



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.04

(21) Номер заявки
201792265

(22) Дата подачи заявки
2016.03.31

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 1506228.4; 1507109.5; 1513344.0;
1513991.8; 1521542.9
(32) 2015.04.13; 2015.04.27; 2015.07.29;
2015.08.07; 2015.12.07

(33) GB

(43) 2018.04.30

(86) PCT/EP2016/057103

(87) WO 2016/165952 2016.10.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГАЛАПАГОС НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Вигеринк Пит Том Берт Поль, Ван 'Т
Клостер Гербен Альберт Элетериус
(BE)

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

(56) L. VAN ROMPAEY ET AL.: "Preclinical Characterization of GLPG0634, a Selective Inhibitor of JAK1, for the Treatment of Inflammatory Diseases", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 191, no. 7, 4 September 2013 (2013-09-04), pages 3568-3577, XP055272590, US, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1201348, results, discussion

GRAS, J.: "Filgotinib", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 39, no. 8, August 2014 (2014-08), pages 547-551, XP009190056, conclusion

CHARLES-SCHOEMAN, C. ET AL.: "Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by Tofacitinib", ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY, vol. 67, no. 3, March 2015 (2015-03), pages 616-625, XP002757709, discussion

CHRISTEL J. MENET ET AL.: "Triazolopyridines as Selective JAK1 Inhibitors: From Hit Identification to GLPG0634", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 22, 26 November 2014 (2014-11-26), pages 9323-9342, XP055272599, US, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm501262q, conclusion

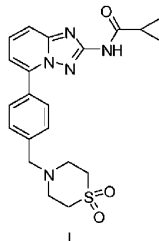
René Galien ET AL.: "4-Week Treatment of Rheumatoid Arthritis Patients with the JAK1-Selective Inhibitor Filgotinib (GLPG0634) Changes Lipid Profile with a Preferential Increase in HDL", 29 September 2015 (2015-09-29), XP055272629, Retrieved from the Internet: URL: <http://acrabstracts.org/abstract/4-week-treatment-of-rheumatoidarthritis-patients-with-the-jak1-selective-inhibitor-filgotinib-glpg0634-changes-lipid-profile-with-a-preferential-increase-in-hdl/> [retrieved on 2016-05-13], the whole document

WO-A1-2015117981

DANIELLA M. SCHWARTZ ET AL.: "Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases", NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY, vol. 12, no. 1, 3 December 2015 (2015-12-03), pages 25-36, XP055272570, GB, ISSN: 1759-4790, DOI: 10.1038/nrrheum.2015.167, the whole document

WO-A1-2013189771

(57) В настоящем изобретении описано применение соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или соли его сольвата, содержащих его фармацевтических композиций и способов лечения с его использованием для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний путем введения соединения формулы I.

Область техники

Настоящее изобретение относится к применению соединения для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, соединение по изобретению ингибирует JAK, семейство тирозинкиназы. Более конкретно, соединение ингибирует JAK1. Настоящее изобретение также относится к способам профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний путем введения соединения по изобретению.

Предпосылки изобретения

Холестерин представляет собой молекулу липида, которая биосинтезируется клетками животных или поглощается из пищи, такой как яичные желтки, мясо, птица, рыба и молочные продукты. Он является важным компонентом клеточных мембран, и он необходим для поддержания целостности и текучести клеточных мембран. В частности, холестерин является предшественником биосинтеза стероидных гормонов, желчной кислоты и витамина D.

Холестерин транспортируется кровью в виде липопротеинов, которые состоят из липидов внутри и белков снаружи. Эти липопротеины делятся на пять основных липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Среди этих липопротеинов ЛПНП часто называют "плохим" холестерином, поскольку высокий уровень ЛПНП приводит к накоплению отложений холестерина в артериях. Напротив, ЛПВП считается "хорошим" холестерином, поскольку он переносит холестерин со всех частей тела обратно в печень, что, в свою очередь, устраняет избыток холестерина из организма, поэтому ЛПВП обладает антиатерогенными свойствами.

Высокий уровень холестерина в крови или гиперхолестеринемия является состоянием, характеризующимся избытком холестерина в крови. Хотя это состояние обычно не имеет признаков или симптомов, люди с высоким уровнем холестерина в крови имеют больший шанс для развития сердечно-сосудистых нарушений (сердечно-сосудистое нарушение). Нормативы по уровню холестерина рекомендуют считать уровень [общего холестерина] в пределах 150-199 мг/дл (3,88-5,15 ммоль/л), уровни [ЛПНП] ниже 130 мг/дл (<3,36 ммоль/л) и [ЛПВП] выше 40 мг/дл (>1,04 ммоль/л) (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 2011).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистое нарушение является основной причиной смертности во всем мире, при этом, по оценкам, в 2012 году это составило 17,5 миллиона смертей.

Одним из видов сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз, который является состоянием, когда внутри артерий, в частности, в коронарных артериях, образуется бляшка, состоящая из холестерина, жира, кальция и других компонентов крови. Со временем эта бляшка растет и затвердевает, тем самым ограничивая кровообращение и подачу кислорода к сердцу, что в конечном итоге приводит к стенокардии или сердечному приступу, которые могут быть фатальными.

Таким образом, снижение уровня [ЛПНП] и повышение уровня [ЛПВП] было бы полезным для уменьшения сердечно-сосудистых нарушений (Barter, 2011; Chapman, 2006).

У пациентов с ревматоидным артритом (РА) наблюдалось, что уровень [общего холестерина] понижен. Поэтому можно было бы ожидать, что низкий уровень холестерина сделает пациентов с РА менее подверженными сердечно-сосудистому нарушению. Однако, несмотря на все ожидания, у этих же пациентов, имеющих высокую воспалительную нагрузку, был обнаружен повышенный риск сердечно-сосудистых нарушений. Этот повышенный риск сердечно-сосудистых нарушений при низких уровнях [ЛПНП] и холестерина был назван "липидный парадокс при РА" (Robertson et al., 2013). В частности, было отмечено, что пациенты с РА страдают не только от низкого уровня липидов, но, кроме того, доля [ЛПНП] выше по сравнению с [ЛПВП] (Kumar and Armstrong, 2008).

С развитием многочисленных методов лечения РА было проведено множество клинических исследований, и была изучена связь между воспалением и липидным профилем, но она все еще остается неясной. В частности, при лечении воспаления было отмечено, что уровни липидов возвращаются к нормальному, хотя и с более высоким уровнем [ЛПНП] по сравнению с [ЛПВП] (Navarro-Millán et al., 2013), таким образом снова потенциально увеличивая риск сердечно-сосудистых нарушений.

Хорошо установлена связь между умеренно повышенными уровнями СРБ и повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания (Nilsson, 2005). Более того, повышение уровня холестерина в крови у пациентов с воспалением после лечения, как утверждается, связано с разрешением воспаления и уменьшением СРБ. По этой причине СРБ стал интересным и потенциально клинически полезным маркером повышенного сердечно-сосудистого риска (Nilsson, 2005; Ridker et al., 2002). Также были изданы руководства, касающиеся уровней СРБ, связанных с увеличением сердечно-сосудистых нарушений, устанавливая нормальные уровни СРБ при <0,5 мг/дл (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 2011). Аналогично и независимо, повышенный уровень [ЛПНП] был идентифицирован как предиктор сердечно-сосудистого заболевания (Song et al., 2015). Поэтому было бы особенно полезно, если бы противовоспалительная терапия не только увеличивала аномально низкие уровни холестерина у пациентов, но и если бы такой терапии с предпочтительным увеличением уровней [ЛПВП] по сравнению с [ЛПНП] и

[общим холестерином].

Помимо СРБ, в последние годы были выявлены дополнительные биомаркеры, которые могут играть роль при сердечно-сосудистых нарушениях, особенно атерогенезе (Chait et al., 2005). Такие биомаркеры включают сывороточный амилоид А (SAA), секреторную фосфолипазу А₂ (sPLA₂), аполипопротеин AI (ApoA-I) или пароксоназу 1 (PON1).

SAA переносится липопротеинами, в частности ЛПВП, и его уровни заметно повышаются во время острых воспалительных эпизодов, но также и в условиях, связанных с повышенными сердечно-сосудистыми рисками, включая ожирение, резистентность к инсулину, диабет, метаболический синдром и РА. Высокие уровни SAA могут способствовать стимуляции адгезии моноцитов и хемотаксиса к клеткам стенки артерии и увеличению доставки холестерина к стенкам клеток артерии, тем самым предполагая, что SAA является медиатором атеросклероза и маркером сердечно-сосудистых нарушений (Chait et al., 2005).

sPLA₂ присутствует в стенках артерий и гидролизует фосфолипиды как в ЛПНП, так и в ЛПВП; но она также превращает ЛПНП в частицы, связанные с повышенным риском сердечно-сосудистых нарушений (Chait et al., 2005).

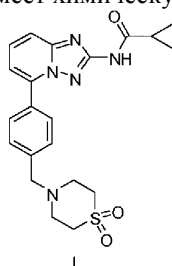
ApoA-I является основным компонентом ЛПВП, поэтому низкие уровни ApoA-I коррелируют с низкими уровнями ЛПВП и тем самым повышают сердечно-сосудистые риски (Chait et al., 2005).

PON1 относится к семейству параоксоназ, которое защищает клетки от повреждений органофосфатными токсинами, и синтезируется печенью, откуда она переносится в плазму посредством ЛПВП. В свою очередь, PON1, ассоциированная с ЛПВП, ингибирует перекисное окисление липидов, что может предотвратить атеросклероз (Chait et al., 2005).

В борьбе с РА были разработаны ингибиторы Янус-киназ (JAK). JAK представляют собой цитоплазматические тирозинкиназы, которые трансдуцируют цитокиновую сигнализацию с мембранных рецепторов на транскрипционные факторы STAT. Были описаны четыре члена семейства JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. При связывании цитокина с рецептором члены семейства JAK авто- и/или транс-фосфорилируют друг друга, после чего следует фосфорилирование STAT, которые затем мигрируют в ядро для модуляции транскрипции. Внутриклеточная сигнальная трансдукция JAK-STAT обслуживает интерфероны, большинство интерлейкинов, а также различные цитокины и эндокринные факторы, такие как EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF и PRL (Vainchenker W. et al. (2008)).

Исследование комбинации генетических моделей и малых молекул-ингибиторов JAK выявило терапевтический потенциал ингибирования некоторых JAK.

JAK1 является мишенью в области иммуновоспалительных заболеваний. JAK1 гетеродимеризуется с другими JAK для трансформации провоспалительной сигнализации, регулируемой цитокинами. Поэтому ингибирование JAK1 представляет интерес при иммуновоспалительных заболеваниях с патологией, ассоциированной с цитокинами, использующих сигнализацию JAK1, таких как IL-6, IL-4, IL-9, IL-15, IL-21 или IFN-гамма, а также при других заболеваниях, вызванных JAK-опосредованной передачей сигнала. Соединение, соответствующее формуле I, {5-[4-(1,1-диоксотиморфин-4-илметил)фенил]-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил}амид циклопропанкарбоновой кислоты (соединение 1), описано в WO 2010/149769 (Menet and Smits, 2010) и имеет химическую структуру, показанную ниже:



Соединение 1 представляет собой ингибитор JAK, более конкретно, ингибитор JAK1, и может быть использовано при лечении воспалительных состояний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, аллергии, отторжения трансплантата, заболеваний, связанных с ухудшением хрящевого кровообращения, врожденных пороков развития хряща и/или заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL6 или интерферонов.

Однако, хотя ингибиторы JAK являются полезными и эффективными молекулами при лечении РА или воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), одним из недостатков при использовании этих соединений, о котором было сообщено, является гиперхолестеринемия (O'Shea et al., 2013; O'Shea and Plenge, 2012).

Было бы весьма желательно идентифицировать и разработать новые средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и/или дислипидемии, как для пациентов, страдающих воспалительными расстройствами, например, пациентов с РА, так и пациентов без воспаления. В частности, существует необходимость в противовоспалительных терапевтических средствах, которые не только восстанавливают аномальные уровни профиля липидов у пациентов до нормальных рекомендуемых значений, как опреде-

лено в настоящем документе, но которые делают это с преимущественным увеличением уровня [ЛПВП] по сравнению с [ЛПНП].

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению, соответствующему формуле I, (соединение 1) для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, соединение по изобретению может действовать как ингибитор JAK и, более конкретно, JAK1.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы I (соединение 1), для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Настоящее изобретение относится также к способам лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых нарушений путем введения фармацевтических композиций по изобретению.

Когда соединение 1 вводилось людям перорально, наблюдалось неожиданное изменение профиля липидов.

Не ограничиваясь теорией, изобретатели полагают, что этот эффект может быть связан с селективным профилем соединения 1 в отношении конкретной киназы, особенно в отношении JAK1, поскольку тот же эффект не был показан другими ингибиторами JAK, которые были протестированы.

Например, в контролируемых клинических испытаниях тофацитиниба, ингибитора JAK, наблюдались дозозависимые повышения параметров липидов, включая [общий холестерин], [ЛПНП] и [ЛПВП]. В частности, изменения параметров липидов в течение первых 3 месяцев воздействия при контролируемых клинических испытаниях были следующими: среднее значение [ЛПНП] увеличивалось на 15% при дозе 5 мг два раза в день и на 19% при дозе 10 мг два раза в день; среднее значение [ЛПВП] увеличивалось на 10% при дозе 5 мг два раза в день и на 12% при дозе 10 мг два раза в день, тогда как среднее значение соотношения [ЛПНП]/[ЛПВП] у пациентов практически не изменялось (заявка FDA № (NDA) 203214, краткий обзор 203214Orig1s000), повышая, таким образом, начальные уровни липидов, но с неблагоприятным соотношением [ЛПВП] и [ЛПНП].

В отличие от этого, хотя соединение 1 увеличивало низкий уровень [общего холестерина], наблюдался неожиданный непропорциональный рост в крови [ЛПВП] по сравнению с [ЛПНП]. В частности, были отмечены уровни [ЛПВП] на 5-23% по сравнению с начальными уровнями. Более того, этот рост [ЛПВП] был значительно выше соответствующего увеличения уровней [ЛПНП]. В частности, наблюдалось 1,1-4 кратное увеличение [ЛПВП] по сравнению с [ЛПНП].

Более того, было сформулировано, что соотношение [общий холестерин]/[ЛПВП], иначе известное как "атерогенный индекс", обладает большой прогностической способностью в отношении сердечно-сосудистых рисков (Millan et al., 2009). Соответственно, например, у мужчин соотношение [общий холестерин]/[ЛПВП] 1,68-4,21 приводило к увеличению сердечно-сосудистого риска на 11-16%, соотношение [общий холестерин]/[ЛПВП] 4,22-5,53 приводило к увеличению сердечно-сосудистого риска на 19-29%, соотношение [общий холестерин]/[ЛПВП] 5,54-18,1 приводило к увеличению сердечно-сосудистого риска на 26-33% (Nam et al., 2006).

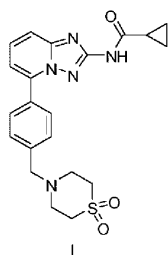
Обычно, в недавнем исследовании с использованием тофацитиниба, ингибитора JAK, в течение 6 недель при дозе 10 мг два раза в день у пациента с РА атерогенный индекс был неизменным до и после лечения примерно на уровне 3,5 (Charles-Schoeman et al., 2015), тем самым сохраняя у пациента повышенный сердечно-сосудистый риск до и после лечения. Напротив, введение соединения 1 в дозах от 50 до 200 мг (один или два раза в день) в течение периода, по меньшей мере, 4 недель приводило к падению атерогенного индекса, тем самым снижая первоначальный сердечно-сосудистый риск.

Кроме того, этот эффект поддерживался в течение по меньшей мере 12 недель и, по меньшей мере, 24 недель и наблюдался в диапазоне доз 50-200 мг, вводимых либо два раза в день (b.i.d.), либо один раз в день (q.d.).

Кроме того, этот эффект наблюдался как у здоровых добровольцев, так и у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями (например, РА и болезнь Крона).

Поэтому соединение 1 было бы особенно выгодным для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистого нарушения, и целью настоящего изобретения является применение соединения 1 для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистого заболевания.

Соответственно, в первом аспекте изобретения заявлено применение соединения по изобретению, имеющее формулу I



для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

В более конкретном аспекте сердечно-сосудистым заболеванием является атеросклероз.

В конкретном аспекте предложено применение соединения по изобретению для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, не страдающих РА, где не РА-состояние оценивается по шкале DAS28(CRP) (Wells et al., 2008), и где показатель по шкале DAS28(CRP) меньше чем 2,6.

Настоящее изобретение относится также к применению фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению и подходящий фармацевтический носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В более конкретном аспекте сердечно-сосудистым заболеванием является атеросклероз.

Кроме того, соединения по изобретению, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях и способах лечения, описанных в настоящем документе, являются фармацевтически приемлемыми в виде полученных и используемых.

В следующем аспекте изобретения настоящее изобретение относится к способу профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний у млекопитающего, нуждающегося в этом, в частности, человека, где способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции или соединения по изобретению, как описано в настоящем документе.

Другие цели и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области из рассмотренного последующего подробного описания.

Понятно, что соединения по изобретению могут быть метаболизированы с образованием биологически активных метаболитов.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает среднее процентное изменение уровней [общего холестерина], [ЛПВП] и [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 3 у здоровых добровольцев из Японии и Кавказа после 10-дневной обработки соединением 1 (дозированным в виде [соединение 1:HCl:3H₂O] по 200 мг/день.

Фиг. 2 показывает среднее изменение уровней [общего холестерина], [ЛПВП] и [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 4 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 4 недель лечения разными дозами (30, 75, 150 и 300 мг) один раз в день.

Фиг. 3 показывает среднее изменение уровней [общего холестерина], [ЛПВП] и [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 1 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 12 недель лечения разными дозами, 25 мг два раза в день, 50 мг два раза в день, 50 мг один раз в день 100 мг два раза в день, 100 мг один раз в день, 200 мг один раз в день, по сравнению с плацебо.

Фиг. 4 показывает среднее процентное изменение уровня [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 1 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 12 недель лечения разными дозами, 25 мг два раза в день (2×25 мг, звездочка), 50 мг два раза в день (2×50 мг, сплошные кружочки), 50 мг один раз в день (50 мг, сплошные квадратики), 100 мг два раза в день (2×100 мг, вертикальные крестики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, наклонные крестики), по сравнению с плацебо (сплошные ромбы).

Фиг. 5 показывает среднее процентное изменение уровня [ЛПВП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 1 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 12 недель лечения разными дозами, 25 мг два раза в день (2×25 мг, звездочка), 50 мг два раза в день (2×50 мг, сплошные кружочки), 50 мг один раз в день (50 мг, сплошные квадратики), 100 мг два раза в день (2×100 мг, вертикальные крестики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, наклонные крестики), по сравнению с плацебо (сплошные ромбы).

Фиг. 6 показывает среднее процентное изменение атерогенного индекса по сравнению с исходным показателем в исследовании 1 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 12 недель лечения разными дозами, 25 мг два раза в день (2×25 мг, звездочка), 50 мг два раза в день (2×50 мг, сплошные кружочки), 50 мг один раз в день (50 мг, сплошные квадратики), 100 мг два раза в день (2×100 мг, вертикальные крестики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, наклонные крестики), по сравнению с плацебо (сплошные ромбы).

Фиг. 7 показывает процентное изменение [общего холестерина], [ЛПВП] и [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 2 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 12 недель лечения разными дозами, 50 мг один раз в день, 100 мг один раз в день и 200 мг один раз в день, по сравнению с плацебо. На фиг. 7А показано среднее изменение в %, а на фиг. 7В показано медианное изменение в %.

Фиг. 8 показывает процентное изменение уровня [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 2 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 12 недель лечения разными дозами 50 мг один раз в день (50 мг, сплошные квадратики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, крестики), по сравнению с плацебо (сплошные ромбы). На фиг. 8А показано среднее изменение в %, а на фиг. 8В показано медианное изменение в %.

Фиг. 9 показывает среднее процентное изменение уровня [ЛПВП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 2 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 12 недель лечения разными дозами, 50 мг один раз в день (50 мг, сплошные квадратики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, крестики), по сравнению с плацебо (сплошные ромбы). На фиг. 9А показано среднее изменение в %, а на фиг. 9В показано медианное изменение в %.

Фиг. 10 показывает среднее процентное изменение атерогенного индекса по сравнению с исходным показателем в исследовании 2 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 12 недель лечения разными дозами 50 мг один раз в день (50 мг, сплошные квадратики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, крестики), по сравнению с плацебо (сплошные ромбы).

Фиг. 11 показывает среднее процентное изменение [полного холестерина], [ЛПВП] и [ЛПНП] по сравнению с плацебо в исследовании 1 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 24 недель лечения. На 12-й неделе субъекты, применяющие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и числа болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы автоматически на получение соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе 100 мг один раз в день, либо в дозе 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день. На фиг. 11А показано среднее изменение в % для продолжающих групп с разными дозами 25 мг (2×25 мг у реагирующего на лечение, звездочка), 50 мг два раза в день (2×50 мг, сплошные кружочки), 50 мг один раз в день (50 мг у реагирующего на лечение, сплошные ромбы), 100 мг два раза в день (2×100 мг, вертикальные крестики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, наклонные крестики), по сравнению с плацебо (плацебо у реагирующего на лечение, сплошные квадратики). На фиг. 11В показано среднее изменение в процентах для групп с переключением от плацебо до 100 мг один раз в день (сплошные треугольники), от плацебо до 50 мг (сплошные кружочки), от 50 до 100 мг один раз в день (сплошные ромбы), от 25 до 50 мг два раза в день (2×25 до 2×50 мг, сплошные квадратики).

Фиг. 12 показывает среднее процентное изменение уровня [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 1 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 24 недель лечения. На 12-й неделе субъекты, применяющие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и числа болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы автоматически на получение соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе 100 мг один раз в день, либо в дозе 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день. На фиг. 12А показано среднее изменение в % для продолженных групп с разными дозами 25 мг (2×25 мг у реагирующего на лечение, звездочка), 50 мг два раза в день (2×50 мг, сплошные кружочки), 50 мг один раз в день (50 мг у реагирующего на лечение, сплошные ромбы), 100 мг два раза в день (2×100 мг, вертикальные крестики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, наклонные крестики), по сравнению с плацебо (плацебо у реагирующего на лечение, сплошные квадратики). На фиг. 12В показано среднее изменение в процентах для групп с переключением от плацебо до 100 мг один раз в день (сплошные треугольники), от плацебо до 50 мг (сплошные кружочки), от 50 до 100 мг один раз в день (сплошные ромбы), от 25 до 50 мг два раза в день (2×25 до 2×50 мг, сплошные квадратики).

Фиг. 13 показывает среднее процентное изменение уровня [ЛПВП] по сравнению с исходным уровнем в исследовании 1 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 24 недель лечения. На 12-й неделе субъекты, применяющие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и числа болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы автоматически на получение соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе 100 мг один раз

в день, либо в дозе 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день. На фиг. 12А показано среднее изменение в % для продолженных групп с разными дозами 25 мг (2×25 мг у реагирующего на лечение, звездочка), 50 мг два раза в день (2×50 мг, сплошные кружочки), 50 мг один раз в день (50 мг у реагирующего на лечение, сплошные ромбы), 100 мг два раза в день (2×100 мг, вертикальные крестики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, наклонные крестики), по сравнению с плацебо (плацебо у реагирующего на лечение, сплошные квадратики). На фиг. 13В показано среднее изменение в процентах для групп с переключением от плацебо до 100 мг один раз в день (сплошные треугольники), от плацебо до 50 мг (сплошные кружочки), от 50 до 100 мг один раз в день (сплошные ромбы), от 25 до 50 мг два раза в день (2×25 до 2×50 мг, сплошные квадратики).

Фиг. 14 показывает среднее процентное изменение атерогенного индекса по сравнению с исходным показателем в исследовании 1 у пациентов с РА при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) после 24 недель лечения. На 12-й неделе субъекты, применяющие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и числа болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы автоматически на получение соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе 100 мг один раз в день, либо в дозе 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день. На фиг. 12А показано среднее изменение в % для продолженных групп с разными дозами 25 мг (2×25 мг у реагирующего на лечение, звездочка), 50 мг два раза в день (2×50 мг, сплошные кружочки), 50 мг один раз в день (50 мг у реагирующего на лечение, сплошные ромбы), 100 мг два раза в день (2×100 мг, вертикальные крестики), 100 мг один раз в день (100 мг, сплошные треугольники), 200 мг один раз в день (200 мг, наклонные крестики), по сравнению с плацебо (плацебо у реагирующего на лечение, сплошные квадратики). На фиг. 14В показано среднее изменение в процентах для групп с переключением от плацебо до 100 мг один раз в день (сплошные треугольники), от плацебо до 50 мг (сплошные кружочки), от 50 до 100 мг один раз в день (сплошные ромбы), от 25 до 50 мг два раза в день (2×25 до 2×50 мг, сплошные квадратики).

Фиг. 15 показывает среднее изменение уровней [общего холестерина], [ЛПВП] и [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) в 24-недельный момент времени для каждой дозы в исследовании 2. На 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели. На фиг. 15А показано среднее изменение в %, а на фиг. 15В показано медианное изменение в % для следующих групп: а) переключенные с плацебо на 100 мг один раз в день на 12-й неделе; б) не ответившие на лечение, переключенные с 50 мг один раз в день на 100 мг один раз в день на 12 неделе, с) продолжающие получать по 50 мг один раз в день, d) продолжающие получать по 100 мг один раз в день и e) продолжающие получать по 200 мг один раз в день.

Фиг. 16 показывает процентное изменение уровня [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) во временных точках 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели для каждой дозы в исследовании 2. На 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели. На фиг. 16А показано среднее изменение в %, а на фиг. 16В показано медианное изменение в % для следующих групп: а) переключенные с плацебо на 100 мг один раз в день на 12 неделе (сплошные ромбы), б) не ответившие на лечение, переключенные с 50 мг один раз в день на 100 мг один раз в день на неделе 12 (наклонные крестики), с) продолжающие получать по 50 мг один раз в день (сплошные треугольники), d) продолжающие получать по 100 мг один раз в день (звездочки) и e) продолжающие получать по 200 мг один раз в день (сплошные кружочки).

