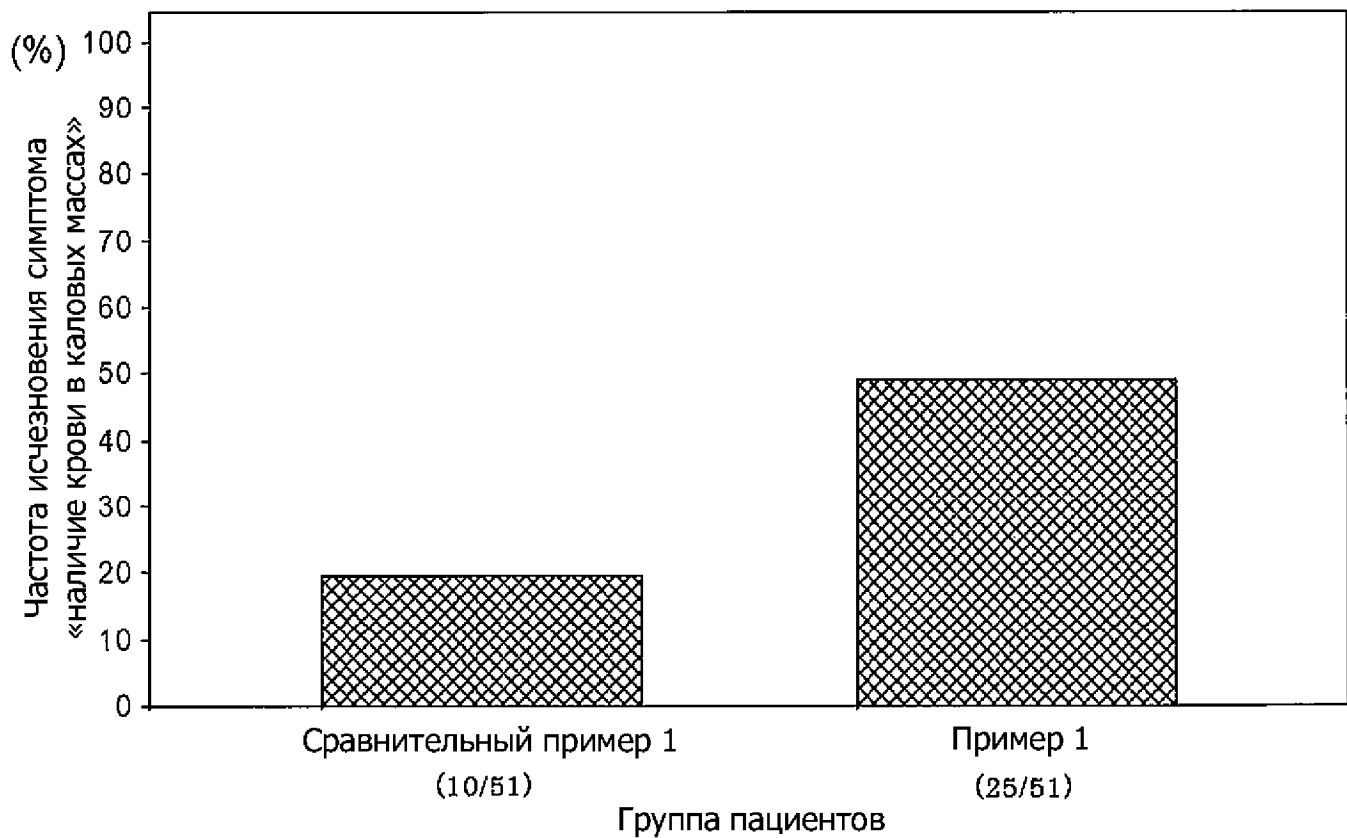
Фиг. 7



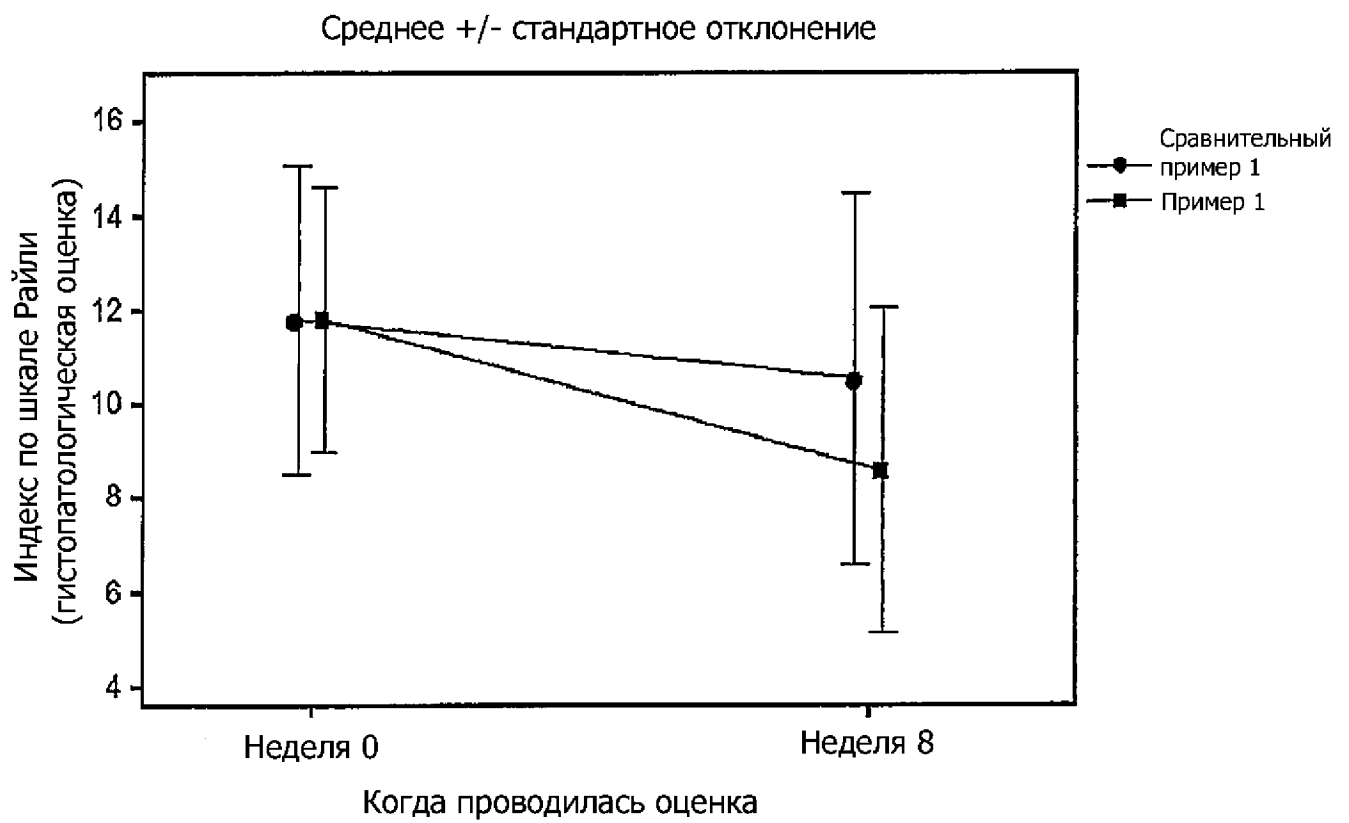
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11