Фиг. 17 показывает среднее процентное изменение уровня [ЛПВП] по сравнению с исходным уровнем в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) во временных точках 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели для каждой дозы в исследовании 2. На 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по

меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели. На фиг. 17А показано среднее изменение в %, а на фиг. 17В показано медианное изменение в % для следующих групп: а) переключенные с плацебо на 100 мг один раз в день на 12 неделе (сплошные ромбы), б) не ответившие на лечение, переключенные с 50 мг один раз в день на 100 мг один раз в день на неделе 12 (наклонные крестики), с) продолжающие получать по 50 мг один раз в день (сплошные треугольники), d) продолжающие получать по 100 мг один раз в день (звездочки) и е) продолжающие получать по 200 мг один раз в день (сплошные кружочки).

Фиг. 18 показывает среднее процентное изменение атерогенного индекса по сравнению с исходным показателем в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) во временных точках 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели для каждой дозы в исследовании 2. На 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. На фиг. 18 показано среднее изменение в % для следующих групп: а) переключенные с плацебо на 100 мг один раз в день на 12 неделе (сплошные ромбы), б) не ответившие на лечение, переключенные с 50 мг один раз в день на 100 мг один раз в день на неделе 12 (наклонные крестики), с) продолжающие получать по 50 мг один раз в день (сплошные треугольники), d) продолжающие получать по 100 мг один раз в день (звездочки) и е) продолжающие получать по 200 мг один раз в день (сплошные кружочки).

Фиг. 19 показывает снижение уровня CRP в сыворотке крови в мг/л в группе пациентов во временных точках 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели для каждой дозы в исследовании 1. На 12-й неделе субъекты, получавшие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы, чтобы получить соединение 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе 100 мг один раз в день, либо в дозе 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по крайней мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день. Субъекты, у которых лечение переключали на 12-й неделе, обрабатывались так, как если бы оно было прекращено на 12-й неделе с целью статистического анализа, тогда как у субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели. Следовательно, данные, представленные с 16 по 24 неделю, относятся только к данным для субъектов, продолжающих один и тот же курс лечения с 0 до 24 недели. На фиг. 19А показаны следующие группы: а) плацебо (сплошные ромбы), б) 50 мг один раз в день (сплошные квадратики), с) 100 мг один раз в день (сплошные треугольники) и d) 200 мг один раз в день (наклонные крестики). На фиг. 19В показаны следующие группы: а) плацебо (сплошные ромбы), б) 25 мг два раза в день (звездочки), с) 50 мг два раза в день (сплошные кружочки) и d) 100 мг два раза в день (крестики). Результаты, показанные на фигурах, рассчитываются с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед (LOCF), по которому недостающие данные обрабатываются, присваивая значение, записанное при последнем посещении пациента, ко всем последующим пропущенным визитам.

Фиг. 20 показывает распределение пациентов на протяжении 1-го исследования в течение 24 недель. С 0 по 12 неделю пациенты были рандомизированы и распределены на следующие группы: а) плацебо, б) 50 мг один раз в день, с) 100 мг один раз в день, d) 200 мг один раз в день, е) 25 мг два раза в день, f) 50 мг два раза в день и 100 мг два раза в день. На 12-й неделе субъекты, получавшие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы, чтобы получить соединение 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе 100 мг один раз в день, либо в дозе 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по крайней мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день. Субъекты, у которых лечение переключали на 12-й неделе, обрабатывались так, как если бы оно было прекращено на 12-й неделе с целью статистического анализа, тогда как у субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели.

Фиг. 21 показывает распределение пациентов на протяжении исследования 2 в течение 24 недель. С 0 по 12 неделю пациенты были рандомизированы и распределены на следующие группы: а) плацебо, б) 50 мг один раз в день, с) 100 мг один раз в день и d) 200 мг один раз в день. На 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто, по крайней мере, 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором,

и лечение продолжали до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели.

Фиг. 22 показывает распределение пациентов на протяжении 5-го исследования в течение 10 недель. С 0 по 10 неделю пациенты были рандомизированы и распределены на следующие группы: а) плацебо и б) 200 мг один раз в день.

Фиг. 23 показывает изменение уровня [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем (CFB) в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) во временных точках 2, 4, 6 и 10 недель в исследовании 5. На фиг. 23А показано среднее изменение в %, а на фиг. 23В показано среднее изменение в ммоль/л для следующих групп: а) плацебо (сплошные квадратики) и б) 200 мг один раз в день (наклонные крестики).

Фиг. 24 показывает изменение уровня [ЛПВП] по сравнению с исходным уровнем (CFB) в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) во временных точках 2, 4, 6 и 10 недель в исследовании 5. На фиг. 24А показано среднее изменение в %, а на фиг. 24В показано среднее изменение в ммоль/л для следующих групп: а) плацебо (сплошные ромбы) и б) 200 мг один раз в день (наклонные крестики).

Фиг. 25 показывает изменение атерогенного индекса по сравнению с исходным показателем в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) во временных точках 2, 4, 6 и 10 недель в исследовании 5. На фиг. 25А показано среднее изменение в %, а на фиг. 25В показано среднее изменение в ммоль/л для следующих групп: а) плацебо (сплошные квадратики) и б) 200 мг один раз в день (наклонные крестики).

Фиг. 26 показывает изменение уровня [общего холестерина] по сравнению с исходным уровнем (CFB) в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) во временных точках 2, 4, 6 и 10 недель в исследовании 5. На фиг. 26А показано среднее изменение в %, а на фиг. 26В показано среднее изменение в ммоль/л для следующих групп: а) плацебо (сплошные ромбы) и б) 200 мг один раз в день (наклонные крестики).

Фиг. 27 показывает распределение пациентов на протяжении 5-го исследования в течение 20 недель. С 0 по 10 неделю пациенты были рандомизированы и распределены в следующих группах: а) плацебо и б) 200 мг один раз в день. На 10 неделе пациенты классифицировались как ответившие на лечение и не ответившие на лечение. С 10-й недели до 20-й недели: а) сначала ответившие на лечение плацебо остаются на плацебо, и б) сначала не ответившие на лечение плацебо получают дозу 100 мг в сутки. В группе, сначала получавшей 200 мг один раз в день, ответившие на лечение рандомизируются между с) плацебо, d) 100 мг один раз в день, e) 200 мг один раз в день до 20 недель, тогда как не ответившие на лечение рандомизированы между f) плацебо и g) 200 мг один раз в день до 20 недель.

Фиг. 28 показывает изменение уровня [ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем (CFB) в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) более 20 недель в исследовании 5. На фиг. 28А показано среднее изменение в ммоль/л, а на фиг. 28В показано среднее изменение в % для следующих групп: а) продолжающие получать плацебо (сплошные ромбы), б) переключенные с плацебо на 100 мг один раз в день на 10 неделе (наклонные крестики), c) переключенные с 200 мг на плацебо на 10 неделе (заполненный квадрат), d) переключенные с 200 мг на 100 мг на 10 неделе (сплошные треугольники) и e) продолжающие получать 200 мг один раз в день (звездочка).

Фиг. 29 показывает изменение уровня [ЛПВП] по сравнению с исходным уровнем (CFB) в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) более 20 недель в исследовании 5. На фиг. 29А показано среднее изменение в ммоль/л, а на фиг. 29В показано среднее изменение в % для следующих групп: а) продолжающие получать плацебо (сплошные ромбы), б) переключенные с плацебо на 100 мг один раз в день на 10 неделе (наклонные крестики), c) переключенные с 200 мг на плацебо на 10 неделе (заполненный квадрат), d) переключенные с 200 мг на 100 мг на 10 неделе (сплошные треугольники) и e) продолжающие получать по 200 мг один раз в день (звездочка).

Фиг. 30 показывает изменение атерогенного индекса по сравнению с исходным показателем в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) более 20 недель в исследовании 5. На фиг. 30А показано среднее изменение в ммоль/л, а на фиг. 28В показано среднее изменение в % для следующих групп: а) продолжающие получать плацебо (сплошные ромбы), б) переключенные с плацебо на 100 мг один раз в день на 10 неделе (наклонные крестики), c) переключенные с 200 мг на плацебо на 10 неделе (заполненный квадрат), d) переключенные с 200 мг на 100 мг на 10 неделе (сплошные треугольники) и e) продолжающие получать 200 мг один раз в день (звездочка).

Фиг. 31 показывает изменение уровня [общего холестерина] по сравнению с исходным уровнем (CFB) в группе пациентов при введении соединения 1 (дозированное как [соединение 1:HCl:3H₂O]) более 20 недель в исследовании 5. На фиг. 31А показано среднее изменение в ммоль/л, а на фиг. 29В показано среднее изменение в % для следующих групп: а) продолжающие получать плацебо (сплошные ромбы), б) переключенные с плацебо на 100 мг один раз в день на 10 неделе (наклонные крестики), c) переключенные с 200 мг на плацебо на 10 неделе (заполненный квадрат), d) переключенные с 200 мг на 100 мг на 10 неделе (сплошные треугольники) и e) продолжающие получать 200 мг один раз в день (звездочка).

Подробное описание изобретения

Определения.

Следующие термины имеют значения, представленные ниже, и полезны для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения.

При описании изобретения, которое может включать соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций, следующие термины, если они используются, имеют следующие значения, если не указано иное. Следует также понимать, что при описании в настоящем документе любой из фрагментов, определенных ниже, может быть замещен рядом заместителей, и что для включения таких замещенных фрагментов в пределах их объема предназначены соответствующие определения, как изложено ниже. Если не указано иное, термин "замещенный" должен быть определен ниже. Следует также понимать, что при использовании в настоящем документе термины "группы" и "радикалы" могут считаться взаимозаменяемыми.

Использование единственного числа в отношении грамматических объектов подразумевает, что оно может использоваться в настоящем документе для обозначения одного или более чем одного (т.е., по крайней мере, одного). В качестве примера, "аналог" означает один аналог или более одного аналога.

"Фармацевтически приемлемый" обозначает утвержденный или одобренный законодательным учреждением федерального правительства или правительства штата, или соответствующего учреждения в странах помимо Соединенных Штатов, или приведенный в Фармакопее США или в других общепризнанных фармакопеях с целью использования на животных и, более конкретно, на человеке.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по данному изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли являются нетоксичными, могут быть неорганическими или органическими солями добавления кислот и солями добавления оснований. В частности, такие соли включают: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюконовая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лауриловая серная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксиафтоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли, образующиеся, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и тому подобное. Соли, кроме того, включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и тому подобное; а когда соединение содержит функциональную группу основания, они включают соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и тому подобные. Термин "фармацевтически приемлемый катион" относится к приемлемому катионному противоиону кислотной функциональной группы. Такими катионами являются катионы натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и тому подобное.

"Фармацевтически приемлемая несущая среда" относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или носителю, с помощью которого вводится соединение по данному изобретению.

"Сольват" относится к формам соединения, которые ассоциированы с растворителем, обычно путем реакции сольволиза. Эта физическая ассоциация включает водородную связь. Обычные растворители включают воду, EtOH, уксусную кислоту и тому подобное. Соединения по изобретению могут быть получены, например, в кристаллической форме и могут быть сольватированы или гидратированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, и дополнительно включают как стехиометрические сольваты, так и нестехиометрические сольваты. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" охватывает как жидкофазные, так и выделенные сольваты. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты и метанолаты.

Термин "субъект" включает человека. Термины "человек", "пациент" и "субъект" используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

"Эффективное количество" означает количество соединения по изобретению, которое при введении субъекту для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Эффективное количество" может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его

тяжести, а также от возраста, веса и т.д. субъекта, которого лечат.

"Предотвращение" или "предупреждение" относится к уменьшению риска приобретения или развития заболевания или нарушения (т.е. являясь причиной неразвития по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания у субъекта, который может быть подвергнут воздействию возбудителя болезни или предрасположен к заболеванию до начала заболевания).

Термин "профилактика" относится к "профилактике" и касается такой меры или процедуры, целью которой является предотвращение, а не лечение или ведение заболевания. Неограничивающие примеры профилактических мер могут включать введение вакцин; введение низкомолекулярного гепарина стационарным больным с риском тромбоза, например, при иммобилизации; введение противомаларийного агента, такого как хлорохин, перед посещением географического региона, где малярия является эндемичной, или риск заражения малярией высок; и введение липидного модулирующего агента пациенту с риском развития сердечно-сосудистых нарушений, как определено, например, с помощью атерогенного индекса или [ЛПНП], [ЛПВП] и/или [общим холестерином], для восстановления нормального уровня липидов у указанного пациента.

"Лечение" или "излечение" любого заболевания или расстройства в одном варианте осуществления относится к ослаблению болезни или нарушения (т.е. остановка заболевания или уменьшение проявления, степени или тяжести, по меньшей мере, одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечение" или "излечение" относится к улучшению, по меньшей мере, одного физического параметра, который субъект не может распознать. В еще одном варианте осуществления "лечение" или "излечение" относится к модулированию заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизация заметного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо и того, и другого. В следующем варианте осуществления "лечение" или "излечение" относится к замедлению прогрессирования заболевания.

Как используется в настоящем документе, термин "хронический" в хроническом состоянии относится к состоянию или заболеванию, которое является постоянным и/или длительным в тех эффектах, которые он производит, и/или приходит со временем. В частности, термин относится к состоянию или заболеванию, которое сохраняется в течение более 4 недель, или не менее 8 недель, или по меньшей мере 12 недель, или по меньшей мере 16 недель, или по меньшей мере 20 недель, или по меньшей мере 24 недель.

Как используется в настоящем документе, термин "сердечно-сосудистое заболевание" или "сердечно-сосудистое нарушение" относится к заболеваниям, поражающим сердце или кровеносные сосуды, или и то и другое. В частности, сердечно-сосудистое заболевание включает аритмию (предсердную или желудочковую, или и то и другое); атеросклероз и его последствия; стенокардию; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; аневризму сердца или сосудов; васкулит, инсульт; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца, почек или другого органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; гипертонию, клапанную болезнь сердца, сердечную недостаточность, аномальное кровяное давление; удар; вазоконстрикцию (в том числе связанную с мигренью); сосудистую аномалию, недостаточность, ограниченную одним органом или тканью. Более конкретно, термин относится к атеросклерозу.

Как используется в настоящем документе, термин "[общий холестерин]" относится к концентрации липопротеинов в сыворотке крови. В частности, нормативы по [общему холестерину] являются широко доступными, и рекомендуются нормальные значения между 150 и 199 мг/дл (или 3,88 и 5,15 ммоль/л) (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 2011).

Как используется в настоящем документе, термин "[ЛПНП]" относится к концентрации липопротеина низкой плотности в сыворотке крови. В частности, нормативы по [ЛПНП] являются широко доступными, и рекомендуются нормальные значения ≤ 130 мг/дл (или 3,36 ммоль/л) (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 2011).

Как используется в настоящем документе, термин "[ЛПВП]" относится к концентрации липопротеина высокой плотности в сыворотке крови. В частности, нормативы и по [ЛПВП] являются широко доступными, и рекомендуются нормальные значения ≥ 40 мг/дл (или $\geq 1,04$ ммоль/л) (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 2011).

Как используется в настоящем документе, термин "аномальный липидный профиль" относится к профилю, при котором [общий холестерин], [ЛПНП] и/или [ЛПВП] находятся вне рекомендованных значений, как указано выше. В конкретном аспекте аномальный липидный профиль характеризуется [общим холестерином] ниже 120 мг/дл (или ниже 3,1 ммоль/л), [ЛПНП] ниже 50 мг/дл (или ниже 1,3 ммоль/л). В другом конкретном аспекте аномальный липидный профиль характеризуется [ЛПВП] ниже 40 мг/дл (или ниже 1,04 ммоль/л).

Как используется в настоящем документе, термин "атерогенный индекс" относится к [общему холестерину] [ЛПВП].

Как используется в настоящем документе, термин "СРБ" относится к С-реактивному белку в сыво-

ротке крови, являющемся маркером воспаления. В частности, нормативы по СРБ являются широко доступными, и рекомендуются нормальные значения $<0,5$ мг/дл (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 2011).

Неожиданное обнаружение низкого холестерина или низкого [ЛПНП] холестерина у пациента, не принимающего лекарственное средство, снижающее уровень липидов, должно предполагать диагностическую оценку, включая измерения AST, ALT и тиреостимулирующего гормона; отрицательная оценка предполагает возможную основную причину.

"Соединение(я) по изобретению" и эквивалентные выражения предназначены для охвата соединений формулы(формул), описанных в настоящем документе, причем это выражение включает фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например, гидраты и сольваты фармацевтически приемлемых солей, где это позволяет такой контекст. Аналогичным образом ссылка на промежуточные соединения, заявлены они сами по себе или нет, предполагает распространение на их соли и растворимые формы, если контекстом это допускается.

Как используется в настоящем документе, термин "DAS28(CRP)" относится к клиническому показателю в диапазоне от 2,0 до 10,0 для определения статуса заболевания в данный момент времени и, таким образом, отслеживает прогресс и улучшение ревматоидного артрита у пациента, и включает число болезненных и припухших суставов из 28, определение СРБ по анализу крови и общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале. Значение DAS28(CRP) ниже 2,6 указывает на ремиссию, DAS28(CRP) между 2,6 и 3,2 указывает на низкую активность болезни, между 3,2 и 5,1 указывает на умеренную активность заболевания, тогда как показатель DAS28(CRP) выше 5,1 связан с высокой активностью болезни (Wells et al., 2008).

Как используется в настоящем документе, термин "пациент, страдающий РА", относится к человеку, страдающему РА, и, в частности, относится к индивидууму с показателем DAS28(CRP) выше 2,6.

Как используется в настоящем документе, термин "пациент, страдающий не РА", относится к человеку, не страдающему от РА, и, в частности, относится к индивидууму с показателем DAS28(CRP) ниже 2,6.

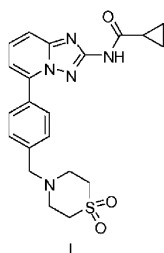
Как используется в настоящем документе, термин "изотопный вариант" относится к соединению, которое содержит неприродное соотношение изотопов одного или нескольких атомов, которые входят в состав такого соединения, например, "изотопный вариант" соединения может содержать один или несколько нерадиоактивных изотопов, таких как, например, дейтерий (^2H или D), углерод-13 (^{13}C), азот (^{15}N) или тому подобное. Следует понимать, что в соединении, где производится такая изотопная замена, следующие атомы, если они присутствуют, могут различаться, так что, например, водород может быть $^2\text{H}/\text{D}$, углерод может быть ^{13}C , или азот может быть ^{15}N , и что присутствие и размещение такие атомов может быть определено в рамках квалификации специалиста в данной области. Аналогичным образом изобретение может включать в себя получение изотопных вариантов с радиоизотопами, в случае, например, когда полученные соединения могут быть использованы для исследования распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Радиоизотопный тритий, т.е. ^3H и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно полезны для этой цели ввиду легкости их введения и наличия готовых средств обнаружения. Кроме того, могут быть получены соединения, которые замещены позитрон-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , и они могут быть использованы при исследованиях методом позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

Изобретение

В настоящем изобретении предложено применение соединения по изобретению для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, соединение по изобретению может действовать как ингибитор JAK и, более конкретно, JAK1.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Соответственно, в первом аспекте изобретения предложено применение соединения по изобретению для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, где указанное соединение по изобретению соответствует формуле I



В одном варианте осуществления соединение по изобретению не является изотопным вариантом.

В одном аспекте соединение по изобретению в соответствии с любым из описанных здесь вариан-

тов осуществления представлено в виде свободного основания.

В одном аспекте соединение по изобретению в соответствии с любым из описанных здесь вариантов осуществления представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

В одном аспекте соединение по изобретению в соответствии с любым из описанных здесь вариантов осуществления представляет собой сольват соединения.

В одном аспекте соединение по изобретению в соответствии с любым из описанных здесь вариантов осуществления представляет собой сольват фармацевтически приемлемой соли соединения. В конкретном варианте осуществления сольват фармацевтически приемлемой соли представляет собой аддукт [соединение формулы $1:HCl:3H_2O$].

Понятно, что соединения по изобретению могут быть метаболизированы с образованием биологически активных метаболитов.

Фармацевтические композиции

При использовании в качестве фармацевтического средства соединение по изобретению обычно вводят в виде фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармации, и они содержат, по меньшей мере, одно активное соединение по изобретению, соответствующее формуле I. Как правило, соединение по изобретению вводят в фармацевтически эффективном количестве. Количество соединения по настоящему изобретению, которое фактически вводится, обычно определяется врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, конкретное соединение по изобретению, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов у пациента и тому подобное.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить различными путями, включая пероральный, ректальный, трансдермальный, подкожный, внутрисуставный, внутривенный, внутримышечный и интраназальный. В зависимости от предполагаемого пути доставки соединение по изобретению, предпочтительно, представлено в виде инъекционных или пероральных композиций или в виде мазей, лосьонов, или в виде пластырей для трансдермального введения.

Композиции для перорального введения могут принимать форму объемных жидких растворов или суспензий или объемных порошков. Однако чаще всего композиции представлены в стандартных дозированных формах для облегчения точного дозирования. Термин "единичные стандартные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве унифицированных доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит predetermined количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательное веществом, несущей средой или носителем. Типичные единичные стандартные дозированные формы включают предварительно заполненные, предварительно отмеренные ампулы или шприцы в случае твердых жидких композиций, или пилюли, таблетки, капсулы или тому подобного в случае твердых композиций. В таких композициях соединение по изобретению, соответствующее формуле I, обычно представляет собой небольшой по количественному содержанию компонент (от примерно 0,1 до примерно 50 мас.% или предпочтительно от примерно 1 до примерно 40 мас.%), и остальное представляет собой различные несущие среды или носители и вспомогательные средства для обработки, необходимые для формирования желаемой формы дозирования.

Жидкие формы, пригодные для перорального введения, могут включать подходящую водную или неводную несущую среду, содержащую буферы, суспендирующие и дозирующие агенты, красители, ароматизаторы и тому подобное. Твердые формы могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или соединение по изобретению аналогичного характера: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, разрыхляющий агент, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подслащивающий агент, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мятный или апельсиновый ароматизатор.

Инъецируемые композиции обычно основаны на инъекционном стерильном физиологическом растворе или забуференном фосфатом физиологическом растворе, или на других инъекционных носителях, известных в данной области. Как и ранее, активное соединение по изобретению, соответствующее формуле I, в таких композициях обычно является небольшим по количественному содержанию компонентом, часто составляющим от примерно 0,05 до 10 мас.%, остальное составляет инъекционный носитель и тому подобное.

Трансдермальные композиции обычно готовят в виде мази или крема для местного применения, они содержат активный ингредиент (ингредиенты) обычно в количестве от примерно 0,01 до примерно 20 мас.%, предпочтительно, от примерно 0,1 до примерно 20 мас.%, предпочтительно, от примерно 0,1 до около 10 мас.% и, более предпочтительно, от примерно 0,5 до примерно 15 мас.%. При приготовлении в виде мази активные ингредиенты обычно объединяют либо с парафиновой, либо со смешивающейся с водой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть приготовлены в виде крема, например, масло-в-воде. Такие трансдермальные препараты хорошо известны в данной области и обычно включают в себя дополнительные ингредиенты для усиления проникновения в кожу активных ингреди-

ентов или препарата. Все такие известные трансдермальные композиции и ингредиенты включены в объем настоящего изобретения.

Соединение по изобретению также может быть введено с помощью трансдермального устройства. Соответственно, чрескожное введение может быть осуществлено с использованием трансдермальной терапевтической системы типа либо резервуара, либо пористой мембраны, либо разновидности твердой матрицы.

Вышеописанные компоненты для перорально вводимых, инъектируемых или вводимых местно композиций являются просто показательными. Другие материалы, а также способы обработки и тому подобное изложены в части 8 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Соединение по изобретению можно также вводить в форме для замедленного высвобождения или из систем доставки лекарственного средства с пролонгированным высвобождением. Описание характерных материалов с пролонгированным высвобождением можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences.

Следующие примеры препаратов иллюстрируют типичные фармацевтические композиции, которые могут быть получены в соответствии с настоящим изобретением. Однако настоящее изобретение не ограничивается следующими фармацевтическими композициями.

Препарат 1 - таблетки.

Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, может быть смешано в виде сухого порошка с сухим желатиновым связующим в приблизительном массовом соотношении 1:2. В качестве смазки может быть добавлено небольшое количество стеарата магния. Смесь может быть формована в таблетки по 300 мг (100 мг активного соединения по изобретению, соответствующего формуле I, на таблетку) на таблеточном прессе.

Препарат 2 - капсулы.

Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, может быть смешано в виде сухого порошка с сухим желатиновым связующим в приблизительном массовом соотношении 1:2. Смесь может быть заполнена в капсулы по 200 мг (100 мг активного соединения по изобретению, соответствующего формуле I, на капсулу).

Препарат 3 - жидкость.

Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, (100 мг) может быть смешано с сахарозой (1,75 г) и ксантановой смолой (4 мг), и полученная смесь может быть перемешана, пропущена через сито № 10 меш США, а затем смешана с предварительно приготовленным раствором микрокристаллической целлюлозы и натрия карбоксиметилцеллюлозы (11:89, 50 мг) в воде. Могут быть разбавлены водой и добавлены при перемешивании бензоат натрия (10 мг), ароматизатор и краситель. Далее при перемешивании может быть добавлено достаточное количество воды. Кроме того, достаточное количество воды может быть добавлено для получения общего объема 5 мл.

Препарат 4 - таблетки.

Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, может быть смешано в виде сухого порошка с сухим желатиновым связующим в приблизительном массовом соотношении 1:2. В качестве смазки может быть добавлено незначительное количество стеарата магния. Смесь может быть формована в таблетки 300-600 мг (100-200 мг активного соединения по изобретению, соответствующего формуле I) на таблеточном прессе.

Препарат 5 - инъекция.

Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, может быть растворено или суспендировано в буферной стерильной солевой инъекционной водной среде до концентрации приблизительно 5 мг/мл.

Препарат 6 - местный.

Стеариловый спирт (250 г) и белый вазелин (250 г) могут быть расплавлены при температуре около 75°C, а затем может быть добавлена растворенная в воде (около 370 г) смесь соединения, соответствующего формуле I (100 г), метилпарабена (0,25 г), пропилпарабена (0,15 г) лаурилсульфата натрия (10 г) и пропиленгликоля (120 г), и полученная смесь может быть перемешана до тех пор, пока она не застынет.

Способы лечения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В конкретном варианте осуществления сердечно-сосудистым заболеванием является атеросклероз.

В дополнительных аспектах способа лечения данное изобретение относится к способам профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего сердечно-сосудистыми нарушениями, где эти способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, которые описаны в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте осуществления сердечно-сосудистым нарушением является атеросклероз.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с аномальным липидным профилем. В конкретном варианте осуществления аномальный липидный профиль характеризуется [ЛПНП] ниже 50 мг/дл (или ниже 1,3 ммоль/л) и [ЛПВП] ниже 40 мг/дл (или ниже 1,04 ммоль/л).

В дополнительных аспектах способа лечения данное изобретение относится к способам профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего сердечно-сосудистыми заболеваниями, где эти способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, которые описаны в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте осуществления аномальный липидный профиль характеризуется [ЛПНП] ниже 50 мг/дл (или ниже 1,3 ммоль/л) и [ЛПВП] ниже 40 мг/дл (или ниже 1,04 ммоль/л).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, страдающих не РА. В конкретном варианте осуществления состояние, связанное не с РА, оценивается по шкале DAS28(CRP). В более конкретном варианте осуществления состояние, связанное не с РА, оценивается с помощью DAS28(CRP), где показатель DAS28(CRP) меньше 2,6. В наиболее конкретном варианте осуществления состояние, связанное не с РА, оценивается по шкале DAS28(CRP), где показатель DAS28(CRP) меньше 2,6, а СРБ больше 3 мг/л.

В дополнительных аспектах способа лечения данное изобретение относится к способам профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых нарушений у пациента, страдающего не РА, которые включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте осуществления состояние, связанное не с РА, оценивается по шкале DAS28(CRP). В более конкретном варианте осуществления состояние, связанное не с РА, оценивается с помощью DAS28(CRP), где показатель DAS28(CRP) меньше 2,6. В наиболее конкретном варианте осуществления состояние, связанное не с РА, оценивается по шкале DAS28(CRP), где показатель DAS28(CRP) меньше 2,6, а СРБ больше 3 мг/л.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению, для профилактики и/или лечения хронических сердечно-сосудистых заболеваний у пациента, страдающего РА, где соединение по изобретению или фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению, вводятся по меньшей мере один раз в неделю в течение более 4 недель или по меньшей мере 8, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 16, по меньшей мере 20, по меньшей мере 24, не менее 28, по меньшей мере 32 или по меньшей мере 36 недель. В конкретном варианте осуществления соединение по изобретению или фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению, вводятся в течение периода по меньшей мере 12, по меньшей мере 24 или по меньшей мере 36 недель. В конкретном варианте осуществления состояние, связанное не с РА, оценивается по шкале DAS28(CRP). В конкретном варианте осуществления клиническое состояние пациента, страдающего РА, оценивается по шкале DAS28(CRP), где показатель DAS28(CRP) больше 3,2.

В дополнительном способе лечения данное изобретение относится к способам профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых нарушений и/или дислипидемии у пациента, страдающего РА, которые включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте осуществления соединение по изобретению или фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению, вводятся, по меньшей мере, один раз в неделю в течение более 4 недель или по меньшей мере 8, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 16, по меньшей мере 20, по меньшей мере 24, по меньшей мере 28, по меньшей мере 32 или по меньшей мере 36 недель. В конкретном варианте осуществления соединение по изобретению или фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению, вводятся в течение периода по меньшей мере 12, по меньшей мере 24 или по меньшей мере 36 недель. В конкретном варианте осуществления клиническое состояние пациента, страдающего РА, оценивается по шкале DAS28(CRP). В конкретном варианте осуществления клиническое состояние пациента, страдающего РА, оценивается по шкале DAS28(CRP), где показатель DAS28(CRP) больше 3,2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для профилактики и/или лечения хронических сердечно-сосудистых заболеваний, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль вводятся 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 раз в неделю. В конкретном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят 1, 2 или 3 раза в неделю.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для профи-

лактики и/или лечения хронических сердечно-сосудистых заболеваний, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 раз в неделю в течение более 4 недель. В конкретном варианте осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят 1, 2 или 3 раза в неделю в течение более 4 недель.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для профилактики и/или лечения хронических сердечно-сосудистых заболеваний, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 раз в неделю в течение периода, по меньшей мере, 12 недель. В конкретном варианте осуществления соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят 1, 2 или 3 раза в неделю в течение по меньшей мере 12 недель.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для профилактики и/или лечения хронических сердечно-сосудистых заболеваний, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 раз в неделю в течение, по меньшей мере, 24 недель. В конкретном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят 1, 2 или 3 раза в неделю в течение, по меньшей мере, 24 недель.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для профилактики и/или лечения хронических сердечно-сосудистых заболеваний, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 25–400 мг в день. В конкретном варианте осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 100–250 мг в день.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для профилактики и/или лечения хронических сердечно-сосудистых заболеваний, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 200 мг один раз в день.

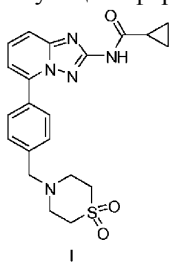
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтических композиций, содержащих соединение по изобретению, для профилактики и/или лечения хронических сердечно-сосудистых заболеваний, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 100 мг два раза в день.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающему стадии:

определение уровней DAS28(CRP) у пациента путем подсчета числа болезненных и припухших суставов из 28 возможных, определение CRP по анализу крови и общая оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале,

сравнение уровня DAS28(CRP) с индексом активности болезни, где показатель ниже 2,6 указывает на ремиссию, показатель между 2,6 и 3,2 указывает на низкую активность болезни, показатель между 3,2 и 5,1 свидетельствуют об умеренной активности болезни, а показатель выше 5,1 связан с высокой активностью болезни,

определение дозы соединения, соответствующего формуле I



или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей от 25 до 400 мг, для введения указанному пациенту; и

введение дозы соединения, определенной на предыдущей стадии, пациенту.

Уровни инъектируемых доз варьируются от примерно от 0,1 мг/кг/ч до по меньшей мере 10 мг/кг/ч, все в течение от примерно 1 до примерно 120 ч и особенно от 24 до 96 ч. Для достижения адекватных уровней устойчивого состояния может также вводиться предварительный болюс от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг или более. Ожидается, что максимальная общая доза не будет превышать около 1 г/день для пациента весом от 40 до 80 кг.

Для профилактики и/или лечения длительных состояний, таких как хронические состояния, режим лечения обычно растягивается на многие месяцы или лет, поэтому пероральное дозирование является предпочтительным для удобства пациента и переносимости. При пероральном дозировании характерными режимами являются от одной до четырех регулярных доз ежедневно, особенно от одной до трех регулярных доз ежедневно, обычно от одной до двух регулярных доз ежедневно, и чаще всего одну регулярную дозу ежедневно. В качестве альтернативы для препаратов длительного действия с пероральным до-

зированием характерными режимами являются один раз в две недели, один раз в неделю и один раз в день. В частности, схема приема лекарственного средства может составлять каждые 1-14 дней, более конкретно, 1-10 дней, особенно более 1-7 дней и наиболее предпочтительно 1-3 дня.

Используя эти схемы дозирования, каждая доза обеспечивает от примерно 25 до примерно 400 мг соединения по изобретению, причем каждая из конкретных доз составляет от примерно 50 до примерно 250 мг и, в частности, от примерно 100 до примерно 200 мг.

Дозы для трансдермального введения обычно выбирают для обеспечения аналогичных или более низких уровней в крови, чем достигается с использованием инъекционных доз.

При использовании с целью предотвращения начала состояния соединение по изобретению будет вводиться пациенту, которому грозит риск развития состояния, как правило, по рекомендации и под наблюдением врача, при уровнях дозировки, описанных выше. Пациенты с риском развития определенного состояния обычно включают таких, у которых имеется семейный анамнез состояния, или таких, у которых генетическим тестированием или скринингом было установлено, что они являются особенно восприимчивыми к развитию состояния.

Способы химического синтеза

Основные.

Соединение по изобретению можно получить из легко доступных исходных материалов, используя следующие общие методы и способы. Понятно, что в тех случаях, когда указаны типичные или предпочтительные условия осуществления способа (т.е. температура реакции, время, молярные соотношения реагентов, растворители, давление и т.д.), то также могут быть использованы другие условия осуществления способа, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных реагентов или используемого растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области с помощью обычных процедур оптимизации.

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области, для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп могут быть необходимы обычные защитные группы. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для введения защитных групп и удаления защитных групп хорошо известны в данной области (Wuts and Greene, 2012).

Следующие способы представлены в деталях в виде получения соединения по изобретению, определенного выше, и сравнительных примеров. Соединение по изобретению может быть получено специалистом в области органического синтеза из известных или коммерчески доступных исходных материалов и реагентов.

Все реагенты были торгового качества и использовались в том виде, как были получены, без дополнительной очистки, если не указано иное. Для реакций, проводимых в инертной атмосфере, использовали коммерчески доступные безводные растворители. Во всех других случаях использовали растворители для реагента, если не указано иное. Колонную хроматографию проводили на силикагеле 60 (35-70 мкм). Тонкослойную хроматографию проводили с использованием предварительно покрытых силикагелем пластин F-254 (толщина 0,25 мм). Спектры ^1H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DPX 400 NMR (400 МГц) или на спектрометре Bruker Advance 300 NMR (300 МГц). Химические сдвиги (δ) для спектров ^1H ЯМР представлены в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана (δ 0,00) или соответствующего пика остаточного растворителя, т.е. CHCl_3 (δ 7,27) в качестве внутреннего стандарта. Мультиплетность указана в виде синглета (с), дублета (д), триплета (т), квартета (кв), квинтуплета (квин), мультиплета (м) и широкого сигнала (шир.). Спектры электрораспыления МС были получены на спектрометре LC/MS Waters или Waters Acquity H-Class UPLC, соединенном со спектрометром Waters Mass detector 3100. Используемые колонки: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 2,1 мм вн. диам.×50 мм длина, Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, 2,1 мм вн. диам.×30 мм длина или Waters Xterra MS 5 мкм C18, 100×4,6 мм. В способах использовали либо $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (H_2O содержит либо 0,1% ТФУ, либо 0,1% NH_3), либо $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (H_2O содержит 0,05% ТФУ). Микроволновый нагрев проводили с инициатором Biotage.

Таблица I

Список сокращений, используемых в экспериментальном разделе

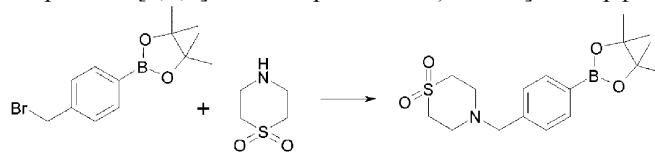
Сокращение	Определение
мкл	микролитр
мкм	микромолярный
шир. с	широкий синглет
DCM	дихлорметан
ДМФ	N, N-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
срм	число в минуту
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
FBS	эмбриональная бычья сыворотка
экв.	эквиваленты
г	грамм
ч	час
ЖХМС	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
м	мультиплет
MeCN	ацетонитрил
мг	миллиграмм
мин	минута
мл	миллилитр
МГц	мегагерц
н	нормальный
ЯМР	ядерно магнитный резонанс
PdCl ₂ dppf	[1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен] - дихлорпалладий (II)
м.д.	миллионные доли
кв	квадруплет
РНК	рибонуклеиновая кислота
один раз в день (qd)	quo die (один раз в день)
с	синглет
два раза в день (bid)	bis in die (два раза в день)
ShRNA	короткие РНК, образующие шпильки
т	триплет
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
об.:об.	объем:объем
СРБ	С-реактивный белок
NRI	подстановка нереспондера
LOCF	перенос данных последнего наблюдения вперед
CFB	изменение относительно исходного уровня

Синтетическое получение соединения по изобретению

Пример 1. Получение соединения 1.

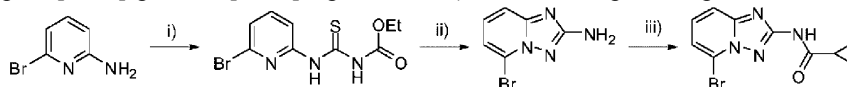
1.1. Путь 1.

1.1.1. 4-[4-(4,4,5,5-Тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензил]тиоморфолин-1,1-диоксид



2-(4-Бромметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан (1 экв.) и DIPEA (2 экв.) растворяли в DCM/MeOH (5:1, об.:об.) в атмосфере N_2 и по частям добавляли тиоморфолин 1,1-диоксид (2 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По истечении этого времени реакция завершалась. Растворитель выпаривали. Соединение экстрагировали EtOAc и водой, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным $MgSO_4$. Органические слои фильтровали и упаривали. Конечное соединение выделяли без дополнительной очистки.

1.1.2. (5-Бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)амид циклопропанкарбоновой кислоты



1.1.2.1. Стадия i): 1-(6-бромпиридин-2-ил)-3-карбозокситиомочевина.

К раствору 2-амино-6-бромпиридина (1) (253,8 г, 1,467 моль) в DCM (2,5 л), охлажденному до $5^\circ C$, в течение 15 мин добавляли по каплям этоксикарбонилизотиоцианат (173,0 мл, 1,467 моль). Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры ($20^\circ C$) и перемешивали в течение 16 ч. Упаривание в вакууме давало твердое вещество, которое может быть собрано фильтрованием, тщательно промыто петролейным эфиром (3×600 мл) и высушено на воздухе с получением желаемого продукта. Тиомочевину можно было использовать как таковую на следующей стадии без какой-либо очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12,03 (1H, шир. с), 8,81 (1H, д), 8,15 (1H, шир. с), 7,60 (1H, т), 7,32 (1H, дд), 4,31 (2H, кв), 1,35 (3H, т).

1.1.2.2. Стадия ii): 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-иламин.

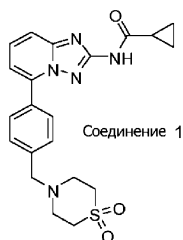
К суспензии гидрохлорида гидроксиламина (101,8 г, 1,465 моль) в EtOH/MeOH (1:1, 900 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (145,3 мл, 0,879 моль), и смесь перемешивали при комнатной температуре ($20^\circ C$) в течение 1 ч. Затем добавляли 1-(6-бромпиридин-2-ил)-3-карбозокситиомочевину (2) (89,0 г, 0,293 моль), и смесь медленно нагревали до кипения с обратным холодильником (примечание: для гашения выделяющегося H_2S был необходим скруббер с хлорной известью). Через 3 ч при кипячении с обратным холодильником смесь охлаждали и фильтровали для сбора осажженного твердого вещества. Далее продукт собирали выпариванием фильтрата в вакууме, добавляли H_2O (250 мл) и фильтровали. Объединенные твердые вещества последовательно промывали H_2O (250 мл), EtOH/MeOH (1:1, 250 мл) и Et_2O (250 мл), затем высушили в вакууме с получением производного триазолопиридина (3) в виде твердого вещества. Тиомочевину можно было использовать как таковую на следующей стадии без какой-либо очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,43-7,34 (2H, м, 2x ароматический H), 7,24 (1H, дд, J 6,8 и 1,8 Гц, ароматический H), 6,30 (2H, шир., NH_2); m/z 213/215 (1:1, M+H $^+$, 100%).

1.1.2.3. Стадия iii): (5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)амид циклопропанкарбоновой кислоты.

К раствору 2-аминотриазолопиридина, полученного на предыдущей стадии (7,10 г, 33,3 ммоль), в сухом MeCN (150 мл) при $5^\circ C$ добавляли Et_3N (11,6 мл, 83,3 ммоль), а затем циклопропанкарбонилхлорид (83,3 ммоль). Затем реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали до тех пор, пока весь исходный материал не расходовался. Если требовалось, для обеспечения полного взаимодействия добавляли еще Et_3N (4,64 мл, 33,3 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (33,3 ммоль). После упаривания растворителя в вакууме полученный остаток обрабатывали 7н. раствором аммиака в метаноле (50 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды (в течение от 1 ч до 16 ч) для гидролиза любого бис-ацилированного продукта. Выделение продукта осуществляли путем удаления летучих веществ в вакууме с последующим растиранием в Et_2O (50 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали H_2O (2×50 мл), ацетоном (50 мл) и Et_2O (50 мл), затем высушивали в вакууме с получением желаемого соединения.

1.1.3. Соединение 1

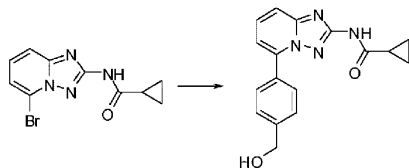


К раствору (5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-амида циклопропанкарбоновой кислоты в смеси 1,4-диоксан/вода (4:1) добавляли 4-[4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензил]тиоморфолин-1,1-диоксид (1,1 экв.). К раствору добавляли K_2CO_3 (2 экв.) и $PdCl_2dppf$ (0,03 экв.). Полученную смесь затем нагревали на масляной бане при $90^\circ C$ в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Добавляли воду, и раствор экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным $MgSO_4$ и упаривали в вакууме. Конечное соединение получали после очистки флеш-хроматографией.

Альтернативно, после завершения реакции добавляли поглотитель палладия, такой как 1,2-бис(дифенилфосфино)этан, реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Остаток на фильтре вновь суспендировали в подходящем растворителе (например, ацетоне), твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали большим количеством ацетона и сушили. Полученное твердое вещество вновь суспендировали в воде, добавляли водную HCl и после перемешивания при комнатной температуре полученный раствор фильтровали через целит (Celpure P300). Затем к фильтрату добавляли водный раствор $NaOH$, и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре, твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили отсасыванием. Наконец, слой на фильтре повторно растворяли в смеси ТГФ/ H_2O , обрабатывали палладием (например, SMOPEX 234) при $50^\circ C$, суспензию фильтровали, органические растворители удаляли упариванием, и полученную суспензию промывали водой и метанолом, сушили и процеживали, получая требуемое соединение в виде свободного основания.

1.2. Путь 2.

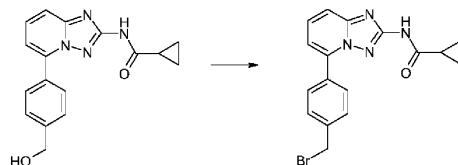
1.2.1. Стадия 1: [5-(4-гидроксиметилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]амид циклопропанкарбоновой кислоты



К раствору (5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)амида циклопропанкарбоновой кислоты в смеси 1,4-диоксан/вода (4:1) добавляли 4-(гидроксиметил)фенилбороновую кислоту (1,1 экв.). К раствору добавляли K_2CO_3 (2 экв.) и $PdCl_2dppf$ (0,03 экв.).

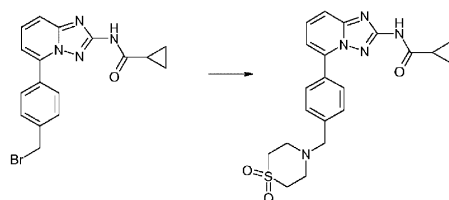
Полученную смесь затем нагревали на масляной бане при $90^\circ C$ в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Добавляли воду, и раствор экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным $MgSO_4$ и упаривали в вакууме. Полученную смесь использовали без дополнительной очистки.

1.2.2. Стадия 2: [5-(4-бромметилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]амид циклопропанкарбоновой кислоты



К раствору [5-(4-гидроксиметилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]амида циклопропанкарбоновой кислоты (1,0 экв.) в хлороформе медленно добавляли трибромид фосфора (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, гасили льдом и водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный белый остаток растирали в смеси дихлорметан/диэтиловый эфир 2:1 с получением желаемого продукта.

1.2.3. Стадия 3



[5-(4-Бромметилфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]амид циклопропанкарбоновой кислоты (1 экв.) и DIPEA (2 экв.) растворяли в смеси DCM/MeOH (5:1 об.:об.) в атмосфере N₂ и добавляли по каплям 1,1-диоксид тиоморфолина (1,1 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По истечении этого времени реакция завершалась.

Растворитель выпаривали. Соединение растворяли в DCM, промывали водой и сушили над безводным MgSO₄. Органические слои фильтровали и упаривали. Конечное соединение выделяли колоночной хроматографией, используя EtOAc, с получением желаемого продукта.

1.3. Получение аддукта [соединение 1·HCl:3H₂O].

Идентификация и получение соли и сольватов соединения 1 раскрыты в заявке РСТ/EP2015/052242.

1.3.1. Схема синтеза 1.

К соединению 1 (44 кг, 1,0 экв.) в инертной атмосфере добавляли воду (15 отн. об., 1000 л) и смесь перемешивали при 50°C. В течение 10-15 мин при максимальной температуре 55°C добавляли 3,5 экв. водн. HCl (5 отн. об.). По завершении добавления перемешивание продолжали при 50°C в течение 15 мин и затем реакцию охлаждали до 15°C и перемешивали при этой температуре в течение по меньшей мере 12 ч, но не более 24 ч.

Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием, слой на фильтре промывали водой (2,0 отн. об.) и слой на фильтре сушили в атмосфере азота в течение, по меньшей мере, 4 ч с получением желаемого продукта.

1.3.2. Схема синтеза 2.

К соединению 1 (45 г, 106 ммоль, 1 экв.) в инертной атмосфере добавляли DCM (675 мл) и метанол (225 мл). Полученную суспензию нагревали до 35°C при перемешивании и добавляли 15%-ный раствор тринатриевой соли тримеркаптотриазина в воде (22,5 г, 14 ммоль, 0,13 экв.), и полученный раствор перемешивали в течение 5 ч, после чего раствор фильтровали через бумагу 0,45 мкм под давлением азота.

К фильтрату добавляли воду (50 мл), и полученную двухфазную смесь перемешивали при 35°C в течение 15 мин, после чего фазы разделяли, и органическому слою давали остыть до 20°C и промывали два раза по более 50 мл воды.

Органический слой охлаждали до 15-20°C, затем в течение 30 мин добавляли 10%-ный раствор HCl в метаноле (42,4 г, 116 ммоль, 1,10 экв.), вызывая осаждение твердого вещества. Суспензию дополнительно перемешивали при 20°C в течение 3 ч, затем осадок выделяли фильтрованием, осадок промывали метанолом (2×50 мл) с получением желаемого соединения, которое сушили в вакууме при 45°C в течение 3 ч. Затем осадок вновь суспендировали в воде (220 мл) и перемешивали в течение 6 ч при 50°C, а затем охлаждали до 15-20°C. Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием, и осадок промывали водой (2×30 мл) и сушили при 45°C в течение 3 ч с получением желаемого продукта.

1.3.3. Схема синтеза 3.

1.3.3.1. Стадия 1: соединение 1·HCl·MeOH.

К соединению 1 (100 г, 235 ммоль, 1 экв.), суспендированному в DCM (1,5 л), добавляли MeOH (0,5 л), и полученный раствор нагревали до 35°C. Добавляли 85%-ный раствор тринатрий тримеркаптотриазина (8,7 г, 3 ммоль, 0,13 экв.) в воде (42 мл), и полученную смесь перемешивали при 35°C в течение, по меньшей мере, 5 ч. Затем раствор фильтровали на 0,45 мкм бумажном фильтре под давлением азота.

К полученному раствору добавляли воду (150 г), перемешивали при 35°C в течение 15-30 мин, и двухфазную смесь разделяли. Органический слой дважды промывали водой (2×150 г).

Наконец, добавляли раствор HCl в MeOH (10% мас./мас.) (141 г), и суспензию перемешивали при 20°C в течение 3 ч, и полученное твердое вещество отделяли фильтрованием, осадок промывали MeOH (2×118 г), высушивали в вакууме в течение 3 ч при 45°C с получением соединения 1·HCl·MeOH.

1.3.3.2. Стадия 2: соединение 1·HCl·3H₂O.

К муравьиной кислоте (200 г, 1,6 экв.) в воде (36 г, 0,4 экв.) добавляли соединение 1·HCl·MeOH (100 г, 1 экв.), полученное на стадии 1 выше. Полученную смесь нагревали до 55°C при перемешивании, и раствор фильтровали через 0,45 мкм фильтровальный картридж. Добавляли 85 мкл муравьиной кислоты (200 г), и смесь охлаждали до 28-32°C при осторожном перемешивании.

Затем добавляли воду (100 г), далее соединение 1·HCl·3H₂O (1 г), вызывая осаждение соединения 1·HCl·1,5HCO₂H.

При перемешивании при 28-32°C порциями добавляли воду (2 л), 8 порций по 100 мл, 1 порция в 200 мл и 2 порции по 500 мл.

Полученную суспензию затем фильтровали, осадок промывали водой (2-100 мл) и сушили при 30-35°C с получением соединения 1·HCl·3H₂O.

Биологические примеры

Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, было подробно описано, и данные раскрыты в WO 2010/149769 (Menet and Smits, 2010). Синтез соли и подходящих препаратов был описан в РСТ/EP2015/052239 и в РСТ/EP2015/052242.

Аналогично, соединение по изобретению, соответствующее формуле I, было подробно описано, и данные раскрыты в WO 2013/189771 (Van't Klooster et al., 2013).

Пример 2. Клинические условия.

2.1. Исследование 1 - РА пациенты с неадекватным ответом на метотрексат.

2.1.1. План клинического исследования.

Методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо на пациентах с умеренно тяжелой активностью, у которых имеется неадекватный ответ на метотрексат (MTX) (перорально или парентерально).

595 субъектов, рандомизированных на один из 6 режимов дозирования соединения 1 (дозирование в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) (3 уровня доз, вводимые один или два раза в день) или плацебо в дополнение к стабильной дозе MTX каждого субъекта.

2.1.2. Продолжительность исследования.

Продолжительность лечения: 24 недели.

2.1.3. Лечение.

Соединение 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) дозировали в течение двенадцати недель один раз в день (qd) (50 мг, 100 мг или 200 мг) или два раза в день (bid) (25 мг, 50 мг или 100 мг); или плацебо.

На 12-й неделе субъекты, получавшие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы на получение соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе 100 мг один раз в день, либо в дозе 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по крайней мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, и субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день. Субъекты, у которых лечение переклещивало на 12-й неделе, обрабатывались так, как если бы оно было прекращено на 12-й неделе с целью статистического анализа, тогда как у субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели.

2.1.4. Участники.

2.1.4.1. Главные критерии отбора:

мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет в день подписания информированного согласия, диагноз РА не менее чем за 6 месяцев до скрининга и соответствие критериям ACR/EULAR 2010 года функционального класса I-III РА и ACR (Aletaha et al., 2010),

≥ 6 набухших суставов (из подсчета 66 суставов) и ≥ 8 болезненных суставов (из подсчета 68 суставов) при скрининге и на исходном уровне,

скрининг сыворотки с-реактивного белка (СРБ) $\geq 0,7 \times$ верхняя граница лабораторного нормального диапазона (ULN),

на MTX в течение ≥ 6 месяцев и на стабильной дозе (от 15 до 25 мг/неделю) MTX в течение не менее 4 недель до скрининга и продолжение текущего режима на протяжении всего исследования. Такие низкие стабильные дозы MTX как 10 мг/неделю допускались при наличии подтвержденных данных о проблемах непереносимости или безопасности при более высоких дозах.

2.1.4.2. Основные критерии невключения:

текущая терапия любыми болезнями модифицирующими антиревматическими препаратами (DMARD), отличными от MTX, включая пероральное или инъекционное золото, сульфасалазин, противовоспалительные препараты, азатиоприн или D-пеницилламин, в течение 4 недель до исходного уровня, циклоспорин в течение 8 недель до исходного уровня и лефлуномид в течение 3 месяцев до исходного уровня или минимум за 4 недели до исходного уровня, если после 11 дней стандартной терапии холестирамином;

текущее или предшествующее лечение РА биологическим DMARD, за исключением биологических DMARD, вводимых при исследовании на реальной клинической практике, проводимом более 6 месяцев до скрининга (12 месяцев для ритуксимаба или других агентов, истощающих В-клетки), где биологический DMARD был эффективным, и если оно было прекращено, это не должно было быть из-за отсутствия эффективности;

предшествующее лечение в любое время с помощью цитотоксического агента, отличного от MTX, до скрининга.

2.2. Исследование 2 - монотерапия РА пациентов соединением 1.

2.2.1. Цель исследования.

Рандомизированное, методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо многоцентровое клиническое исследование IIb фазы с целью подбора дозы соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]), вводимого в течение 24 недель в качестве монотерапии пациентам с умеренно тяжелым активным ревматоидным артритом, у которых неадекватный ответ только на метотрексат.

2.2.2. План исследования.

Методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо на пациентах с умеренно тяжелой активностью, у которых имеется неадекватный ответ на метотрексат (MTX) (перорально или парентерально).

280 субъектов, рандомизированных на одну из 3 доз соединения 1 (дозуемое в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) или плацебо, даваемое один раз в день (qd).

2.2.3. Продолжительность исследования.

Продолжительность лечения: 24 недели.

2.2.4. Лечение.

Двенадцать недель лечения соединением 1 (дозуемое в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) при 50 мг, 100 или 200 мг один раз в день; или плацебо. На 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели.

2.2.5. Участники.

2.2.5.1. Главные критерии отбора:

мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет в день подписания информированного согласия, диагноз РА не менее чем за 6 месяцев до скрининга и соответствие критериям ACR/EULAR 2010 года функционального класса I-III РА и ACR,

≥ 6 набухших суставов (из подсчета 66 суставов) и ≥ 8 болезненных суставов (из подсчета 68 суставов) при скрининге и на исходном уровне,

скрининг сыворотки с-реактивного белка (СРБ) $\geq 0,7 \times$ верхняя граница лабораторного (контрольного) нормального диапазона (ULN),

неадекватный ответ с точки зрения либо отсутствия эффективности, либо токсичности к MTX, отмытый от MTX в течение как минимум 4 недель до или в процессе скрининга.

2.2.5.2. Основные критерии не включения:

модифицирующий противоревматический препарат (DMARD), включая пероральное или инъекционное золото, сульфасалазин, азатиоприн или D пеницилламин в течение 4 недель до исходного уровня, циклоспорин в течение 8 недель до исходного уровня и лефлуномид в течение 3 месяцев до исходного уровня или минимум 4 недель до исходного уровня, если после 11 календарных дней стандартной терапии холестирамином, за исключением противомаларийных препаратов, которые должны быть в стабильной дозе в течение по меньшей мере 12 недель до исходного уровня;

текущее или предшествующее лечение РА биологическим DMARD, за исключением биологических DMARD, вводимых при исследовании на реальной клинической практике, проводимом более 6 месяцев до скрининга (12 месяцев для ритуксимаба или других агентов, истощающих В-клетки), и где биологический DMARD был эффективным, и если оно было прекращено, это не должно было быть из-за отсутствия эффективности;

предшествующее лечение в любое время с помощью цитотоксического агента, отличного от MTX, до скрининга.

2.3. Исследование 3 - здоровые добровольцы.

2.3.1. Цель исследования.

Рандомизированное методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо исследование для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики нескольких пероральных доз соединения 1 (дозуемого в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) на здоровых субъектах японской и кавказской национальностей.

2.3.2. План исследования.

Рандомизированный, методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо, одноцентровый последовательный план исследования.

2.3.3. Продолжительность исследования.

Приблизительно 6 недель.

2.3.4. Лечение.

Соединение 1 (дозуемое в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) вводили в течение 10 дней в виде пероральной покрытой пленкой таблетки (25 и 100 мг и подобранные плацебо). Плацебо представлено в виде подходящей таблетки.

Исследуемый препарат проглатывался с 240 мл воды после стандартизованного завтрака на 2-9 день. В дни ФК (1-й день и 10-й день) исследуемый препарат вводился в состоянии голодания (субъекты получали обед через 4 ч после дозирования в день 1 и 10-й день).

2.3.5. Участники.

2.3.5.1. Контингент группы лиц.

Субъекты регистрировались в соответствии с приведенными ниже критериями включения и не включались.

лучения и были разделены на три группы.

Группа лиц 1: 8 субъектов японской национальности получали один раз в день пероральную дозу 50 мг соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) или подходящее плацебо (6 активных, 2 плацебо) в виде двух таблеток по 25 мг или подходящее плацебо в течение 10 дней.

Группа лиц 2: 8 субъектов японской национальности получали один раз в день пероральную дозу 100 мг соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) или подходящее плацебо (6 активных, 2 плацебо) в виде одной таблетки по 100 мг или подходящее плацебо в течение 10 дней.

Группа лиц 3: 10 субъектов японской национальности (6 активных, 4 плацебо) и 10 субъектов кавказской национальности (6 активных, 4 плацебо) получали один раз в день пероральную дозу 200 мг соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O])) или подходящее плацебо в виде двух таблеток по 100 мг или подходящее плацебо в течение 10 дней. По практическим соображениям эти субъекты могли быть разделены на отдельные группы, каждая из которых состояла из равного количества японцев и кавказцев, получавших лечение соединением 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]), и субъектов японской и кавказской национальности, получавших плацебо.

2.3.5.2. Основные критерии невключения:

модифицирующий противоревматический препарат (DMARD), включая пероральное или инъекционное золото, сульфасалазин, азатиоприн или D пеницилламин в течение 4 недель до исходного уровня, циклоспорин в течение 8 недель до исходного уровня и лефлуномид в течение 3 месяцев до исходного уровня или минимум 4 недель до исходного уровня, если после 11 календарных дней стандартной терапии холестирамином, за исключением противомаларийных препаратов, которые должны быть в стабильной дозе в течение по меньшей мере 12 недель до исходного уровня;

текущее или предшествующее лечение РА биологическим DMARD, за исключением биологических DMARD, вводимых при исследовании на реальной клинической практике, проводимом более 6 месяцев до скрининга (12 месяцев для ритуксимаба или других агентов, истощающих В-клетки), и где биологический DMARD был эффективным, и если оно было прекращено, это не должно было быть из-за отсутствия эффективности;

предшествующее лечение в любое время с помощью цитотоксического агента, отличного от MTX, до скрининга.

2.3.6. Ожидаемый результат.

Фармакокинетика (концентрации в плазме, C_{макс.}, t_{max}, C_{24ч}, AUC, A_e, CLR, t_{1/2}, λ, z, соотношение метаболита и содержащегося исходного лекарственного вещества (R) и коэффициент накопления (Rac)). Нормализованные параметры доз (C_{макс.}/доза, C_{24ч}/доза AUC/доза, A_e/доза).

Фармакодинамика (только для группы лиц 3): (JAK/STAT, полный анализ крови, фосфорилирование IL-6/STAT1, IL-6/STAT3 или определение фосфорилирования GM-CSF/STAT5).

2.4. Исследование 4-4-недельное исследование РА пациентов с неадекватным ответом на метотрексат.

2.4.1. Цель исследования.

Рандомизированное методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо многоцентровое клиническое фазы II исследование соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) для сравнения четырех режимов дозирования по сравнению плацебо в комбинации с метотрексатом, вводимым в течение 4 недель при лечении субъектов с активным ревматоидным артритом, у которых неадекватный ответ только на метотрексат.

2.4.2. План исследования.

Рандомизированное методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности с контролем по плацебо дополнение к исследованиям на субъектах с активными РА, у которых неадекватный ответ на монотерапию MTX, в сочетании с метотрексатом, вводимым в течение 4 недель при лечении субъектов с активным ревматоидным артритом, у которых неадекватный ответ только на метотрексат.

90 субъектов, рандомизированных на один из четырех режимов дозирования соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) или плацебо, в дополнение к их стабильной дозе MTX. Таким образом, для каждой из 4 различных доз соединения 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) и группы плацебо имелось по 18 субъектов.

2.4.3. Продолжительность исследования.

Продолжительность лечения: 4 недели.

2.4.4. Лечение.

Капсулы с соединением 1 (дозированное в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]), вводились в течение 4 недель перорально в дозах 30 мг, 75 мг, 150 мг или 300 мг в день.

Капсулы с плацебо вводились перорально ежедневно в течение 4 недель.

2.4.5. Участники.

2.4.5.1. Главные критерии отбора:

мужчины или женщины в возрасте от 18 до 70 лет в день подписания информированного согласия, соблюдение пересмотренных в 1987 году критериев Американской ассоциации ревматизма (ARA) для классификации РА,

наличие ≥ 5 набухших суставов (из подсчета 66 суставов) и ≥ 5 болезненных суставов (из подсчета 68 суставов) и сывороточного СРБ $\geq 1,0$ мг/дл,

получение МТХ в течение >12 недель и пребывание на стабильной дозе (от 7,5 мг/неделю до 25 мг/неделю [крайние значения включены]) МТХ в течение не менее 4 недель до скрининга и готовность продолжать этот режим на протяжении всего периода исследования,

если принимаются пероральные стероиды, они должны быть в дозе ≤ 10 мг/день преднизона или эквивалента преднизона и стабильной в течение как минимум четырех недель до скрининга,

если принимаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), они должны быть в стабильной дозе в течение, по меньшей мере, двух недель до скрининга,

результаты следующих лабораторных исследований, проводимых в центральной лаборатории во время скрининга, должны быть в пределах, указанных далее.

a. Гемоглобин $\geq 8,5$ г/дл (международная система единиц [SI]: ≥ 85 г/л).

b. Лейкоциты $\geq 3,0 \times 10^3$ клеток/мм³ (SI: $\geq 3,0 \times 10^9$ клеток/л).

c. Нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^3$ клеток/мм³ (SI: $\geq 1,5 \times 10^9$ клеток/л).

d. Тромбоциты $\geq 100 \times 10^3$ клеток/мм³ (SI: $\geq 100 \times 10^9$ клеток/л).

e. Аланин-аминотрансфераза сыворотки крови (АЛТ) и аспартат-аминотрансфераза (АСТ) $\leq 1,5 \times$ верхний предел нормального значения лабораторных показателей (ULN).

f. Общий уровень билирубина $\leq 1,25 \times$ ULN.

g. Липаза и амилаза в нормальном диапазоне.

2.4.5.2. Основные критерии невключения:

текущая терапия с любым болезнью модифицирующим противоревматическим препаратом (DMARD), отличным от МТХ, включая пероральное или инъекционное золото, сульфасалазин, гидроксихлорохин, азатиоприн или D пеницилламин в течение четырех недель до скрининга, циклоспорин в течение восьми недель до скрининга и лефлуномид в течение трех месяцев до скрининга;

текущее или предшествующее лечение РА биологическим агентом, за исключением биологических препаратов, вводимых при исследовании на реальной клинической практике, более шести месяцев до скрининга (12 месяцев для ритуксимаба или других истощающих В-клеток агентов);

предшествующее лечение в любое время с помощью цитотоксического агента, отличного от МТХ, до скрининга. Эти агенты включают, но не ограничиваются ими, хлорамбуцил, циклофосфамид, хлорметин или другие алкилирующие агенты;

предыдущее использование исследуемого препарата, соединения 1;

получение внутрисуставной или парентеральной инъекции кортикостероидов в течение четырех недель до скрининга.

2.5. Исследование 5: исследование болезни Крона с монотерапией соединением 1.

2.5.1. Цель исследования.

Методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности рандомизированное с контролем по плацебо многоцентровое исследование для изучения эффективности и безопасности соединения 1 на субъектах с активной болезнью Крона с подтвержденным изъязвлением слизистой оболочки.

2.5.2. План исследования.

Он представляет собой методом произвольного выбора в условиях двойной анонимности рандомизированное с контролем по плацебо многоцентровое 2 фазы исследование для изучения эффективности и безопасности соединения 1, вводимого один раз в день для лечения активной БК с подтвержденным изъязвлением слизистой оболочки. Также будет охарактеризована фармакокинетика (включая ФК подисследование) и фармакодинамика соединения 1 и метаболит при БК.

Будут рандомизированы в общей сложности 180 подходящих субъектов на получение соединения 1 или плацебо в дополнение к их стабильному основному лечению (например, кортикостероиды, аминосалицилаты или антибиотики, связанные с БК). Исследование будет состоять из 2 частей с общей продолжительностью лечения 20 недель. Рандомизация в части 1 будет распределена в соответствии с предыдущим анти-ФНО воздействием/ответом субъекта, уровнем СРБ при скрининге и использованием перорального кортикостероида в 1-й день посещения.

После первых 10 недель лечения в первой части пациенты будут повторно рандомизированы для части 2, как показано на диаграмме ниже, и будут распределены в соответствии с клиническим ответом субъекта, предыдущим анти-ФНО воздействием/ответом и использованием перорального кортикостероида в 1-й день посещения.

2.5.3. Продолжительность исследования.

Максимум 27 недель: до 28 дней для скрининга, до 20 недель для лечения и 2 недели для последующего наблюдения (+5 дней временные рамки визитов, если это применимо).

2.5.4. Лечение.

Диаграмма плана исследования показана на табл. II далее.

Таблица II

План исследования

Неделя 1-10	Повторная рандомизация	Неделя 10-20
Плацебо (1)*	Пациент, ответивший на лечение**	Плацебо
	Пациент, не ответивший на лечение	100 мг соединения 1 один раз в день
200 мг один раз в день соединения 1 (3)*	Пациент, ответивший на лечение**	200 мг соединения 1 (2)* один раз в день
		100 мг соединения 1 (2)* один раз в день
		Плацебо (1)*
	Пациент, не ответивший на лечение	200 мг соединения 1 (3)* один раз в день
		Плацебо (1)*

* - коэффициент рандомизации,

** - уменьшение CDAI на 100 пунктов.

2.5.5. Участники.

2.5.5.1. Главные критерии отбора.

Субъекты должны соответствовать всем следующим условиям, чтобы иметь право на допуск к исследованию.

1. Субъекты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 75 лет в день подписания информированного согласия.

2. Документированная история болезни БК (болезни Крона) подвздошной кишки, толстой кишки, или подвздошнотолстокишечной (по крайней мере, за 3 месяца до скрининга) по результатам колоноскопии и подтвержденная гистологической оценкой.

3. Показатель активности болезни Крона (CDAI) во время скрининга от ≥ 220 до ≤ 450 .

4. Доказательство активного воспаления при скрининге, как продемонстрировано эндоскопическим подтверждением активного заболевания (основанного на центральном чтении результатов) с доказательством изъязвления, соответствующего оценке 1, по крайней мере, в 1 из 5 тонкотолстокишечных сегментов, на наличие язвы поджелудочной железы по упрощенной эндоскопической классификации для БК (SES CD) и общего показателя не менее 7.

5. Лечение пероральными стероидами (≤ 30 мг эквивалента преднизолона/день или дозы будесонида ≤ 9 мг/день) допускается, если доза стабильная, по крайней мере, за 2 недели до первой дозы исследуемого препарата.

6. Субъекты, ранее не подвергавшиеся обработке анти-ФНО (например, ФНО-наивные), или субъекты, ранее подвергшимся воздействию анти-ФНО-терапии (инфликсимаб, адалимумаб или цертолизумаб пэгол) при дозе, зарегистрированной для лечения БК, которая была прекращена, по меньшей мере, за 8 недель до исходного уровня. Субъекты, которые считаются лечащим врачом как первичный или повторный пациент, не ответивший на лечение, или не переносящие анти-ФНО-терапию, или пациент, ответивший на анти-ФНО-терапию, когда лечение прекращалось по другим причинам (ФНО-чувствительный) также могут быть включены.

7. Субъектам разрешено продолжать совместное лечение со следующими агентами.

а. Месалазин и олсалазин, если дозировка стабильная, по крайней мере, за 4 недели до скрининга (такая же дозировка должна поддерживаться в течение всего исследования). Предшествующее воздействие сульфасалазина разрешено, но его необходимо прекратить, по крайней мере, за 4 недели до скрининга у мужчин.

б. Антибиотики, связанные с болезнью Крона, если дозировка стабильная не менее 4 недель до скрининга и не прекращается в течение 14 дней до первой дозы исследуемого препарата.

с. Пробиотики, если дозировка стабильная в течение 2 недель до первой дозы исследуемого препарата.

8. Предшествующее воздействие иммуномодуляторов (например, тиопуринов и метотрексата) разрешено, но должно быть прекращено (и одобрено субъектом) не менее чем за 25 дней до первой дозы исследуемого препарата. Субъектам, у которых прием иммуномодуляторов (например, тиопурины и метотрексат) был прекращен до скрининга, также разрешено участвовать. В этих случаях должны быть представлены документально подтвержденные доказательства причин прекращения.

9. Результаты следующих лабораторных исследований во время скрининга должны быть такими, как указано ниже:

- а) гемоглобин ≥ 9 г/дл (международная система единиц [SI]: ≥ 90 г/л);
- б) лейкоциты (WBC) $\geq 3,0 \times 10^9$ клеток/л;
- с) нейтрофилы $\geq 2,0 \times 10^9$ клеток/л;

- d) лимфоциты $\geq 0,5 \times 10^9$ клеток/л;
- e) тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ клеток/л;
- f) сывороточная аспаратаминотрансфераза (ALT) и аспартат-трансаминаза (AST) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$;
- g) общий уровень билирубина $\leq 1,5 \times \text{ULN}$;
- h) щелочная фосфатаза $\leq 1,5 \times \text{ULN}$;
- i) липаза $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ и амилаза $\leq 1,5 \times \text{ULN}$;
- j) клиренс креатинина > 60 мл мин. Клиренс креатинина будет рассчитываться с использованием формулы Кокрофта-Голта.

10. У женщин детородного возраста должен быть отрицательный тест на беременность крови, если только они не хирургически стерильны, имели гистерэктомию или были постменопаузальными в течение как минимум 1 года (12 месяцев подряд без менструаций); в случае сомнения, может быть выполнено определение сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с уровнями ФСГ > 35 мМЕ/мл, подтверждающими статус менопаузы.

11. Субъекты, желающие использовать высокоэффективные методы контрацепции до первой дозы исследуемого препарата, во время исследования и в течение по меньшей мере 12 недель после последней дозы исследуемого препарата.

a) Если субъект является сексуально активной женщиной детородного возраста, она и ее партнер-мужчина должны одновременно использовать два эффективных метода контрацепции, перечисленных в разделе 10.4.8.1.2 протокола. Субъекты женского пола, которые хотят использовать негормональную контрацепцию, должны будут сделать это как минимум за 14 дней до первой дозы исследуемого препарата.

b) Невазэктомизированные мужчины с партнерами женщинами детородного возраста должны быть готовы использовать презерватив в дополнение к тому, чтобы их партнерша-женщина использовала другую форму контрацепции, указанную в разделе 10.4.8.1.3 протокола.

12. Способность и желание дать добровольное письменное информированное согласие и выполнять все критерии включения и ни один из критериев невключения до того, как они будут введены в исследование. Субъекты должны подписать форму информированного согласия перед любыми процедурами, связанными с исследованием, и согласиться с графиком оценок (включая 2 колоноскопии).

13. Рассматриваемые как находящиеся в добром здравии, за исключением их БК, что определяется исследователем на основании результатов медицинской истории, лабораторного профиля, физического осмотра, рентгенографии грудной клетки и 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ), получаемых во время скрининга.

2.5.5.2. Основные критерии невключения.

Субъекты, у которых проявляется какое-либо из следующих условий при скрининге, не будут допущены к поступлению в исследование:

1. Диагноз неопределенного колита, язвенного колита (UC) или клинических данных, указывающих на UC.

2. Стома, изолированный желудочек или карман подвздошной кишки, проктокоэктомия или общая колэктомия, симптоматический стеноз или обструктивные стриктуры, абсцесс или подозреваемый абсцесс, история перфорации кишечника.

3. Субъект, у которого были хирургические резекции кишечника в течение последних 6 месяцев или планируется любая резекция в любой момент времени во время участия в исследовании.

4. Субъект с синдромом короткой кишки.

5. Субъект, который получает зондовое питание, определенную формулу питания или общее парентеральное питание.

6. Субъекты с положительным анализом кала на токсины Клостридиум диффициле (*C. difficile*), или положительным тестом культуры стула на кишечные патогены, яйцеклетки или паразиты в течение периода отбора.

7. Субъект получал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) в течение 14 дней до скрининга или во время скрининга.

8. Субъект получал терапевтическую клизму или суппозиторий, за исключением необходимости в колоноскопии, в течение 7 дней до скрининга или во время скрининга.

9. Субъект получал внутривенно кортикостероиды в течение 14 дней до скрининга или во время скрининга.

10. Если несистемные стероиды используются для других условий, кроме БК, субъекты могут быть включены по усмотрению исследователя после обсуждения с медицинским наблюдателем.

11. Лечение циклоспорином, микофенолатом мофетила, такролимусом или интерфероном в течение 10 недель до скрининга или во время скрининга.

12. Любое предшествовавшее лечение лимфоцитразрушающими агентами (такими как CamPath® [алемтузумаб]). Также субъекты, которые ранее получали либо лимфоцитаферез, либо селективный гранулоцитаферез моноцитов (например, Cellsobra®) в течение 12 месяцев до скрининга или во время скрининга.

13. Субъекты, которые ранее получали трансплантацию фекальной микробиоты или трансплантацию стволовых клеток.

14. Субъекты, которые получили предшествующее лечение с помощью химических экспериментальных препаратов в течение 4 недель до скрининга или в течение периода отбора.

15. Субъекты, которые ранее получали лечение биологическими исследуемыми лекарственными средствами, включая мышиные, химерные или гуманизированные моноклональные антитела или блокаторы хемокиновых рецепторов в течение менее 5 периодов полураспада до исходного уровня. Предшествующее лечение ингибитором Янус-киназы запрещено.

16. Известная гиперчувствительность к ингредиентам исследуемых лекарственных средств или значительная аллергическая реакция на любой препарат, определенный исследователем, такой как анафилаксия, требующая госпитализации.

17. Субъект с предшествующей историей дисплазии желудочно-кишечного тракта (высокой или низкой степени, плоского или цилиндрического эпителия, включая подобную множественной аденоме дисплазию или неопределенную дисплазию), или у которого обнаружено, что у него была описанная выше дисплазия при какой-либо биопсии, выполняемой во время скрининговой колоноскопии.

18. Параллельная гастроинтестинальная (GI) злокачественная опухоль или история злокачественного заболевания в других местах (кроме базальноклеточной карциномы или карциномы in situ шейки матки, успешно лечимые более чем за 5 лет до начала исследования лекарственного препарата).

19. История болезни лимфопролиферативного заболевания; или признаки и симптомы, указывающие на возможное лимфопролиферативное заболевание, включая лимфаденопатию или спленомегалию.

20. Положительные результаты серологических исследований на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 или 2 типа или гепатита В или С, или любая история болезни ВИЧ или гепатита по любой причине, за исключением гепатита А.

21. Известная активная инфекция любого вида (исключая грибковую ногтевого ложа) или любой серьезный эпизод инфекции, требующий госпитализации или лечения парентеральными (внутримышечными или внутривенными) противомикробными средствами (антибиотики, противовирусные, противогрибковые или противопаразитарные средства) в течение 4 недель скринингового визита, или завершение пероральных противомикробных средств в течение 2 недель скринингового визита (за исключением антибиотиков, связанных с болезнью Крона). Иммунокомпрометированные субъекты, которые, по мнению исследователя, подвергаются неприемлемому риску при участии в исследовании.

22. Предыдущая история симптоматического опоясывающего герпеса или инфекции простого герпеса в течение 12 недель до скрининга или история диссеминированной/осложненной инфекции герпеса-зостера (множественное дерматомическое поражение, офтальмическом зостер с поражением ЦНС или постгерпетическая невралгия).

23. История инвазивной инфекции (например, листериоз, гистоплазмоз).

24. Значительная потеря крови (>500 мл) или переливание любого продукта крови в течение 4 недель до скрининга.

25. Пребывание в настоящее время на любой терапии хронической инфекции (например, пневмоцист, ЦМВ, герпес-симплекс, опоясывающий лишай или нетипичные микобактерии).

26. История активной или скрытой инфекции туберкулеза (ТБ), определяемая:

а) положительным диагностическим результатом теста на ТБ (определяемый как положительный тест QuantiFERON TB Gold) или

б) рентгенограммой грудной клетки (как задняя, так и передняя и боковая), полученная в течение 3 месяцев до скрининга или при скрининге и прочитанная квалифицированным радиологом с подтверждением наличия действующего ТБ или старого неактивного ТБ.

27. Введение живой вакцины в течение 90 дней или аттенуированной вакцины в течение 30 дней до начала введения лекарственного препарата.

28. История в предыдущем году или текущее свидетельство злоупотребления наркотиками или алкоголем в соответствии с мнением исследователя.

29. В настоящее время беременным или кормящим грудью или не желающим поддерживать методы контроля над рождаемостью в течение по меньшей мере 12 недель после последнего введения лекарственного препарата.

30. Медицинские, психиатрические, когнитивные и другие условия, которые, согласно медицинскому заключению исследователя, компрометируют способность субъекта понимать предметную информацию, давать информированное согласие, соблюдать требования протокола исследования (что может повлиять на возвращение субъекта для посещения по расписанию) или возможность завершить исследование.

31. Если применимо к национальному или местному законодательству: история поступления в учреждение по административному или судебному решению.

32. Любые одновременные заболевания, инвалидность или клинически значимые аномалии (включая лабораторные анализы), которые могут повлиять на интерпретацию данных о клинической безопасности или эффективности, или не позволяют субъекту безопасно завершать оценки, требуемые протоко-

лом, по мнению исследователя.

Пример 3. In vivo анализы.

Следующие анализы были проведены в Eurofins Global Central Laboratory, Bergschot 71, 4817 PA Breda, Нидерланды, а также в Quest Diagnostics, Clinical Trials, Quest House, 125-135 Staines Road, Hounslow, Middlesex, TW3 3JB, Великобритания. Анализы для исследования 5 проводились в BARC Europe, 3B, Industrie Park, Zwijnaarde, B-9052 Ghent, Бельгия.

3.1. Определение холестерина (общий холестерин+[ЛПВП]+[ЛПНП]).

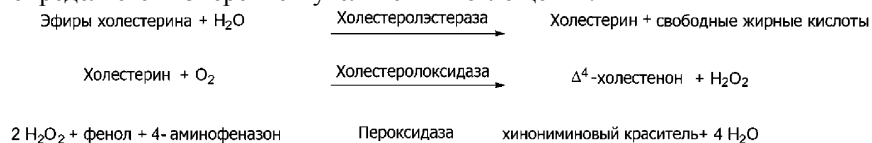
Определения уровня холестерина широко доступно, и в качестве неисключительных общих протоколов представлены следующие методы.

3.1.1. Определение холестерина.

Определение общего холестерина возможно посредством Quest Diagnostics, Clinical Trials, Quest House, 125-135 Staines Road, Hounslow, Middlesex, TW3 3JB, Великобритания. Раздел каталога n#82465.

Этот метод основан на определении Δ^4 холестенона после ферментативного расщепления сложного эфира холестерина холестеролэстеразой, конверсии холестерина с помощью холестеролоксидазы и последующего определения образующейся перекиси водорода с помощью реакции Триндера (Allain et al., 1974).

Эфиры холестерина расщепляются под действием холестеролэстеразы с образованием свободного холестерина и жирных кислот. Холестеролоксидаза затем катализирует окисление холестерина до холест-4-ен-3-она и перекиси водорода. В присутствии пероксидазы образовавшаяся перекись водорода приводит к окислительной связи фенола и 4-аминофеназона с образованием красного хинониминового красителя. Интенсивность цвета образовавшегося красителя прямо пропорциональна концентрации холестерина. Это определяется измерением увеличения поглощения.



3.1.1.1. Анализ.

Определение холестерина в образцах сыворотки и плазмы человека проводили на приборе Roche/Hitachi Cobas с системой 701/702, которая автоматически вычисляла концентрацию аналита в каждом образце.

Образцы, содержащие осадки, центрифугировали перед проведением анализа.

Параметры прибора Cobas с 701/702 представлены в табл. III далее.

Таблица III

Параметры, анализируемые Cobas с 701/702, для определения холестерина

Тип анализа		1-Точка
Время реакции/точки анализа		10/38
Длина волны (суб/основная)		700/505 нм
Направление реакции		Повышение
Единицы		ммоль/л (мг/дл, г/л)
Отмеривание реагента пипеткой		Разбавитель (H ₂ O)
Буфер PIPES: 225 ммоль/л, pH 6,8; Mg ²⁺ : 10 ммоль/л; холат натрия: 0,6 ммоль/л; 4-аминофеназон: ≥0,45 ммоль/л; фенол: ≥12,6 ммоль/л; полиглицоловый эфир жирного спирта: 3%; холестеролэстераза (Pseudomonas spec.): ≥25 мккат/л (≥1,5 ед/мл); холестеролоксидаза (E. coli): ≥7,5 мккат/л (≥0,45 ед/мл); пероксидаза (хрен): ≥12,5 мккат/л (≥0,75 ед/мл); стабилизаторы; консервант		47 мкл+ H ₂ O (93 мкл)
Объемы образцов	Разведение образца	Разбавитель (NaCl)
Нормальный (2 мкл)	—	—
Уменьшенный (4 мкл)	15 мкл	135 мкл
Увеличенный (4 мкл)	—	—

Как показано в соответствующих протоколах исследования, на 12 неделе для исследования 1 или 2,

в зависимости от результатов их лечения, субъектами может быть продолжен начальный курс лечения или их переключают в другую группу лечения рандомизированным слепым способом до 24 недели. Таким образом, количество субъектов (N) на период 12 или 24 недели предоставляется для отражения этого перераспределения на 12-й неделе.

А именно, в исследовании 1 на 12-й неделе субъекты, получавшие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы для получения соединения 1 (дозированного в виде [соединение 1: HCl:3H₂O]) либо в дозе по 100 мг один раз в день, либо в дозе по 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по крайней мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день.

В исследовании 2 на 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели.

3.1.1.2. Результаты.

3.1.1.2.1. Исследование 1.

Таблица IV

[Общий холестерин]. Среднее CFB (ммоль/л) результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	-0,1	0,0	0,2	0,3	0,1	0,1	0,3
2	-0,1	0,1	0,1	0,3	0,1	0,1	0,4
4	0,0	0,1	0,2	0,4	0,1	0,3	0,4
8	0,0	0,1	0,1	0,4	0,1	0,2	0,6
12	-0,1	0,2	0,2	0,5	0,2	0,2	0,6

Таблица V

[Общий холестерин]. Медианное CFB (ммоль/л) результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	-0,11	0,05	0,14	0,25	0,12	0,21	0,28
2	-0,10	0,04	0,07	0,34	0,10	0,18	0,31
4	0,02	0,06	0,25	0,33	0,05	0,28	0,45
8	0,00	0,16	0,09	0,54	0,05	0,22	0,55
12	-0,05	0,20	0,30	0,26	0,13	0,23	0,80

Таблица VI

[Общий холестерин]. Среднее CFB (ммоль/л) - результаты 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Точки времени (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	0,02	-0,01	0,13	0,08	-0,08	-0,15	-0,09	-0,13
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,32	-0,39	-0,25	-0,31	-0,44	-0,16	-0,17	-0,26
	Переключено на 50 мг на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,30	-0,34	-0,14	-0,05	0,02	0,08	0,18	0,06
Продолжение курса дозирования один раз в день в течение 24 недель	50 мг один раз в день (N=63)	0,00	0,03	-0,01	0,05	0,14	0,24	0,21	0,20	0,28
	100 мг один раз в день (N=85)	0,00	0,15	0,10	0,23	0,14	0,23	0,06	0,13	0,21
	200 мг один раз в день (N=86)	0,00	0,26	0,29	0,37	0,44	0,46	0,37	0,43	0,39
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день (N=69)	0,00	0,11	0,12	0,14	0,15	0,26	0,20	0,27	0,24
	50 мг два раза в день (N=85)	0,00	0,15	0,14	0,28	0,21	0,23	0,24	0,32	0,34
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	100 мг два раза в день (N=84)	0,00	0,30	0,36	0,43	0,64	0,64	0,56	0,54	0,66
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день (N=19)	0,00	0,05	0,26	0,11	0,10	0,10	0,37	0,34	0,25
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день (N=17)	0,00	-0,05	-0,01	-0,26	-0,30	-0,13	0,08	-0,44	-0,09

Таблица VII

[Общий холестерин]. Медианное CFB (ммоль/л) - результаты 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Точки времени (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	-0,03	-0,03	0,10	0,00	0,03	0,00	-0,18	-0,06
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,53	-0,20	-0,25	-0,35	-0,30	-0,30	-0,20	-0,15
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,20	-0,13	-0,10	0,16	0,01	0,25	0,25	0,36
Продолжение курса	50 мг один раз в день (N=63)	0,00	0,00	0,00	0,05	0,20	0,25	0,25	0,25	0,30

дозирования один раз в день в течение 24 недель	100 мг один раз в день (N=85)	0,00	0,14	0,06	0,25	0,09	0,30	0,00	0,17	0,30
	200 мг один раз в день (N=86)	0,00	0,25	0,34	0,33	0,54	0,36	0,34	0,47	0,37
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день (N=69)	0,00	0,15	0,10	0,10	0,05	0,24	0,10	0,25	0,19
	50 мг два раза в день (N=85)	0,00	0,21	0,17	0,28	0,22	0,23	0,22	0,37	0,26
	100 мг два раза в день (N=84)	0,00	0,28	0,31	0,45	0,55	0,80	0,53	0,50	0,42
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день (N=19)	0,00	0,05	0,15	0,18	0,16	0,05	0,40	0,35	0,31
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день (N=17)	0,00	-0,07	0,07	-0,15	-0,23	-0,12	0,09	-0,29	0,08

3.1.1.2.2. Исследование 2.

Таблица VIII

[Общий холестерин]. Среднее CFB (ммоль/л) результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,103	0,058	0,191	0,279
2	-0,124	-0,021	0,214	0,375
4	-0,074	0,113	0,369	0,418
8	-0,067	0,252	0,335	0,460
12	-0,010	0,184	0,517	0,581

Таблица IX

[Общий холестерин]. Медианное CFB (ммоль/л) результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,110	0,100	0,100	0,260
2	-0,055	0,000	0,140	0,330
4	-0,135	0,000	0,265	0,390
8	-0,080	0,250	0,250	0,400
12	-0,130	0,140	0,350	0,560

Таблица X

[Общий холестерин]. Среднее CFB (ммоль/л) - результаты 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-0,103	-0,124	-0,074	-0,067	-0,010	0,241	0,340	0,317
50 мг один раз в день - пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	0,003	-0,071	0,047	0,257	0,165	0,267	0,089	0,117
50 мг один раз в день - пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	0,264	0,165	0,359	0,237	0,253	0,454	0,395	0,532
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	0,191	0,214	0,369	0,335	0,517	0,505	0,439	0,529
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	0,279	0,375	0,418	0,460	0,581	0,517	0,504	0,581

Таблица XI

[Общий холестерин]. Медианное CFB (ммоль/л) - результаты 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-0,110	-0,055	-0,135	-0,080	-0,130	0,200	0,220	0,300
50 мг один раз в день - пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	0,020	-0,040	-0,030	0,350	0,060	0,165	0,215	0,250
50 мг один раз в день - пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	0,150	0,100	0,350	0,140	0,330	0,540	0,280	0,550
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	0,100	0,140	0,265	0,250	0,350	0,400	0,400	0,445
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	0,260	0,330	0,390	0,400	0,560	0,410	0,490	0,565

3.1.1.2.3. Исследование 3.

Таблица XII

Уровни [общего холестерина] (ммоль/л), определенные в исследовании 3 (дозирование при 200 мг один раз в день)

Дни	Японцы, плацебо (ммоль/л)	Японцы, 200 мг один раз в день (ммоль/л)	Кавказцы, плацебо (ммоль/л)	Кавказцы, 200 мг один раз в день (ммоль/л)
0	4,59	4,47	4,33	4,77
5	4,2	4,18	4,15	4,5
10	4,36	4,45	4,18	4,53
17	4,5	4,52	4,5	4,57

3.1.1.2.4. Исследование 4.

Таблица XIII

Уровни [общего холестерина] (ммоль/л), определенные в исследовании 4

Временная точка	плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень	4,46	5,19	4,99	4,77	4,56
неделя 1	4,65	5,31	5,04	4,94	5,13
неделя 2	4,62	5,25	5,07	4,85	5,21
неделя 3	4,58	5,32	5,08	4,89	5,23
неделя 4	4,61	5,50	5,18	4,96	5,33

3.1.1.2.5. Исследование 5.

Таблица XIV

[Общий холестерин]. Среднее CFB (ммоль/л) результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	0,244	0,231
4	0,100	0,194
6	0,071	0,215
10	0,251	0,401

Таблица XV

[Общий холестерин]. Медианное CFB (ммоль/л) результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	0,210	0,200
4	0,075	0,180
6	0,000	0,300
10	0,210	0,340

Таблица XVI

[Общий холестерин]. Среднее CFB (ммоль/л) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	0,28	0,14	0,25	0,48	0,39	0,29	0,28
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	0,20	0,07	-0,07	0,10	0,11	0,08	0,03
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	0,27	0,14	0,19	0,43	0,42	0,43	0,40
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	0,18	0,27	0,26	0,44	0,23	0,09	0,14
	До плацебо (N=23)	—	0,16	0,27	0,22	0,22	0,04	0,19	0,18

Таблица XVII

[Общий холестерин]. Медианное CFB (ммоль/л) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	0,20	0,20	0,36	0,39	0,20	0,23	0,35
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	0,24	0,03	-0,05	0,03	0,02	0,01	0,10
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	0,21	0,16	0,33	0,47	0,29	0,31	0,26
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	0,19	0,12	0,28	0,38	0,33	0,13	0,10
	До плацебо (N=23)	—	0,24	0,34	0,29	0,23	0,18	0,05	0,07

3.1.2. Определение ЛПНП.

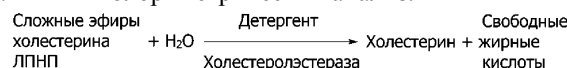
3.1.2.1. Принцип анализа.

Определение общего холестерина возможно посредством Quest Diagnostics, Clinical Trials, Quest House, 125-135 Staines Road, Hounslow, Middlesex, TW3 3JB, Великобритания. Раздел каталога n#83721.

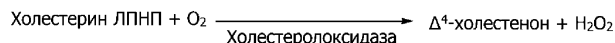
Определение [ЛПНП]-холестерина осуществляли автоматизированным методом с использованием селективной мицеллярной солюбилизации [ЛПНП]-холестерина неионным детергентом и взаимодействием соединения сахара и липопротеинов (ЛПОНП и хиломикронов).

Когда в ферментативный метод определения холестерина включен детергент (холестеролэстераза, реакция связывания с холестеролоксидазой), относительная реакционная способность холестерина во фракциях липопротеинов увеличивается в следующем порядке: [ЛПВП]<хиломикроны<ЛПОНП<[ЛПНП]. В присутствии Mg^{2+} соединение сахара заметно ослабляет ферментативную реакцию измерения холестерина в ЛПОНП и хиломикронах. Комбинация соединения сахара с детергентом позволяет селективно определить [ЛПНП]-холестерин в сыворотке (Friedewald et al., 1972; Rifai et al., 1992).

Гомогенный ферментативный колориметрический анализ.

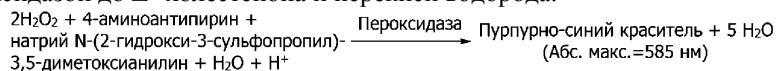


Сложные эфиры холестерина расщепляются количественно холестеролэстеразой на свободный холестерин и жирные кислоты.



В присутствии кислорода холестерин окисляется

холестеринооксидазой до Δ^4 -холестенона и перекиси водорода.



В присутствии пероксидазы образовавшаяся перекись водорода взаимодействует с 4-аминоантипирином и натрий N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-3,5-диметоксианилом (HSDA) с образованием пурпурно-синего красителя.

Интенсивность цвета этого красителя прямо пропорциональна концентрации холестерина и измеряется фотометрически.

3.1.2.2. Анализ.

Определение холестерина в образцах сыворотки и плазмы человека проводили на приборе Roche/Hitachi Cobas с системой 701/702, которая автоматически вычисляла концентрацию аналита в каждом образце. Образцы, содержащие осадки, центрифугировали перед проведением анализа.

Параметры прибора указаны в табл. XVIII далее.

Таблица XVIII

Параметры, анализируемые Cobas с 701/702, для определения холестерина ЛПНП

Тип анализа	2 конечные точки	
Время реакции/точки анализа	10/18-38	
Длина волны (суб/основная)	700/600 нм	
Направление реакции	Повышение	
Единицы	ммоль/л (мг/дл, г/л)	
Отмеривание реагента пипеткой	Разбавитель (H_2O)	
Буфер MOPS (3-морфолинопропансульфоновая кислота): 20,1 ммоль/л, pH 6,5; HSDA: 0,96 ммоль/л; аскорбатоксидаза (Eupenicillium spec., рекомбинантная): ≥ 50 мккат/л; пероксидаза (хрен): ≥ 167 мккат/л; консервант	150 мкл	
Буфер MOPS (3-морфолинопропансульфоновая кислота): 20,1 ммоль/л, pH 6,8; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 8,11 ммоль/л; 4-аминоантипирин: 2,46 ммоль/л; холестеролэстераза (Pseudomonas spec.): ≥ 50 мккат/л; холестерин	50 мкл	
оксидаза (Brevibacterium spec., рекомбинантная): $\geq 33,3$ мккат/л; пероксидаза (хрен): ≥ 334 мккат/л; детергент; консервант		
Объемы образцов	Разведение образца	Разбавитель (NaCl)
Нормальный (2 мкл)	—	—
Пониженный (10 мкл)	15 мкл	135 мкл
Увеличенный (4 мкл)	—	—

Как показано в соответствующих протоколах исследования на 12 неделе для исследования 1 или 2, в зависимости от результатов лечения, у субъектов может быть продолжен начальный курс лечения или их переключают в другую группу лечения рандомизированным слепым способом до 24 недели. Таким образом, количество субъектов (N) на период 12 или 24 недели предоставляется для отражения этого перераспределения на 12-й неделе.

А именно, в исследовании 1 на 12-й неделе субъекты, получавшие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы для получения соединения 1 (дозированного в виде [соединение 1: $HCl:3H_2O$]) либо в дозе по 100 мг один раз в день, либо в дозе по 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по крайней мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день.

В исследовании 2 на 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели.

3.1.2.3. Результаты.

3.1.2.3.1 Исследование 1.

Таблица XIX

[ЛПНП]. Среднее CFB (ммоль/л) (фиг. 4) результат 12 недель

Недели	Плацибо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,01	-0,01	0,11	0,16	0,04	0,10	0,20
2	-0,03	0,02	0,01	0,11	0,04	0,04	0,15
4	0,06	0,01	0,13	0,13	-0,01	0,14	0,17
8	0,04	0,06	0,03	0,16	-0,05	0,07	0,31
12	-0,06	0,14	0,13	0,19	0,07	0,05	0,27

Таблица XX

[ЛПНП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 12 недель

Нед ели	Плацибо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,08	-0,01	0,1	0,16	0,05	0,17	0,18
2	-0,04	0,02	0,02	0,13	0,09	0,1	0,08
4	0,12	-0,01	0,13	0,09	-0,01	0,05	0,12
8	0,02	0,07	0,05	0,18	0,01	0,10	0,22
12	-0,06	0,13	0,13	0,14	0,05	0,02	0,26

Таблица XXI

[ЛПНП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результаты 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацибо	Продолжение (N=56)	0,00	0,07	0,05	0,14	0,09	-0,07	-0,11	-0,05	-0,09
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,09	-0,20	-0,05	-0,09	-0,18	-0,09	-0,05	-0,24
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,14	-0,17	-0,09	-0,01	0,09	0,07	0,13	-0,01
Продолжение курса дозирования один раз в день в течение 24 недель	50 мг один раз в день (N=63)	0,00	0,00	-0,02	0,02	0,08	0,16	0,15	0,14	0,13
	100 мг один раз в день (N=85)	0,00	0,11	0,01	0,13	0,03	0,12	-0,01	-0,01	0,03
	200 мг один раз в день (N=86)	0,00	0,15	0,11	0,13	0,16	0,19	0,14	0,17	0,13
Продолжение курса	25 мг два раза в день (N=69)	0,00	0,06	0,06	0,05	0,05	0,14	0,10	0,14	0,14

дозирования один раз в день в течение 12 недель	50 мг два раза в день (N=85)	0,00	0,10	0,04	0,14	0,07	0,05	0,10	0,14	0,19
	100 мг два раза в день (N=84)	0,00	0,20	0,15	0,17	0,31	0,27	0,21	0,16	0,30
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день (N=19)	0,00	-0,02	0,15	-0,03	0,02	0,06	0,12	0,10	0,14
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день (N=17)	0,00	-0,07	-0,05	-0,25	-0,42	-0,17	-0,13	-0,48	-0,25

Таблица XXVI

[ЛПНП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	-0,05	0,03	0,18	0,02	0,03	-0,06	-0,11	-0,06
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе (N=15)	0,00	0,07	-0,23	0,01	-0,06	-0,19	-0,14	0,05	-0,14
	Переключение на 50 мг два раза в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,12	-0,09	-0,06	0,15	0,03	0,16	0,06	0,22
Продолжение курса дозирования один раз в день в течение 24 недель	50 мг один раз в день (N=63)	0,00	-0,01	0,02	-0,01	0,13	0,14	0,12	0,20	0,14
	100 мг один раз в день N=85	0,00	0,10	0,02	0,13	0,04	0,13	0,03	0,02	0,03
	200 мг один раз в день (N=86)	0,00	0,16	0,13	0,09	0,18	0,14	0,07	0,14	0,17
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день (N=69)	0,00	0,08	0,09	0,03	0,06	0,13	0,06	0,14	0,13
	50 мг два раза в день (N=85)	0,00	0,17	0,10	0,04	0,10	-0,02	0,09	0,17	0,21
	100 мг два раза в день (N=84)	0,00	0,18	0,08	0,12	0,22	0,26	0,21	0,11	0,24
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день (N=19)	0,00	-0,02	-0,04	-0,01	-0,07	0,10	0,24	0,15	0,20
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день (N=17)	0,00	-0,02	-0,05	-0,27	-0,40	-0,15	-0,16	-0,26	-0,17

3.1.2.3.2. Исследование 2.

Таблица XXIII

[ЛПНП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результат 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,015	0,011	0,116	0,209
2	-0,063	-0,057	0,105	0,192
4	-0,037	0,047	0,195	0,216
8	-0,061	0,142	0,162	0,212
12	-0,010	0,090	0,278	0,347

Таблица XXIV

[ЛПНП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,015	0,005	0,070	0,180
2	-0,060	-0,040	-0,050	0,130
4	-0,095	0,025	0,140	0,290
8	-0,070	0,130	0,140	0,230
12	-0,060	0,040	0,180	0,315

Таблица XXV

[ЛПНП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результат 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-0,01	-0,06	-0,04	-0,06	-0,01	0,07	0,16	0,10
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	-0,01	-0,07	0,01	0,16	0,09	0,18	0,00	0,00
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	0,08	0,00	0,17	0,10	0,11	0,22	0,03	0,14
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	0,12	0,10	0,19	0,16	0,28	0,28	0,25	0,31
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	0,21	0,19	0,22	0,21	0,35	0,30	0,29	0,38

Таблица XXVI

[ЛПНП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-0,01	-0,06	-0,10	-0,07	-0,06	-0,05	0,03	0,12
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	-0,01	-0,06	-0,05	0,14	0,03	0,16	0,12	-0,01
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	0,07	-0,02	0,05	0,10	0,09	0,20	-0,04	0,15
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	0,07	-0,05	0,14	0,14	0,18	0,20	0,23	0,31
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	0,18	0,13	0,29	0,23	0,32	0,23	0,25	0,34

3.1.2.3.3. Исследование 3.

Таблица XVII

[Общий холестерин] уровни (ммоль/л), измеренные в исследовании 3
(дозирование по 200 мг один раз в день)

Дни	Японцы, плацебо (ммоль/л)	Японцы, 200 мг один раз в день (ммоль/л)	Кавказцы, плацебо (ммоль/л)	Кавказцы, 200 мг один раз в день (ммоль/л)
0	2,6	2,7	2,4	2,6
5	2,5	2,5	2,5	2,6
10	2,6	2,5	2,4	2,4
17	2,7	2,7	2,7	2,5

3.1.2.3.4 Исследование 4.

Таблица XXVIII

[ЛПНП] уровни (ммоль/л), измеренные в исследовании 4

Временная точка	плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень	2,70	3,34	3,22	3,01	2,82
неделя 1	2,75	3,40	3,25	3,18	3,19
неделя 2	2,77	3,35	3,17	2,95	3,11
неделя 3	2,75	3,41	3,14	2,96	3,18
неделя 4	2,79	3,60	3,36	3,06	3,18

3.1.2.3.5 Исследование 5.

Таблица XXIX

[ЛПНП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результат 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	0,215	0,025
4	0,074	-0,030
6	0,075	-0,012
10	0,227	0,150

Таблица XXX

[ЛПНП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	0,195	-0,050
4	-0,020	-0,050
6	0,050	0,025
10	0,230	0,160

Таблица XXXI

[ЛПНП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результат 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	0,22	0,10	0,20	0,31	0,34	0,22	0,30
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	0,21	0,05	-0,02	0,18	0,09	0,05	0,06
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	0,04	-0,05	-0,05	0,20	0,14	0,21	0,22
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	-0,02	0,00	0,00	0,10	0,10	0,01	0,01
	До плацебо (N=23)	—	0,037	-0,017	0,085	0,077	0,105	0,222	0,205

Таблица XXXII

[ЛПНП] Медианное CFB (ммоль/л) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	0,10	-0,02	0,16	0,28	0,29	0,17	0,30
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	0,23	-0,02	-0,11	0,22	0,07	-0,06	0,03
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	-0,05	-0,05	-0,02	0,18	0,15	0,19	0,18
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	-0,05	-0,10	0,04	0,17	0,19	-0,05	0,04
	До плацебо (N=23)	—	0,02	0,05	0,09	0,03	0,12	0,08	0,11

3.1.3. Определение [ЛПВП].

3.1.3.1. Принцип анализа.

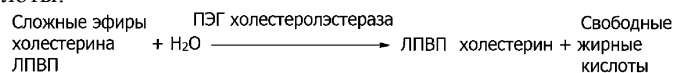
Определение [ЛПВП] возможно посредством Quest Diagnostics, Clinical Trials, Quest House, 125-135

Staines Road, Hounslow, Middlesex, TW3 3JB, Великобритания. В разделе каталог п#83718.

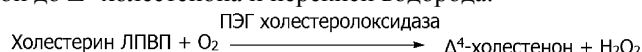
Этот анализ основан на гомогенном ферментативном колориметрическом анализе. В присутствии ионов магния декстрансульфат избирательно образует водорастворимые комплексы с ЛПНП, ЛПОНП и хиломикронами, которые устойчивы к ферментам, модифицированным ПЭГ.

Концентрация холестерина [ЛПВП]-холестерина определяется ферментативно холестеринэстеразой и холестериноксидазой в сочетании с ПЭГ аминогруппами (около 40%).

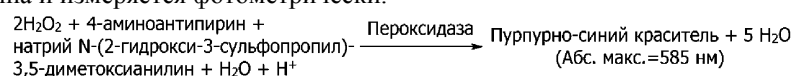
Сложные эфиры холестерина расщепляются количественно холестеролэстеразой на свободный холестерин и жирные кислоты.



В присутствии кислорода холестерин окисляется холестериноксидазой до Δ^4 -холестенона и перекиси водорода.



В присутствии пероксидазы образующаяся перекись водорода взаимодействует с 4-аминоантипирином и N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-3,5-диметоксианилом натрия (HSDA) с образованием пурпурно-синего красителя. Интенсивность цвета этого красителя прямо пропорциональна концентрации холестерина и измеряется фотометрически.



3.1.3.2. Анализ.

Определение [ЛПВП] в образцах сыворотки и плазмы человека проводили на приборе Roche/Hitachi Cobas с системой 701/702, которая автоматически вычисляла концентрацию аналита в каждом образце. Образцы, содержащие осадки, центрифугировали перед проведением анализа.

Параметры прибора указаны в табл. XXXIII далее.

Таблица XXXIII

Параметры, анализируемые Cobas с 701/702, для определения холестерина [ЛПВП]

Тип анализа		2 конечные точки
Время реакции/точки анализа		10/18-38
Длина волны (суб/основная)		700/600 нм
Направление реакции		Повышение
Единицы		ммоль/л (мг/дл, г/л)
Отмеривание реагента пипеткой		Разбавитель (H ₂ O)
HEPES-буфер: 10,07 ммоль/л; CHES 96,95 ммоль/л, pH 7,4; Сульфат декстрана: 1,5 г/л; гексагидрат нитрата магния: >11,7 ммоль/л; HSDA: 0,96 ммоль/л; аскорбатоксидаза (Eupenicillium sp., рекомбинантная): >50 мккат/л; пероксидаза (хрен): >16,7 мккат/л; консервант		150 мкл
HEPES-буфер: 10,07 ммоль/л; pH 7,0; PEG-холестеринэстеразу (Pseudomonas spec.): >3,33 мккат/л; PEG-холестероксидаза (Streptomyces sp., рекомбинантная): >127 мккат/л; пероксидаза (хрен): >333 мккат/л; 4-амино-антипирин: 2,46 ммоль/л; консервант		50 мкл
Объемы образцов	Разведение образца	Разбавитель (NaCl)
Нормальный (2,5 мкл)	—	—
Уменьшенный (12,5 мкл)	15 мкл	135 мкл
Увеличенный (5,0 мкл)	—	—

Как показано в соответствующих протоколах исследования на 12 неделе для исследования 1 или 2, в зависимости от результатов их лечения, у субъектов может быть продолжен начальный курс лечения или их переключают в другую группу лечения рандомизированным слепым способом до 24 недели. Та-

ким образом, количество субъектов (N) на период 12 или 24 недели предоставляется для отражения этого перераспределения на 12-й неделе. А именно, в исследовании 1 на 12-й неделе субъекты, получавшие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы для получения соединения 1 (дозированного в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе по 100 мг один раз в день, либо в дозе по 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по крайней мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день

В исследовании 2 на 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели.

3.1.3.3. Результаты.

3.1.3.3.1 Исследование 1.

Таблица XXXIV

[ЛПВП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результат 12 недель

Недел и	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,02	0,02	0,05	0,11	0,00	0,03	0,12
2	-0,03	0,08	0,07	0,20	0,04	0,12	0,20
4	0,01	0,06	0,11	0,24	0,05	0,13	0,25
8	0,00	0,06	0,09	0,29	0,06	0,13	0,26
12	-0,03	0,06	0,10	0,27	0,06	0,10	0,30

Таблица XXXV

[ЛПВП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 12 недель

Недели	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,01	0,06	0,13	0,00	0,05	0,10
2	0,00	0,08	0,07	0,20	0,05	0,10	0,18
4	0,00	0,05	0,13	0,25	0,05	0,13	0,25
8	0,00	0,10	0,11	0,30	0,10	0,14	0,25
12	-0,03	0,05	0,10	0,26	0,05	0,10	0,25

Таблица XXXVI

[ЛПВП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результат 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	0,02	0,00	0,04	0,01	0,01	0,01	- 0,01	0,03
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,12	-0,14	-0,12	-0,14	-0,15	-0,06	- 0,04	-0,03
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,07	-0,03	0,02	0,11	-0,02	0,08	0,10	0,10
Продолжение курса дозирования один раз в день в течение 24 недель	50 мг один раз в день (N=63)	0,00	0,02	0,07	0,06	0,06	0,08	0,08	0,10	0,17
	100 мг один раз в день (N=85)	0,00	0,05	0,07	0,11	0,09	0,10	0,09	0,15	0,15
	200 мг один раз в день (N=86)	0,00	0,11	0,20	0,24	0,29	0,27	0,27	0,30	0,26
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день (N=69)	0,00	0,01	0,05	0,07	0,08	0,07	0,08	0,05	0,08
	50 мг два раза в день (N=85)	0,00	0,03	0,12	0,13	0,13	0,10	0,13	0,15	0,11
день в течение 24 недель	100 мг два раза в день (N=84)	0,00	0,12	0,20	0,25	0,26	0,30	0,27	0,28	0,29
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день (N=19)	0,00	0,02	0,10	0,07	0,05	-0,02	0,18	0,13	0,11
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день (N=17)	0,00	-0,05	0,03	-0,01	-0,02	0,04	0,05	- 0,02	0,10

Таблица XXXVII

[ЛПНП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	0,03	0,04	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	-0,06	-0,10	0,00	-0,09	- 0,08
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе (N=15)	0,00	-0,03	0,00	-0,05	0,11	-0,05	0,18	0,21	0,10
Продолжение курса	50 мг один раз в день (N=63)	0,00	0,01	0,08	0,05	0,10	0,06	0,10	0,10	0,15

дозирования один раз в день в течение 24 недель	100 мг один раз в день (N=85)	0,00	0,06	0,07	0,13	0,11	0,10	0,10	0,14	0,15
	200 мг один раз в день (N=86)	0,00	0,13	0,20	0,25	0,30	0,26	0,23	0,30	0,25
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день (N=69)	0,00	0,00	0,05	0,08	0,10	0,05	0,05	0,07	0,09
	50 мг два раза в день (N=85)	0,00	0,05	0,10	0,13	0,14	0,10	0,15	0,16	0,12
	100 мг два раза в день (N=84)	0,00	0,10	0,18	0,25	0,25	0,25	0,28	0,29	0,30
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день (N=19)	0,00	0,00	0,07	0,06	0,09	-0,05	0,15	0,20	0,11
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день (N=17)	0,00	-0,01	0,05	0,00	0,05	0,00	0,15	-0,02	0,17

3.1.3.3.2 Исследование 2.

Таблица XXXVIII

[ЛПВП]. Среднее CFB (ммоль/л)

Недел и	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,033	0,033	0,085	0,026
2	-0,022	0,055	0,131	0,163
4	0,002	0,102	0,194	0,220
8	0,041	0,120	0,171	0,219
12	0,028	0,078	0,190	0,194

Таблица XXXIX

[ЛПВП]. Медианное CFB (ммоль/л)

Недел и	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,035	0,050	0,050	0,030
2	-0,005	0,000	0,100	0,150
4	0,000	0,100	0,175	0,210
8	0,000	0,110	0,140	0,200
12	0,035	0,065	0,150	0,150

Таблица XL

[ЛПВП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результат 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-0,03	-0,02	0,00	0,04	0,03	0,19	0,19	0,16
50 мг один раз в день- пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	0,02	0,05	0,09	0,13	0,06	0,08	0,11	0,17
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	0,08	0,05	0,14	0,09	0,15	0,20	0,21	0,30
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	0,09	0,13	0,19	0,17	0,19	0,23	0,19	0,18
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	0,03	0,16	0,22	0,22	0,19	0,19	0,21	0,19

Таблица XLI

[ЛПНП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-0,03	-0,01	0,00	0,00	0,03	0,16	0,18	0,15
50 мг один раз в день - пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	0,04	0,00	0,10	0,14	0,05	0,03	0,08	0,10
50 мг один раз в день - пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	0,05	0,04	0,11	0,10	0,14	0,21	0,25	0,31
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	0,05	0,10	0,18	0,14	0,15	0,20	0,17	0,18
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	0,03	0,15	0,21	0,20	0,15	0,16	0,16	0,16

3.1.3.3. Исследование 3.

Таблица XLII

[ЛПВП] уровни (ммоль/л), измеренные в исследовании 3 (дозирование по 200 мг один раз в день)

Дни	Японцы, плацебо (ммоль/л)	Японцы, 200 мг один раз в день (ммоль/л)	Кавказцы, плацебо (ммоль/л)	Кавказцы, 200 мг один раз в день (ммоль/л)
0	1,5	1,3	1,4	1,5
5	1,3	1,3	1,4	1,5
10	1,4	1,5	1,3	1,6
17	1,4	1,4	1,3	1,6

3.1.3.3.4 Исследование 4.

Таблица XLIII

[ЛПВП] уровни (ммоль/л), измеренные в исследовании 4

Временная точка	плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень	1,41	1,40	1,46	1,46	1,36
неделя 1	1,38	1,44	1,46	1,45	1,55
неделя 2	1,43	1,43	1,50	1,47	1,73
неделя 3	1,41	1,38	1,56	1,55	1,75
неделя 4	1,42	1,43	1,57	1,53	1,84

3.1.3.3.5 Исследование 5.

Таблица XLIV

[ЛПВП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результат 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	0,064	0,222
4	0,050	0,237
6	0,038	0,243
10	0,014	0,239

Таблица XLV

[ЛПВП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—

2	0,060	0,210
4	0,040	0,210
6	0,030	0,250
10	0,030	0,260

Таблица XLVI

[ЛПВП]. Среднее CFB (ммоль/л) - результат 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	0,0	0,11	0,06	0,13	0,14	0,13	0,10	0,05
	До 100 мг один раз в день (N=22)	0,0	0,02	0,04	-0,03	-0,07	0,03	0,09	0,00
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	0,0	0,23	0,18	0,24	0,22	0,20	0,17	0,10
	До 100 мг один раз в день (N=30)	0,0	0,24	0,31	0,33	0,33	0,17	0,11	0,18
	До плацебо (N=23)	0,0	0,18	0,30	0,15	0,16	-0,12	-0,18	-0,21

Таблица XLVII

[ЛПВП]. Медианное CFB (ммоль/л) - результат 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	0,0	0,12	0,04	0,16	0,18	0,08	0,08	0,07
	До 100 мг один раз в день (N=22)	0,0	-0,02	0,06	0,01	-0,03	0,12	0,12	0,10
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	0,0	0,21	0,16	0,21	0,25	0,15	0,20	0,15
	До 100 мг один раз в день (N=30)	0,0	0,22	0,22	0,31	0,26	0,15	0,03	0,16
	До плацебо (N=23)	0,0	0,18	0,39	0,16	0,24	-0,03	-0,05	-0,08

3.1.4. Процентное изменение [общего холестерина]- [ЛПВП] -[ЛПНП] по сравнению с исходным уровнем.

Помимо определения абсолютных значений [общего холестерина], [ЛПВП] и [ЛПНП], вычисляются процентные изменения.

3.1.4.1 Исследование 1.

Средние процентные изменения CFB соединением 1, дозируемым в виде [соединение 1:HCl:3H₂O], приведены ниже. Средние процентные изменения CFB после 12 недель представлены на фиг. 3.

Как показано в соответствующих протоколах исследования на 12 неделе для исследования 1 или 2, в зависимости от результатов их лечения, у субъектов может быть продолжен начальный курс лечения или их переключают в другую группу лечения рандомизированным слепым способом до 24 недели. Таким образом, количество субъектов (N) на период 12 или 24 недели предоставляется для отражения этого перераспределения на 12-й неделе.

А именно, в исследовании 1 на 12-й неделе субъекты, получавшие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы для получения соединения 1 (дозуемого в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе по 100 мг один раз в день, либо в дозе по 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по крайней мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день.

В исследовании 2 на 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели.

Таблица XLVIII

[Общий холестерин]. Средний процент CFB (%) (фиг. 3) - результат 12 недель

Недел и	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0	0	0	0	0	0	0
1	-1	1	4	6	2	3	7
2	-2	1	2	7	3	4	8
4	1	1	5	8	3	7	10
8	0	3	4	10	3	6	15
12	-2	5	5	10	5	6	15

Таблица XLIX

[ЛПВП]. Средний процент CFB (%) (фиг. 3) - результат 12 недель

Недел и	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	2	5	9	0	4	9
2	-1	5	7	17	4	10	15
4	2	5	9	20	4	12	20
8	1	6	8	22	5	11	21
12	0	7	8	21	6	9	23

Таблица L

[ЛПНП]. Средний процент CFB (%) (фиг. 3) результат 12 недель

Недел и	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0	0	0	0	0	0	0
1	2	0	5	6	3	4	8
2	1	1	2	6	4	3	6
4	4	0	5	6	3	7	8
8	4	3	4	8	2	5	13
12	-1	6	6	8	6	2	12

Таблица LI

[Общий холестерин]. Средний процент CFB (%) - 24 недели

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	1,02	0,95	3,61	2,15	-0,98	-2,33	-1,28	-2,13
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе N=15	0,00	-6,62	-7,69	-5,06	-6,18	-8,96	-3,17	-3,11	-4,73
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе N=15	0,00	-4,60	-5,05	-2,87	0,76	0,46	3,97	5,80	3,22
Продолжение курса дозирования один раз в день в течение 24 недель	50 мг один раз в день N=63	0,00	0,77	-0,22	1,08	3,49	5,58	5,15	4,68	6,75
	100 мг один раз в день N=85	0,00	3,65	2,32	4,86	3,79	5,39	1,87	3,28	5,05
	200 мг один раз в день N=86	0,00	5,53	9,86	8,99	6,72	10,16	9,19	8,00	9,94
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день N=69	0,00	2,56	3,22	4,05	4,25	6,38	5,51	6,95	6,53
	50 мг два раза в день N=85	0,00	3,39	3,87	7,04	5,63	5,67	6,23	7,91	7,97
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	100 мг два раза в день N=84	0,00	6,85	8,38	9,86	14,79	14,98	12,82	12,71	15,39
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день N=19	0,00	1,24	4,36	1,67	2,29	2,39	7,55	6,69	5,15
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день N=17	0,00	0,55	2,37	-2,60	-2,81	0,30	4,23	-5,02	2,66

Таблица LII

[ЛПВП]. Средний процент CFB (%) - результат 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	2,53	0,69	3,60	1,62	2,30	2,28	0,38	2,45
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе N=15	0,00	6,43	8,33	8,23	8,63	-9,85	-0,14	0,95	0,14
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе N=15	0,00	-1,38	2,81	6,10	10,98	1,08	10,96	12,63	10,63
Продолжение курса дозирования один раз в день в течение 24 недель	50 мг один раз в день N=63	0,00	1,75	4,74	4,87	5,57	7,86	6,63	8,81	14,22
	100 мг один раз в день N=85	0,00	5,43	7,02	9,40	8,18	8,49	7,94	12,24	12,17

день в течение 24 недель	200 мг один раз в день N=86	0,00	9,42	16,66	19,85	21,85	21,24	21,14	24,27	20,78
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день N=69	0,00	0,74	3,77	5,04	6,08	5,78	6,74	5,08	6,59
	50 мг два раза в день N=85	0,00	4,29	9,99	11,50	11,21	9,27	11,13	12,24	10,05
	100 мг два раза в день N=84	0,00	9,40	15,20	19,54	21,15	23,14	21,09	21,88	22,68
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день N=19	0,00	2,29	6,63	5,26	5,77	2,41	11,43	8,89	8,29
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день N=17	0,00	-1,35	4,08	1,09	0,59	5,55	7,37	1,50	8,10

Таблица LIII

[ЛПНП]. Средний процент CFB (%) - результат 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	4,77	5,00	7,39	5,90	-0,72	-1,26	0,20	-1,79
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе N=15	0,00	-3,28	-6,69	-1,44	-2,00	-5,97	-2,85	-1,07	-8,19
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе N=15	0,00	-4,22	-5,61	-3,90	1,62	3,04	4,13	6,69	2,68
Продолжение курса дозирования один раз в день в течение 24 недель	50 мг один раз в день N=63	0,00	0,26	-0,24	0,35	3,58	6,67	6,70	6,29	6,05
	100 мг один раз в день N=85	0,00	5,08	1,97	5,31	3,51	5,69	0,89	1,19	2,66
	200 мг один раз в день N=86	0,00	6,34	5,81	5,97	7,93	7,96	7,99	8,85	7,78
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день N=69	0,00	2,79	3,88	4,15	3,83	7,21	6,54	7,42	8,14
	50 мг два раза в день N=85	0,00	4,19	3,43	7,11	4,75	2,33	5,78	7,08	8,29
	100 мг два раза в день N=84	0,00	8,14	6,19	7,69	13,14	11,86	9,44	7,71	12,88
Увеличенный режим дозирования	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день N=19	0,00	0,31	4,52	-1,68	1,20	2,96	4,69	3,51	4,92
через 12 недель	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день N=17	0,00	2,10	4,27	-3,29	-5,79	-0,19	3,55	-8,82	2,65

3.1.4.1.1 Исследование 2.

Таблица LIV

[Общий холестерин]. Средний процент CFB (%) - результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-1,80	0,96	4,15	5,77
2	-1,96	-0,18	4,96	7,74
4	-1,22	2,91	8,28	9,35
8	-0,93	5,45	7,75	9,62
12	0,07	4,08	12,45	13,12

Таблица LV

[Общий холестерин]. Медианный процент CFB (%) - результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-3,01	2,12	2,38	5,37
2	-1,13	0,00	2,65	6,90
4	-2,51	0,00	5,40	7,39
8	-1,41	4,90	6,08	9,01
12	-2,67	3,43	6,41	11,96

Таблица LVI

[ЛПВП]. Средний процент CFB (%) - результат 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-1,31	2,27	7,49	2,04
2	-0,03	4,26	11,30	11,20
4	1,49	7,96	15,65	15,68
8	4,61	8,60	13,77	15,24
12	4,23	5,77	15,23	14,60

Таблица LVII

[ЛПВП]. Медианный процент CFB (%) - результаты 12 недель

Недел и	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-2,79	3,23	3,27	2,50
2	-0,66	0,00	8,75	9,92
4	0,00	8,70	12,66	14,18
8	0,00	7,00	9,33	16,35
12	3,00	4,67	11,86	12,00

Таблица LVIII

[ЛПНП]. Средний процент CFB (%) - результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,14	-0,40	6,36	8,06
2	-1,33	-1,59	6,15	8,39
4	-1,34	2,97	10,29	9,99
8	-1,64	5,80	7,39	9,80
12	-0,60	4,19	14,31	16,80

Таблица LIX

[ЛПНП]. Медианный процент CFB (%) - результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,91	0,18	1,97	6,59
2	-2,27	-1,23	-1,82	5,81
4	-3,55	0,76	5,08	10,14
8	-2,90	4,49	5,34	8,13
12	-2,74	1,14	5,78	11,50

Таблица LX

[Общий холестерин]. Средний процент CFB (%) - 24 недели

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-1,80	-1,96	-1,22	-0,93	0,07	5,14	7,27	6,98
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	0,02	-1,17	1,68	5,55	3,59	5,85	2,09	3,49
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	4,56	3,50	7,51	5,10	5,83	9,72	9,75	10,66
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	4,15	4,96	8,28	7,75	12,45	10,96	10,06	11,75
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	5,77	7,74	9,35	9,62	13,12	11,40	11,67	12,83

Таблица LXI

[Общий холестерин]. Медианный процент CFB (%) - результаты 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-3,01	-1,13	-2,51	- 1,41	- 2,67	3,87	5,09	5,57
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	0,35	-0,82	-0,51	5,74	1,01	2,92	3,75	5,44
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	2,94	2,00	6,58	2,88	6,79	11,41	7,07	10,65
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	2,38	2,65	5,40	6,08	6,41	8,91	9,85	10,29
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	5,37	6,90	7,39	9,01	11,96	8,36	11,04	9,81

Таблица LXII

[ЛПВП]. Средний процент CFB (%) - результат 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,0 0	- 1,31	- 0,30	1,49	4,61	4,23	16,36	16,02	13,47
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,0 0	1,48	4,14	7,26	9,33	4,45	6,26	7,61	11,90
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,0 0	5,25	4,69	10,56	5,96	10,42	14,57	16,39	20,96
100 мг один раз в день (N=70)	0,0 0	7,49	11,30	15,65	13,77	15,23	18,30	14,51	15,18
200 мг один раз в день (N=69)	0,0 0	2,04	11,20	15,68	15,24	14,60	13,07	15,18	13,79

Таблица LXIII

[ЛПВП]. Медианный процент CFB (%) - результаты 12 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-2,79	-0,66	0,00	0,00	3,00	10,82	13,11	11,36
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	2,78	0,00	8,30	8,81	4,00	2,82	5,63	8,70
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	3,68	4,17	10,14	7,00	7,95	14,34	16,22	19,84
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	3,27	8,75	12,66	9,33	11,86	14,81	13,29	12,54
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	2,50	9,92	14,18	16,35	12,00	10,70	11,54	11,96

Таблица LXIV

[ЛПНП]. Средний процент CFB (%) - результат 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-0,14	-1,33	-1,34	-1,64	-0,60	2,82	5,77	4,50
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	-0,43	-2,56	2,09	6,10	3,64	7,12	1,20	1,97
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	-0,30	1,96	6,21	4,76	6,13	6,76	3,33	3,17
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	6,36	6,15	10,29	7,39	14,31	12,10	12,84	14,01
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	8,06	8,39	9,99	9,80	16,80	12,24	14,33	17,10

Таблица LXV

[ЛПНП]. Медианный процент CFB (%) - результаты 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-0,91	-2,27	-3,55	-2,90	-2,74	-1,52	1,00	4,13
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	-0,29	-2,27	-1,14	5,33	0,69	7,71	3,91	-0,19
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	2,72	-0,66	1,36	2,69	3,06	7,11	-0,80	5,60
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	1,97	-1,82	5,08	5,34	5,78	7,81	7,74	9,61
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	6,59	5,81	10,14	8,13	11,50	9,19	10,33	13,81

3.1.4.2. Исследование 3.

Процентные изменения к концу лечения (т.е. 10 дней) соединением 1, дозируемым в виде аддукта [соединение 1:HCl:3H₂O] рассчитывают относительно исходного уровня, и они представлены в таблице LXVI далее.

Таблица LXVI

Среднее отклонение в % по сравнению с исходным уровнем через 10 дней (фиг. 1)

Доза	[Общий холестерин] %	[ЛПВП] %	[ЛПНП] %
Японцы, плацебо	-7,2	-8,3	-2,8
Японцы, 200 мг один раз в день	-0,4	15,6	-8,9
Кавказцы, плацебо	-2,4	-3,9	1,1
Кавказцы, 200 мг один раз в день	-2,6	6	-1,3

3.1.4.2.1 Исследование 4.

Процентные изменения к концу лечения (т.е. 4 недели) соединением 1, дозируемым в виде аддукта [соединение 1:HCl:3H₂O] рассчитывают относительно исходного уровня, и они представлены далее.

Таблица LXVII

Среднее отклонение в % по сравнению с исходным уровнем через 4 недели (фиг. 2)

Доза	[общий холестерин] %	[ЛПВП] %	[ЛПНП] %
плацебо	3	2	3
30 мг один раз в день	6	4	7
75 мг один раз в день	5	11	7
150 мг один раз в день	3	4	1
300 мг один раз в день	17	38	13

3.1.4.2.2 Исследование 5.

Таблица LXVIII

[Общий холестерин]. Среднее CFB (%) результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	5,703	6,066
4	2,439	5,803
6	2,313	6,458
10	5,830	9,976

Таблица LXIX

[Общий холестерин]. Медианное CFB (%) результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	5,369	4,148
4	1,370	3,803
6	0,000	7,187
10	4,710	7,456

Таблица LXX

[ЛПНП]. Среднее CFB (%) - результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	10,367	2,833
4	3,879	1,997
6	4,850	1,743
10	11,691	10,126

Таблица LXXI

[ЛПНП]. Медианное CFB (%) - результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	7,482	-1,469
4	-0,840	-1,986
6	2,796	0,992
10	10,127	6,299

Таблица LXXII

[ЛПВП]. Среднее CFB (%) - результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	5,557	17,940
4	5,112	19,414
6	3,645	20,199
10	3,073	19,734

Таблица LXXIII

[ЛПВП]. Медианное CFB (%) - результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	4,125	16,867
4	3,399	15,333
6	2,419	16,867
10	1,587	15,789

Таблица LXXIV

[Общий холестерин]. Среднее CFB (%) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	7,08	4,06	6,72	11,41	9,45	6,65	5,88
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	4,32	1,11	1,09	2,03	2,49	2,84	1,90
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	7,30	5,06	6,70	11,58	11,06	11,13	11,03
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	4,54	6,72	6,47	9,72	5,38	2,89	3,80
	До плацебо (N=23)	—	3,98	6,98	5,72	5,28	1,82	5,24	3,92

Таблица LXXV

[Общий холестерин]. Медианное CFB (%) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	5,44	4,58	7,69	8,37	4,43	5,94	8,97
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	5,30	0,46	-1,04	0,32	0,41	0,19	2,81
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	5,15	2,70	7,88	9,98	6,99	6,91	5,31
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	4,08	1,92	5,89	7,10	7,04	2,83	2,28
	До плацебо (N=23)	—	3,93	6,38	7,32	3,89	3,93	1,36	2,50

Таблица LXXVI

[ЛПНП]. Среднее CFB (%) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	10,63	7,17	12,04	15,78	14,19	9,36	13,44
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	10,10	1,37	0,38	9,27	4,07	5,28	7,29
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	3,14	1,21	0,73	14,77	9,98	12,35	11,56
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	2,17	4,07	2,59	5,40	5,91	2,18	2,73
	До плацебо (N=23)	—	2,69	1,85	3,72	4,43	4,55	10,32	6,12

Таблица LXXVII

[ЛПНП]. Медианное CFB (%) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	5,59	0,96	6,34	15,59	16,43	8,54	10,49
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	8,73	0,76	-4,10	7,81	2,14	-2,00	1,90

200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	-2,51	-2,16	-0,61	8,26	5,42	7,42	6,93
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	-1,37	-1,98	1,25	7,46	6,39	-1,36	1,65
	До плацебо (N=23)	—	0,71	2,44	3,51	1,84	6,33	6,34	5,24

Таблица LXXVIII

[ЛПВП]. Среднее CFB (%) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	10,25	6,20	8,34	12,19	12,20	28,55	3,62
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	0,86	4,22	0,02	-3,15	5,75	10,06	3,77
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	18,29	15,66	19,93	17,97	16,97	13,90	11,15
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	20,28	25,33	25,93	26,29	14,27	11,19	15,54
	До плацебо (N=23)	—	13,75	23,62	13,52	14,87	-3,87	-7,46	-8,40

Таблица LXXIX

[ЛПВП]. Медианное CFB (%) - результаты 10 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	7,06	2,64	12,94	9,52	6,55	7,14	4,95
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	-1,28	4,14	0,65	2,02	8,64	8,63	11,27
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	17,33	9,91	13,98	12,50	9,94	12,22	10,66
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	17,11	16,75	23,04	19,61	10,66	2,24	10,18
	До плацебо (N=23)	—	13,54	27,96	13,45	15,66	-1,75	-3,07	-4,82

3.1.5. Атерогенный индекс.

3.1.5.1. Принцип действия.

Атерогенный индекс был признан хорошим предиктором риска сердечно-сосудистых расстройств и рассчитывается следующим образом:

[общий холестерин]

[ЛПВП]

Как показано в соответствующих протоколах исследования на 12 неделе для исследования 1 или 2, в зависимости от результатов лечения, у субъектов может быть продолжен начальный курс лечения, или их переключают в другую группу лечения рандомизированным слепым способом до 24 недели. Таким образом, количество субъектов (N) на период 12 или 24 недели предоставляется для отражения этого перераспределения на 12-й неделе.

А именно, в исследовании 1 на 12-й неделе субъекты, получавшие плацебо, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), были повторно рандомизированы для получения соединения 1 (дозированного в виде [соединение 1:HCl:3H₂O]) либо в дозе по 100 мг один раз в день, либо в дозе по 50 мг два раза в день произвольным выбором; субъектам, получавшим по 50 мг один раз в день, у которых не было достигнуто по крайней мере 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 100 мг один раз в день, а субъектам, получавшим по 25 мг два раза в день, у которых не было достигнуто 20%-ного улучшения по данным SJC66 и TJC68, было назначено по 50 мг два раза в день.

В исследовании 2 на 12-й неделе всем субъектам, получавшим плацебо, и субъектам, получавшим дозу 50 мг, у которых не было достигнуто по меньшей мере 20%-ного улучшения, согласно слепому подсчету числа пораженных суставов (SJC66) и подсчету болезненных суставов (TJC68), было назначено по 100 мг один раз в день произвольным выбором, и лечение продолжалось до 24-й недели. У субъектов в других группах сохранялось их рандомизированное лечение до 24-й недели.

3.1.5.2. Результаты.

3.1.5.2.1 Исследование 1.

После 12-недельного лечения было получено изменение атерогенного индекса снижением в 0,2 раза по сравнению с исходным уровнем предварительного лечения для дозы 100 мг два раза в день, и сниже-

нием в 0,35 раза для 200 мг один раз в день, что позволило снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица LXXX
Атерогенный индекс. Среднее CFB (ммоль/л) (фиг. 6)

Нед ели	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,04	-0,02	-0,06	-0,17	0,07	-0,06	-0,05
2	-0,01	-0,13	-0,17	-0,35	-0,03	-0,21	-0,19
4	-0,01	-0,11	-0,11	-0,37	-0,04	-0,14	-0,30
8	-0,06	-0,03	-0,11	-0,36	-0,08	-0,18	-0,18
12	-0,08	0,01	-0,06	-0,35	0,00	-0,07	-0,24

Таблица LXXXI
Атерогенный индекс. Медианное CFB (ммоль/л) (фиг. 6) - результаты 12 недель

Нед ели	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	0,10	0,00	0,00
2	-0,10	-0,20	-0,10	-0,25	-0,10	-0,10	-0,20
4	0,00	-0,10	-0,10	-0,30	0,00	-0,10	-0,30
8	-0,10	-0,10	-0,10	-0,30	-0,10	-0,10	-0,20
12	0,00	0,00	-0,10	-0,30	-0,10	0,00	-0,10

Таблица LXXXII
Атерогенный индекс. Средний процент CFB (%) - результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	-3	3	0	0
2	0	-3	-3	-7	0	-5	-5
4	1	-3	-2	-8	0	-3	-7
8	0	0	-1	-8	-1	-3	-4
12	0	2	0	-7	2	-1	-5

Таблица LXXXIII

Атерогенный индекс. Среднее CFB (ммоль/л) - результаты 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	-0,04	0,02	0,01	0,01	-0,10	-0,15	-0,02	-0,10
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе N=15	0,00	0,12	0,17	0,31	0,05	0,03	-0,07	-0,12	-0,12
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе N=15	0,00	-0,18	-0,13	-0,35	-0,29	-0,29	-0,47	-0,39	-0,45
Продолжение курса дозирования один раз в день в течение 24 недель	50 мг один раз в день N=63	0,00	-0,02	-0,15	-0,11	0,00	0,01	-0,01	-0,08	-0,12
	100 мг один раз в день N=85	0,00	-0,06	-0,17	-0,11	-0,11	-0,06	-0,18	-0,27	-0,17
	200 мг один раз в день N=86	0,00	-0,17	-0,35	-0,37	-0,36	-0,35	-0,40	-0,48	-0,34
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день N=69	0,00	0,08	-0,01	-0,02	-0,05	0,05	-0,03	0,09	0,02
	50 мг два раза в день N=85	0,00	-0,06	-0,21	-0,14	-0,18	-0,07	-0,13	-0,11	-0,04
	100 мг два раза в день N=84	0,00	-0,05	-0,19	-0,30	-0,18	-0,24	-0,25	-0,24	-0,18
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день N=19	0,00	-0,03	-0,06	-0,11	-0,13	0,02	-0,05	0,02	-0,12
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день N=17	0,00	0,05	-0,11	-0,15	-0,17	-0,19	-0,10	-0,26	-0,24

Таблица LXXXIV

Атерогенный индекс. Среднее CFB (ммоль/л) - результаты 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	0,00	-0,10	0,00	0,00	0,00	-0,20	-0,10	-0,10
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе N=15	0,00	-0,10	0,10	0,10	0,10	0,00	0,00	-0,10	-0,20
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе N=15	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	0,00	-0,20	-0,10	-0,20	-0,30
Продолжение курса дозирования один раз в	50 мг один раз в день N=63	0,00	-0,10	-0,20	-0,10	-0,10	0,00	0,00	-0,10	-0,10
	100 мг один раз в день N=85	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	-0,10	-0,10	-0,20	-0,35	-0,30

день в течение 24 недель	200 мг один раз в день N=86	0,00	-0,10	-0,25	-0,30	-0,30	-0,30	-0,40	-0,40	-0,30
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день N=69	0,00	0,10	0,00	0,00	-0,10	0,00	0,00	0,00	0,00
	50 мг два раза в день N=85	0,00	0,00	-0,10	-0,10	-0,10	0,00	-0,10	-0,10	0,00
	100 мг два раза в день N=84	0,00	0,00	-0,20	-0,30	-0,20	-0,20	-0,30	-0,20	-0,20
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день N=19	0,00	0,00	0,10	-0,10	-0,10	0,20	-0,10	0,00	0,00
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день N=17	0,00	-0,10	-0,20	-0,10	-0,10	-0,30	-0,30	-0,30	-0,30

Таблица LXXXV

Атерогенный индекс. Средний процент CFB (%) - результаты 24 недель

Исследуемые группы	Дозировка	Временные точки (недели)								
		0	1	2	4	8	12	16	20	24
Плацебо	Продолжение (N=56)	0,00	-0,19	1,25	1,24	1,68	-1,69	-2,87	0,04	-2,92
	Переключено на 100 мг один раз в день на 12 неделе N=15	0,00	1,36	2,41	4,81	4,78	2,24	-0,54	-1,77	-3,43
	Переключено на 50 мг два раза в день на 12 неделе N=15	0,00	-2,27	2,01	-4,53	-5,33	-2,85	-4,74	-6,13	-8,32
Продолжение курса дозирования один раз в день в течение 24 недель	50 мг один раз в день N=63	0,00	-0,40	-3,84	-2,94	0,36	1,11	0,09	-1,32	-3,08
	100 мг один раз в день N=85	0,00	-0,13	-2,80	-1,88	-1,34	-0,45	-3,49	-5,64	-3,81
	200 мг один раз в день N=86	0,00	-2,63	-7,45	-7,97	-7,92	-6,85	-8,14	-8,84	-6,14
Продолжение курса дозирования два раза в день в течение 24 недель	25 мг два раза в день N=69	0,00	2,78	0,75	0,43	0,86	2,68	0,32	4,42	2,01
	50 мг два раза в день N=85	0,00	-0,30	-4,55	-2,75	-3,44	-0,87	-2,57	-2,23	0,23
	100 мг два раза в день N=84	0,00	0,38	-4,84	-6,94	-3,54	-4,76	-5,23	-5,40	-3,70
Увеличенный режим дозирования через 12 недель	от 50 мг один раз в день до 100 мг один раз в день N=19	0,00	0,53	-0,94	-1,77	-1,35	2,72	-0,95	-0,01	-2,40
	от 25 мг два раза в день до 50 мг два раза в день N=17	0,00	3,56	-1,15	-3,02	-3,11	-2,58	-0,03	-4,14	-4,89

3.1.5.2.2 Исследование 2.

Изменение атерогенного индекса по сравнению с исходным уровнем предварительного лечения представлено в табл. LXXXVI и таблице LXXXVII далее.

Таблица LXXXVI

Атерогенный индекс. Среднее CFB (ммоль/л) - результаты 12 недель

Недел и	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	-0,04	0,00	-0,05	0,15
2	-0,06	-0,10	-0,11	-0,09
4	-0,07	-0,13	-0,19	-0,18
8	-0,14	-0,03	-0,13	-0,16
12	-0,12	0,01	-0,07	-0,04

Таблица LXXXVII

Атерогенный индекс. Средний процент CFB (%) - результаты 12 недель

Недел и	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,35	0,38	-0,84	4,43
2	0,36	-2,72	-2,82	-2,14
4	-0,30	-2,63	-4,17	-3,89
8	-2,86	-0,95	-3,37	-3,33
12	-2,04	0,09	-1,37	0,54

Таблица LXXXVIII

Атерогенный индекс. Медианное CFB (ммоль/л)-результаты 12 недель

Недели	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	0,10
2	0,00	-0,10	-0,20	0,00
4	0,00	-0,20	-0,10	-0,10
8	0,00	-0,10	-0,10	-0,10
12	-0,10	-0,10	-0,10	0,00

Таблица LXXXIX

Атерогенный индекс. Средний процент CFB (%) результаты 12 недель

Недел и	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,00	1,96
2	0,00	-2,38	-6,25	0,00
4	0,00	-7,69	-3,65	-3,65
8	0,00	-2,70	-1,45	-3,33
12	-2,41	-3,85	-2,78	0,00

Таблица XC

Атерогенный индекс. Среднее CFB (ммоль/л) - результаты 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	-0,04	-0,06	-0,07	-0,14	-0,12	-0,31	-0,23	-0,17
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	-0,01	-0,13	-0,17	-0,11	0,03	0,03	-0,13	-0,26
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	0,03	0,04	-0,01	0,23	-0,05	-0,11	-0,09	-0,23
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	-0,05	-0,11	-0,19	-0,13	-0,07	-0,18	-0,08	-0,06
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	0,15	-0,09	-0,18	-0,16	-0,04	0,01	-0,10	-0,02

Таблица XCI

Атерогенный индекс. Средний процент CFB (%) - результаты 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	0,35	0,36	-0,30	-2,86	-2,04	-6,56	-5,24	-3,22
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	-0,34	-3,56	-2,87	-2,06	0,89	1,59	-2,38	-6,03
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	-0,49	0,40	-1,75	3,03	-2,71	-3,31	-3,58	-7,04
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	-0,84	-2,82	-4,17	-3,37	-1,37	-4,43	-2,50	-0,41
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	4,43	-2,14	-3,89	-3,33	0,54	0,42	-1,40	0,92

Таблица XCII

Атерогенный индекс. Медианное CFB (ммоль/л) - результаты 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,10	-0,20	-0,30	-0,10
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	-0,10	-0,05	-0,25	-0,10	-0,10	0,00	-0,20	-0,20
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	0,00	-0,10	-0,20	-0,20	-0,20	-0,20	-0,20	-0,30
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	0,00	-0,20	-0,10	-0,10	-0,10	-0,20	0,00	0,00
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	0,10	0,00	-0,10	-0,10	0,00	0,00	-0,20	-0,10

Таблица XCIII

Атерогенный индекс. Медианный процент CFB (%) - результаты 24 недель

Недели	0	1	2	4	8	12	16	20	24
Переключение с плацебо на 100 мг один раз в день (N=72)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-2,41	-5,40	-7,87	-3,57
50 мг один раз в день-пациенты, ответившие на лечение (N=57)	0,00	-2,04	-1,28	-7,69	-2,39	-2,56	0,00	-4,04	-5,77
50 мг один раз в день пациенты, не реагирующие на лечение, на 100 мг один раз в день (N=15)	0,00	0,00	-2,38	-6,67	-6,82	-5,88	-5,00	-5,88	-9,97
100 мг один раз в день (N=70)	0,00	0,00	-6,25	-3,65	-1,45	-2,78	-4,76	0,00	0,00
200 мг один раз в день (N=69)	0,00	1,96	0,00	-3,65	-3,33	0,00	0,00	-3,77	-2,58

3.1.5.2.3 Исследование 5.

Таблица XCIV

Атерогенный индекс. Среднее CFB (ммоль/л) результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	0,02	-0,31
4	-0,11	-0,33
6	-0,01	-0,32
10	0,14	-0,25

Таблица XCV

Атерогенный индекс. Медианное CFB (ммоль/л) - результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	0,04	-0,31
4	-0,16	-0,28
6	-0,08	-0,29
10	0,10	-0,21

Таблица XCVI

Атерогенный индекс. Средний процент CFB (%) - результаты 10 недель

Недели	Плацебо (N=44)	200 мг один раз в день (N=130)
0	—	—
2	1,28	-8,20
4	-1,21	-8,79
6	1,33	-8,69
10	6,46	-5,98

Таблица XCVII

Атерогенный индекс. Среднее CFB (ммоль/л) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	-0,10	-0,08	0,04	0,09	-0,06	-0,07	0,09
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	0,14	-0,13	-0,05	0,18	-0,08	-0,17	-0,01
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	-0,26	-0,24	-0,30	-0,15	-0,10	-0,06	0,05
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	-0,48	-0,54	-0,51	-0,45	-0,21	-0,21	-0,32
	До плацебо (N=23)	—	-0,27	-0,37	-0,15	-0,23	0,23	0,50	0,48

Таблица XCVIII

Атерогенный индекс. Медианное CFB (ммоль/л) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	-0,07	-0,17	-0,16	-0,05	-0,07	-0,16	0,14
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	0,06	-0,15	-0,02	0,11	-0,10	-0,25	-0,10
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	-0,25	-0,21	-0,22	-0,13	-0,13	-0,06	0,01
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	-0,37	0,38	-0,48	-0,48	-0,25	-0,15	-0,39
	До плацебо (N=23)	—	-0,31	-0,29	-0,14	-0,19	0,14	0,35	0,38

Таблица XCIX

Атерогенный индекс. Средний процент CFB (%) - результаты 20 недель

От недели 0 до недели 10	От недели 10 до недели 20	Неделя 0	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 20
Плацебо	Продолжение плацебо (N=22)	—	-1,47	-0,01	1,82	2,72	0,03	-0,53	3,16
	До 100 мг один раз в день (N=22)	—	4,03	-2,20	0,96	9,00	0,84	-0,97	3,17
200 мг один раз в день	Продолжение 200 мг один раз в день (N=77)	—	-6,93	-6,67	-8,51	-3,49	-1,27	-0,22	3,38
	До 100 мг один раз в день (N=30)	—	-12,02	-12,95	-13,82	-11,54	-5,12	-4,54	-8,14
	До плацебо (N=23)	—	-7,38	-10,10	-2,55	-5,14	9,34	19,14	19,82

3.2. Оценка активности 28 (DAS28).

(DAS28(CRP)) представляет собой систему, разработанную и подтвержденную European League Against Rheumatism (EULAR) для оценки прогресса и улучшения ревматоидного артрита, и была широко утверждена (Wells et al., 2008). Оценка DAS28(CRP) включает в себя 28 пораженных и болезненных суставов, измерение СРБ из анализа крови и общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (Fransen et al., 2003).

Значения DAS28(CRP) варьируются от 2,0 до 10,0 и, в частности, отражают следующий статус.

Ремиссия: DAS28(CRP) $\leq 2,6$.

Низкая активность болезни: $2,6 < \text{DAS28(CRP)} \leq 3,2$.

Умеренная активность болезни: $3,2 < \text{DAS28(CRP)} \leq 5,1$.

Высокая активность болезни: $\text{DAS28(CRP)} > 5,1$.

На практике измерение DAS28(CRP) включает в себя оценку 28 различных суставов, в том числе измерение проксимальных межфаланговых суставов (10 суставов), метакарпофаланговых суставов (10), запястья (2), локти (2), плечи (2) и колени (2)). Рассматривая эти суставы, учитывается как количество суставов с болезненностью при прикосновении, так и припухшие.

Во-вторых, измеряется уровень С-реактивного белка (СРБ).

Наконец, пациентом дается субъективная оценка активности болезни в течение предыдущих 7 дней по шкале от 0 до 100, где 0 - "нет активности", а 100 - "самая высокая активность".

Оценка DAS28(CRP) затем рассчитывается следующим образом.

Во-первых, пациента просят сделать вертикальную отметку на 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (VAS), соответствующей его общему здоровью или глобальной активности болезни. Используя электронный сенсорный экран, метка измеряется с левой стороны в мм, чтобы получить значение VAS, которое используется в приведенной ниже формуле.

Во-вторых, пациенту проводится обследование на припухлости и болезненности. Припухшие и болезненные суставы регистрируются. Из этого исследования получают общее количество припухших суставов (SJC) и общее количество болезненных суставов (TJC), которые используются в приведенной ниже формуле.

В-третьих, определяются уровни С-реактивного белка (СРБ) (в мг/дл).

Наконец, полученные выше значения (VAS, JTC28, SJC28 и СРБ) вычисляются по следующей формуле для получения показателя DAS28(CRP).

$$\text{DAS28(CRP)} = 0,56 * \sqrt{\text{TJC28}} + 0,28\sqrt{\text{SJC28}} + 0,25 \ln(\text{CRP} + 1) + 0,014 * \text{VAS}$$

Число субъектов (N), представленных в каждой группе, соответствует числу пациентов, начинающих исследование в каждой группе, а приведенные ниже данные DAS28(CRP) соответствуют пациентам-респондентам, продолжающим в течение всех 24 недель на начальном курсе лечения.

3.2.1.1. Результаты.

3.2.1.1.1 Исследование 1.

Изменение DAS28(CRP) после 12 недель лечения представлено в табл. С далее.

Таблица С

Исследование 1. Изменение DAS28 - результаты 12 недель

	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
Неделя 1 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (р-значение против плацебо)	-0,56	-0,65 (0,6456)	-1,01 (0,0139)	-1,17 (0,0003)	-0,68 (0,6456)	-0,84 (0,2320)	-1,33 (<0,0001)
Неделя 2 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (р-значение против плацебо)	-0,80	-0,94 (0,4820)	-1,50 (0,0002)	-1,52 (0,0002)	-1,06 (0,3074)	-1,22 (0,0535)	-1,84 (<0,0001)
Неделя 4 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (р-значение против плацебо)	-0,97	-1,28 (0,1226)	-1,88 (<0,0001)	-1,92 (<0,0001)	-1,45 (0,0275)	-1,65 (0,0012)	-2,28 (<0,0001)
Неделя 8 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF)	-1,15	-1,66 (0,0129)	-2,12 (<0,0001)	-2,30 (<0,0001)	-1,82 (0,0018)	-1,93 (0,0003)	-2,72 (<0,0001)

(p-значение против плацебо)							
Неделя 12							
DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-1,20	-1,75 (0,0105)	-2,21 (<0,0001)	-2,49 (<0,0001)	-1,88 (0,0026)	-2,10 (<0,0001)	-2,84 (<0,0001)
% пациентов, достигших низкой активности заболевания на 12 неделе (LOCF)	7%	12%	13%	15%	13%	11%	14%
% пациентов, достигших ремиссии на 12 неделе (LOCF)	7%	12%	21%	22%	15%	18%	36%
% пациентов, достигших низкой активности заболевания на 12 неделе (LOCF)	14%	24%	34%	37%	28%	29%	50%

Таблица CI

Исследование 1 - DAS28(CRP) - результаты 24 недель

	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
Неделя 1							
DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-0,57	-0,65 (0,6483)	-1,00 (0,0179)	-1,17 (0,0003)	-0,68 (0,6483)	-0,84 (0,2424)	-1,33 (<0,0001)
Неделя 2							
DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-0,80	-0,94 (0,4843)	-1,51 (0,0002)	-1,52 (0,0002)	-1,06 (0,3098)	-1,22 (0,0600)	-1,84 (<0,0001)
Неделя 4							
DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-0,97	-1,28 (0,1236)	-1,89 (<0,0001)	-1,92 (<0,0001)	-1,45 (0,0280)	-1,63 (0,0018)	-2,24 (<0,0001)

Неделя 8 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-1,15	-1,66 (0,0131)	-2,13 (<0,0001)	-2,31 (<0,0001)	-1,82 (0,0018)	-1,93 (0,0003)	-2,72 (<0,0001)
Неделя 12 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-1,19	-1,75 (0,0092)	-2,23 (<0,0001)	-2,47 (<0,0001)	-1,88 (<0,0001)	-2,10 (<0,0001)	-2,84 (<0,0001)
Неделя 16 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-1,35	-1,91 (0,0117)	-2,51 (<0,0001)	-2,70 (<0,0001)	2,02 (<0,0001)	-2,37 (<0,0001)	-3,06 (<0,0001)
Неделя 20 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-1,26	-1,99 (0,0009)	-2,65 (<0,0001)	-2,86 (<0,0001)	-2,07 (<0,0001)	-2,40 (<0,0001)	-3,02 (<0,0001)
Неделя 24 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-1,18	-1,98 (0,0004)	-2,70 (<0,0001)	-2,80 (<0,0001)	-2,19 (<0,0001)	-2,40 (<0,0001)	-3,23 (<0,0001)
% пациентов, достигших низкой активности заболевания на 24 неделе (LOCF)	9	12	14	26	16	14	24
% пациентов, достигших ремиссии на 24 неделе (LOCF)	9	21	36	26	23	24	40
% пациентов, достигших низкой активности заболевания на 24 неделе (LOCF)	18	33	50	52	49	38	64

3.2.1.1.1 Исследование 2.

Изменение DAS28(CRP) после 12 недель и 24 недель лечения представлено в табл. СII далее.

Таблица СII

Исследование 2. Изменение DAS28 в течение 12 недель

	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
Неделя 1 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-0,51	-0,70 (0,0992)	-0,88 (0,0269)	-1,15 (<0,0001)
Неделя 2 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-0,74	-0,97 (0,0925)	-1,04 (0,0925)	-1,54 (<0,0001)
Неделя 4 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-0,84	-1,37 (0,0021)	-1,50 (0,0010)	-1,87 (<0,0001)
Неделя 8 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-0,94	-1,65 (0,0001)	-1,91 (<0,0001)	-2,24 (<0,0001)
Неделя 12 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p-значение против плацебо)	-0,99	-1,69 (0,0006)	-2,04 (<0,0001)	-2,33 (<0,0001)
% пациентов, достигших низкой активности заболевания на 12 неделе (LOCF)	7%	13%	13%	28%
% пациентов, достигших ремиссии на 12 неделе (LOCF)	7%	11%	14%	17%
% пациентов, достигших низкой активности заболевания на 12 неделе (LOCF)	14%	24%	28%	45%

Таблица СШ

Исследование 2 вариации DAS28 в течение 24 недель

	Плацебо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
Неделя 1 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p- значение против плацебо)	-0,51	-0,75 (0,0585)	-0,87 (0,0247)	-1,16 (<0,0001)
Неделя 2 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p- значение против плацебо)	-0,74	-1,03 (0,0608)	-1,04 (0,0608)	-1,55 (<0,0001)
Неделя 4 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p- значение против плацебо)	-0,84	-1,43 (0,0012)	-1,48 (0,0012)	-1,87 (<0,0001)
Неделя 8 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p- значение против плацебо)	-0,94	-1,71 (<0,0001)	-1,89 (<0,0001)	-2,23 (<0,0001)
Неделя 12 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF) (p- значение против плацебо)	-0,99	-1,75 (0,0002)	-2,04 (<0,0001)	-2,32 (<0,0001)
Неделя 16 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF)	-	-1,88	-2,39	-2,53
Неделя 20 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF)	-	-1,83	-2,48	-2,55
Неделя 24 DAS28 (CRP) означает CFB (LOCF)	-	-1,95	-2,61	-2,62
% пациентов, достигших низкой активности заболевания на 24 неделе (LOCF)	-	17	29	19
% пациентов, достигших ремиссии на 24 неделе (LOCF)	-	19	21%	28%
% пациентов, достигших низкой активности заболевания на 24 неделе (LOCF)	-	36%	50%	46%

3.3. Анализ СРБ.

3.3.1.1. Принцип анализа.

Определение [СРБ] возможно посредством Quest Diagnostics, Clinical Trials, Quest House, 125-135 Staines Road, Hounslow, Middlesex, TW3 3JB, Великобритания, раздел каталога n#86140.

Определение СРБ проводят с использованием иммунотурбидиметрического анализа для количественного определения СРБ in vitro в сыворотке и плазме человека на приборе Roche/Hitachi cobas с, где СРБ человека агглютинируется частицами латекса, покрытыми моноклональными антителами против СРБ. Агрегаты определяются турбидиметрически (Eda et al., 1998; Price et al., 1987).

3.3.1.2. Анализ.

Определение [СРБ] в образцах сыворотки и плазмы человека проводили на приборе Roche/Hitachi Cobas с 301 с 501/502, который автоматически вычислял концентрацию анализита в каждом образце. Образцы, содержащие осадки, центрифугировали перед проведением анализа.

Параметры прибора указаны в таблице CIV и таблице CV далее. Результаты, полученные с помощью LOCF, показаны ниже. Показано р-значение, скорректированное по Хоммелю для парных сравнений каждой группы с плацебо.

Число субъектов (N), представленных в каждой группе, соответствует числу пациентов, начинающих исследование в каждой группе, а приведенные ниже данные ACR соответствуют пациентам-респондентам, продолжающимся в течение всех 24 недель на начальном курсе лечения.

Таблица CIV

Параметры исследования Cobas с 311 для определения [СРБ]

Тип анализа	2 конечные точки	
Время реакции/точки анализа	10/18-38	
Длина волны (суб/основная)	800/570 нм	
Направление реакции	Повышение	
Единицы	мг/л (нмоль/л, мг/дл)	
Отмеривание реагента пипеткой	Разбавитель (H ₂ O)	
Трис (гидроксиметил)-аминометан (TRIS) с бычьим сывороточным альбумином; консерванты	150 мкл	
Частицы латекса, покрытые анти-СРБ (мышь) в глициновом буфере; иммуноглобулины (мышь); консервант	48 мкл+H ₂ O (24 мкл)	
Объемы образцов	Разведение образца	Разбавитель (NaCl)
Нормальный (2 мкл)	—	—
Уменьшенный (4 мкл)	25 мкл	75 мкл
Увеличенный (4 мкл)	—	—

Таблица CV
Параметры исследования Cobas с 501/502 для определения СРБ

Тип анализа		2 конечные точки
Время реакции/точки анализа		10/13-29
Длина волны (суб/основная)		800/570 нм
Направление реакции		Повышение
Единицы		мг/л (нмоль/л, мг/дл)
Отмеривание реагента пипеткой		Разбавитель (H ₂ O)
Трис (гидроксиметил)-аминометан (TRIS) с бычьим сывороточным альбумином; консерванты		150 мкл
Частицы латекса, покрытые анти-СРБ (мышь) в глициновом буфере; иммуноглобулины (мышь); консервант		48 мкл+ H ₂ O (24 мкл)
Объемы образцов	Разведение образца	Разбавитель (NaCl)
Нормальный (2 мкл)	—	—
Уменьшенный (4 мкл)	25 мкл	75 мкл
Увеличенный (4 мкл)	—	—

3.3.1.1. Результаты.

3.3.1.1.1 Исследование 1.

Вариант СРБ после лечения представлен в табл. CVI далее.

Таблица CVI

Исследование 1 - изменение СРБ

	Плацибо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
Неделя 1 СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	1,78	-7,95 (0,1495)	-11,02 (0,0035)	-17,06 (<0,0001)	-8,47 (0,0980)	-10,08 (0,0099)	-17,39 (<0,0001)
Неделя 2 СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	1,57	8,23 (0,2029)	-12,94 (<0,0001)	-17,51 (<0,0001)	-10,06 (0,0133)	-11,03 (0,0009)	-19,69 (<0,0001)
Неделя 4 СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	2,26	-10,18 (0,0932)	-13,18 (0,0001)	-17,94 (<0,0001)	-7,72 (0,1478)	-13,28 (0,0001)	-20,64 (<0,0001)
Неделя 8 СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	1,47	-12,02 (0,0433)	-12,48 (0,0052)	-17,22 (0,0001)	-10,94 (0,0433)	-13,25 (0,0029)	-21,32 (<0,0001)
Неделя 12 СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	2,67	-13,15 (0,0103)	-13,57 (0,0005)	-17,24 (<0,0001)	-10,26 (0,0273)	-12,97 (0,0010)	-20,54 (<0,0001)

Исследование 1 - значения СРБ - результаты 24 недель

	Плацебо (N=86)	Группы, получающие один раз в день			Группы, получающие два раза в день		
		50 мг (N=82)	100 мг (N=85)	200 мг (N=86)	2x25 мг (N=86)	2x50 мг (N=85)	2x100 мг (N=84)
Неделя 1 СРБ означает СФВ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	1,78	-7,95 (0,1495)	-11,02 (0,0035)	-17,06 (<0,0001)	-8,47 (0,0980)	-10,08 (0,0099)	-17,39 (<0,0001)
Неделя 2 СРБ означает СФВ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	1,57	8,23 (0,2029)	-12,94 (<0,0001)	-17,51 (<0,0001)	-10,06 (0,0133)	-11,03 (0,0009)	-19,69 (<0,0001)
Неделя 4 СРБ означает СФВ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	2,26	-10,18 (0,0932)	-13,18 (0,0001)	-17,94 (<0,0001)	-7,72 (0,1478)	-13,28 (0,0001)	-20,64 (<0,0001)
Неделя 8 СРБ означает СФВ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	1,47	-12,02 (0,0433)	-12,48 (0,0052)	-17,22 (0,0001)	-10,94 (0,0433)	-13,25 (0,0029)	-21,32 (<0,0001)
Неделя 12 СРБ означает СФВ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	2,67	-13,15 (0,0103)	-13,57 (0,0005)	-17,24 (<0,0001)	-10,26 (0,0273)	-12,97 (0,0010)	-20,54 (<0,0001)
Неделя 16 СРБ означает СФВ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	1,39	-13,55 (0,0046)	-11,66 (0,0044)	-20,38 (<0,0001)	-12,55 (0,0046)	-12,57 (0,0025)	-21,34 <0,0001
Неделя 20 СРБ означает СФВ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	1,63	-13,12 (0,0094)	-14,50 (<0,0001)	-17,89 (<0,0001)	-12,20 (0,0094)	-13,16 (0,0007)	-20,80 (<0,0001)
Неделя 24 СРБ означает СФВ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	2,00	-15,22 (0,0094)	-14,89 (0,0008)	-15,57 (0,0039)	-11,68 (0,0280)	-11,96 (0,0142)	-20,82 (<0,0001)

3.3.1.1.2 Исследование 2.

Изменение СРБ после лечения представлено в таблице далее.

Таблица CVIII

Исследование 2 - значения СРБ

	Плацибо (N=72)	50 мг один раз в день (N=72)	100 мг один раз в день (N=70)	200 мг один раз в день (N=69)
Неделя 1				
СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	-5,65	-3,70 (0,3187)	-10,33 (0,0286)	-12,58 (0,0020)
Неделя 2				
СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	-1,57	-4,16 (0,0613)	-8,67 (0,0146)	-13,28 (0,0002)
Неделя 4				
СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	-1,68	-9,46 ($<0,0001$)	-12,08 ($<0,0001$)	-13,04 ($<0,0001$)
Неделя 8				
СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	-3,66	-11,16 ($<0,0001$)	-14,17 ($<0,0001$)	-13,86 ($<0,0001$)
Неделя 12				
СРБ означает СРБ мг/л (LOCF) (p-значение против плацебо)	-8,71	-4,43 (0,4200)	-12,25 (0,0338)	-14,85 (0,0021)

3.3.2. Связанные с дислипидемией биомаркеры.

3.3.2.1. Транспортный белок холестерина эфиров (CETP) Концентрацию CETP в плазме определяли с использованием коммерческого доступного набора ELISA от Alpco (26-G Keewaydin Drive, Salem, NH 03079 USA) в соответствии с инструкцией производителя. Номер по каталогу 47-CETH-E01, используемый номер лота: 812RCL.

Эндогенную активность CETP в плазме определяли с помощью флуоресцентного метода с использованием донорных липосом, обогащенных мечеными нитробензоксадиазолом холестерильными эфирами (NBD-CE) от Roar Biomedical (Roar Biomedical, Inc., Biomedical Center Audubon, 3960 Broadway, New York, NY 10032 USA). Вкратце, инкубационная среда содержала 4 мкл донорных липосом и 10 мкл плазмы в конечном объеме 200 мкл PBS. Инкубирование проводили в течение 3 ч при 37°C в микропланшетном флуоресцентном считывателе. CETP-опосредованный перенос нитробензоксадиазол-меченных сложных эфиров холестерина от самозатухающих доноров к акцепторным эндогенным липопротеинам плазмы контролировался увеличением интенсивности флуоресценции (возбуждение, 465 нм, испускание 535 нм). Количество переносимого NBD-CE (в пмоль) рассчитывали с использованием стандартной кривой, которая отображала интенсивность флуоресценции, и концентрации NBD-CE, диспергированной в пропан-2-оле. Результаты были выражены как начальная скорость передачи NBD-CE после вычета пустых значений. Активность CETP рассчитывали как перенос холестеринного эфира пмоль/мкл плазмы/ч. Номер в каталоге RB-CETP, номер используемого лота 10117067.

Таблица CIX

Изучение 4. Изменение уровня CETP

	Плацибо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	3,0	3,2	2,8	2,8	2,5
неделя 4 (нг/мл)	3,1	3,2	2,7	2,3	2,2
4 недели СРБ (%)	4,4	2,4	-2,8	-11,4	-10,2
t-тест	0,5	0,6	0,4	$<0,05$	$<0,005$

3.3.2.2. Проптеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9).

Концентрацию плазмы PCSK9 определяли с использованием коммерчески доступного набора ELISA систем R&D (614 McKinley Place NE, Миннеаполис, MN 55413, США) в соответствии с инструкцией производителя. Номер по каталогу DPC900, номер используемого лота: 321050.

Таблица CX

Исследование 4 - изменение уровня PCSK9

	Плациб о	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	293	282,1	277,0	264,4	261,7
неделя 4 (нг/мл)	346	296,9	292,4	294,6	291,2
4 недели CFB (%)	15,1%	6,8%	11,4%	11,6%	10,4%
t-тест	0,0008	0,4	0,04	0,2	0,046

3.3.2.3. Аполипопротеины (АpoA-I, АpoB, АpoC-II и АpoC-III).

АpoAI и АpoB измеряли на автоанализаторе Selectra (Sopachem BV, 44-RI Straat 33, 4051 AP Ochten, Нидерланды). Все анализы были коммерчески доступны от DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Alte Strasse 9, 65558 Holzheim, Германия.

Концентрации плазмы АpoC-II и АpoC-III определяют с использованием коммерчески доступных наборов ELISA от Abnova (9th Floor., №108, Jhouzih St., Neihu District. Taipei City, 114, Taiwan) в соответствии с инструкцией производителя. аpoC2: Раздел каталога KA0464, номер используемого лота: 08871403. аpoC3: Раздел каталога KA0465, номер используемого лота: 02961525.

Таблица CXI

Исследование 4 - изменение уровня АpoA-1

	Плацибо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	137,8	148,3	141,8	139,9	142,6
неделя 4 (нг/мл)	154,1	154,9	155,6	147,4	179,2
4 недели CFB (%)	14,3%	5,2%	9,8%	5,5%	27,9%
t-тест	0,06	0,2	0,008	0,2	<0,0001

Таблица CXII

Исследование 4 - изменение уровня АpoB

	Плацибо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	79,3	98,8	98,5	93,8	89,4
неделя 4 (нг/мл)	88,6	110,8	94,7	90,7	95,6
4 недели CFB (%)	12,6%	19,5%	-1,1%	-1,8%	6,8%
t-тест	0,13	0,3	0,8	0,8	0,06

Таблица CXIII

Исследование 4 - изменение уровня АроС-II

	Плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	57,3	96,3	64,7	77,1	80,5
неделя 4 (нг/мл)	80,6	98,4	87,7	67,4	87,0
4 недели CFB (%)	128,2%	11,2%	23,3%	8,6%	37,0%
t-тест	0,1	0,4	0,1	0,5	0,016

Таблица CXIV

Исследование 4 - изменение уровня АроС-III

	Плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	60,3	80,3	68,4	89,7	80,0
неделя 4 (нг/мл)	74,3	78,6	79,6	82,7	88,2
4 недели CFB (%)	85,2	4,6	17,6	9,6	27,9
t-тест	0,13	0,6	0,015	0,5	0,019

3.3.2.4. Плазменный холестерин, холестерин [ЛПВП] и триглицериды.

Триглицериды, холестерин [ЛПВП] и холестерин в плазме измеряли на автоанализаторе Selectra (Sopachem BV, 44-RI Straat 33, 4051 AP Ochten, Нидерланды). Все анализы были коммерчески доступны от DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Alte Strasse 9, 65558 Holzheim, Германия.

Неэстерифицированный холестерин плазмы крови анализируют с использованием коммерчески доступного анализа от Instruchemie (Zwet 26, 9932 AB Delfzijl, Нидерланды).

Таблица CXV

Исследование 4 - изменение уровня триглицеридов

	Плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	1,0	1,2	1,0	1,4	1,3
неделя 4 (нг/мл)	1,3	1,7	1,1	2,1	1,4
4 недели CFB (%)	39,3	51,7	6,6	93,6	23,3
t-тест	0,1	0,2	0,4	0,048	0,22

Таблица CXVI

Исследование 4 - изменение уровня общего холестерина

	Плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	4,4	4,9	4,9	5,0	4,7
неделя 4 (нг/мл)	4,8	5,8	5,1	5,0	5,7
4 недели CFB (%)	9,8%	25,9%	5,2%	-1,2%	19,4%
t-тест	0,2	0,11	0,3	0,8	<0,0001

Таблица CXVII
Исследование 4 - изменение уровня ЛПВП

	Плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0
неделя 4 (нг/мл)	1,0	1,0	1,1	1,1	1,4
4 недели CFB (%)	16,2%	6,7%	13,7%	10,7	46,0%
t-тест	0,1	0,22	0,0005	0,035	<0,0001

3.3.2.5. Сывороточный амилоид А (SAA) плазмы.

Концентрацию SAA в плазме определяли с использованием коммерческого доступного набора Novex ELISA от Rise technologies (Bleiswijk, Нидерланды) в соответствии с инструкцией производителя. Номер по каталогу KHA0011, номер используемого лота: 1433688A.

Таблица CXVIII
Исследование 4 - изменение уровня SAA

	Плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	801,5	935,4	883,7	621,3	555,6
неделя 4 (нг/мл)	453,1	436,2	201,3	388,5	43,2
4 недели CFB (%)	-12,3%	-15,4%	-13,5%	-56,7%	-62,0%
t-тест	0,4	0,3	0,5	<0,005	<0,005

3.3.2.6. Лецитин-холестерол-ацилтрансфераза (LCAT) плазмы.

Активность LCAT определяли с использованием коммерчески доступного анализа от Roar Biomedical. Вкратце, инкубационная среда содержала 0,5 мкл субстратного реагента, 4 мкл плазмы в конечном объеме 100 мкл аналитического буфера. Инкубирование проводили в течение 1 ч при 37°C на титрационном микропланшете. В дальнейшем в лунки добавляли 200 мкл READ-реагента и после смешивания 200 мкл переносили на черный микропланшет для флуоресценции. Планшет считывали при 340 нм возбуждения, 390 нм и 450 нм испускания. Активность LCAT выражалась как отношение испускания при 390 нм и 450 нм. Эти две длины волн представляют собой субстрат LCAT, гидролизованный и не гидролизованный. Увеличение отношения указывает на увеличение активности LCAT. Номер в каталоге RB-LCAT, номер используемого лота 13581392.

Таблица CXIX
Исследование 4 Изменение уровня LCAT

	Плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	1,9	1,9	2,0	1,9	2,0
неделя 4 (нг/мл)	2,0	2,0	2,1	1,9	2,1
4 недели CFB (%)	2,4	0,4	4,2	2,9	4,4
t-тест	0,1	0,8	0,0003	0,011	0,007

3.3.2.7. Липопротеин А (Lp (a)).

Липопротеин А (Lp(a)) измеряли на автоанализаторе Selectra (Sopachem BV, 44-RI Straat 33, 4051 AP Ochten, Нидерланды). Все анализы были коммерчески доступны от DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Alte Strasse 9, 65558 Holzheim, Германия.

Таблица СХХ

Исследование 4 - изменение уровня LpA

	Плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	20,3	22,5	28,5	29,5	13,4
неделя 4 (нг/мл)	28,4	25,9	23,6	35,0	10,1
4 недели CFB (%)	9,1	3,9	-3,7	7,0	4,4
t-тест	0,5	0,5	0,7	0,3	0,7

3.3.2.8. Анализ параоксоназы (PON)

Участвуют параоксоназы, в частности, PON1 играет роль в предотвращении атеросклероза.

Анализ PON выполняется в соответствии с опубликованным протоколом Mackness et al. (Mackness et al., 2003).

Таблица СХХI

Исследование 4 - изменение уровня PON1

	Плацебо	30 мг один раз в день	75 мг один раз в день	150 мг один раз в день	300 мг один раз в день
Исходный уровень (нг/мл)	47,7	39,1	69,3	52,5	59,8
неделя 4 (нг/мл)	49,0	40,6	73,7	70,6	77,5
4 недели CFB (%)	3,3%	4,2%	11,2%	43,4%	31,0%
t-тест	0,7	0,2	0,004	0,066	<0,0001

3.4. Индекс активности болезни Крона (CDAI)%.

Индекс активности болезни Крона (CDAI) представляет собой численный расчет, полученный суммированием критериев оценки по списку из 8 пунктов (см. таблицу XVI ниже) и умножением на массовые коэффициенты каждого критерия, чтобы определить тяжесть "активности болезни" у пациентов с болезнью Крона (БК)_[1]. По существу, CDAI представляет собой численную оценку интерпретации врача симптомов пациента. Значения индекса 150 и ниже связаны с покоей или неактивной болезнью (т.е. "ремиссией"). Значения более 150 указывают на активное заболевание, а более 450 на чрезвычайно тяжелое заболевание.

В настоящем исследовании клиническая ремиссия определяется как показатель CDAI <150 баллов, а клинический ответ определяется как снижение показателя CDAI по меньшей мере на 100 баллов.

Таблица СХХП

Категории расчета CDAI

Категория	Обсчет	Коэффициент
Количество жидкого или очень мягкого стула	7-дневное общее количество жидкого или очень мягкого стула (сообщается в течение 7 дней непосредственно перед визитом исследования)	×2
Боль в животе	7-дневный итог ежедневных оценок боли в животе по 3-балльной шкале: 0=отсутствует, 1=слабая, 2=умеренная 3=сильная (сообщается в течение 7 дней непосредственно перед визитом исследования)	×5
Общее самочувствие	7-дневный общий дневной общий показатель самочувствия по 4-балльной шкале: 0=хорошее, 1=относительно удовлетворительное, 2=плохое, 3=очень плохое, 4=ужасное	×7
	(сообщается в течение 7 дней непосредственно перед визитом исследования)	
Внекишечное проявление болезни Крона Заболевание	Общее количество флажков (отмечается все, что применимо): Артрит/артралгия Ирит/увеит Узловая эритема/пиодермия гангренозный/афтозный стоматит Анальная трещина, фистула или абсцесс Другие фистулы Лихорадка более 37,8°C в течение последней недели	×20
Ломотил/имодиум/опиаты при диарее	Да=1 Нет=0	×30
Абдоминальная масса	Нет=0 Сомнительно= 2 Определенно=5	×10
Гематокрит (%)	Мужчины: вычесть значение из 47 Женщины: вычесть значение из 42	×6
Вес тела	$\frac{\text{Стандартный вес (кг)} - \text{Реальный вес (кг)}}{\text{Стандартный вес тела (кг)}} \times 100$	×1

3.5. Эндоскопические оценки болезни Крона.

Для оценки тяжести заболевания может быть использован индекс тяжести болезни Крона (CDEIS) и простая эндоскопическая шкала болезни Крона (SES-CD). Они представляют собой подтвержденные показатели для измерения эндоскопических результатов. (Sirponen et al., 2010).

3.5.1. CDEIS.

Для оценки эндоскопических результатов кишечника делится на пять отделов: терминальный отдел подвздошной кишки, правый, поперечный, левый отдел толстого кишечника и прямая кишка.

Подвздошная кишка оценивается в полном объеме. Правый отдел толстой кишки включал слепую

кишку, илеоцекальный клапан и восходящую ободочную кишку до печеночного изгиба. Отдел кишечника между печеночным и селезеночным изгибами был поперечной толстой кишкой. Левая часть кишки включала как нисходящую ободочную кишку, так и сигмовидную. Прямая кишка представляла собой отдел, дистальный к ректосигмоидному соединению. Для CDEIS, как изначально было определено, в каждом отделе регистрируется наличие поверхностных язв слизистой оболочки, наличие глубоких язв, степень поверхности, вовлеченной в заболевание, степень изъязвленной поверхности и наличие изъязвленного или нетоксичного стеноза.⁷ Показатель CDEIS может варьироваться от 0-44, причем более высокий балл указывает на более тяжелое заболевание. CDEIS ниже 3 классифицируется как неактивный, 3-9 умеренно активный, 9-12 среднетяжелой активности, и >12 является тяжелым активным заболеванием.

3.5.2. SES-CD.

Для SES-CD четыре эндоскопические переменные в пяти отделах оцениваются от 0 до 3: переменная "наличие и размер язв" оценивается 0, когда нет язв, имеются небольшие язвы (диаметр 0,1-0,5 см) 1, язвы среднего размера (диаметр 0,5-2 см) 2 и крупные язвы (>2 см) 3. Переменная "степень изъязвленной поверхности" оценивается 0, когда не было язв, 1, когда степень была <10%, 2 при степени 10-30% и 3 при >30%. Переменная степень пораженной поверхности оценивается 0, если нет, 1 при <50%, 2 при 50%-75% и 3 при >75%. Наличие и тип сужений оценивается 0, когда нет сужений, одно проходимое сужение оценивается 1, несколько проходимых сужений оцениваются 2, и непроходимое сужение оценивается 3. SES-CD от 0 до 2 предполагает неактивное заболевание, 3-6 является слабоактивным заболеванием, 7-15 - умеренно активным заболеванием, и >16 является тяжелым активным заболеванием.

Таблица CXXIII

Исследование 5 - показатели 10 недель SES-CD (LOCF)

	Плацебо (N=44)	200 мг (N=128)	p-значение
SES-CD означает исходный уровень	15,9	14,2	—
SES-CD означает, W10	13,2	11,6	—
SES-CD означает, W10	-2,8	-2,6	0,8725

Таблица CXXIV

Исследование 5-10 недельные полученные SES-CD ответы (LOCF)

	Плацебо (N=44)	200 мг (N=128)	p-значение
Эндоскопический ответ (улучшение SES-CD% ≥50)	18%	25%	0,4056
Эндоскопическая ремиссия (улучшение SES-CD% ≤4, показатель изъязвлений ≤1 во всех 5 отделах)	8%	14%	0,3721
Исцеление слизистой оболочки (SES-CD%=0)	2%	2%	0,9685
Глубокая ремиссия (оценка CDAI <150 баллов, оценка SES-CD ≤4, показатель изъязвлений ≤1 во всех 5 отделах)	5%	8%	0,6003

Таблица CXXV

Исследование 5-10 недельные полученные SES-CD ответы (LOCF) с помощью предшествующей терапии ФНО

	Анти-ФНО наивные		Не восприимчивые к анти-ФНО терапии	
	Плацебо (N=16)	200 мг (N=57)	Плацебо (N=28)	200 мг (N=71)
Эндоскопический ответ (улучшение SES-CD% ≥50)	25%	28%	14%	23%

Эндоскопическая ремиссия (улучшение SES-CD% ≤4, показатель изъязвлений ≤1 во всех 5 отделах)	8%	16%	8%	12%
Исцеление слизистой оболочки (SES-CD%=0)	0%	0%	4%	1%
Глубокая ремиссия (оценка CDAI <150 баллов, оценка SES-CD ≤4, показатель изъязвлений ≤1 во всех 5 отделах)	0%	0%	8%	6%

Таблица CXXVI

Исследование 5-10 недельных ответов SES-CD (LOCF) путем скрининга уровня СРБ

	СРБ ≤10 мг/л		СРБ ≥10 мг/л	
	Плацебо (N=25)	200 мг (N=74)	Плацебо (N=19)	200 мг (N=54)
Эндоскопический ответ (улучшение SES-CD% ≥50)	20%	23%	16%	28%
Эндоскопическая ремиссия (улучшение SES-CD% ≤4, показатель изъязвлений ≤1 во всех 5 отделах)	14%	16%	0%	0%
Исцеление слизистой оболочки (SES-CD%=0)	4%	3%	0%	0%
Глубокая ремиссия (оценка CDAI <150 баллов, оценка SES-CD ≤4, показатель изъязвлений ≤1 во всех 5 отделах)	9%	10%	0%	0%

Таблица CXXVII

Исследование 5-10 недельных полученных SES-CD ответов (LOCF)
с использованием исходного кортикостероида

	Со стероидами		Без стероидов	
	Плацебо (N=23)	200 мг (N=63)	Плацебо (N=21)	200 мг (N=65)
Эндоскопический ответ (улучшение SES-CD% ≥50)	13%	22%	24%	28%
Эндоскопическая ремиссия (улучшение SES-CD% ≤4, показатель изъязвлений ≤1 во всех 5 отделах)	5%	12%	11%	15%
Исцеление слизистой оболочки (SES-CD%=0)	0%	0%	5%	5%
Глубокая ремиссия (оценка CDAI <150 баллов, оценка SES-CD ≤4, показатель изъязвлений ≤1 во всех 5 отделах)	0%	0%	11%	5%

Заключительные комментарии

Специалистам в данной области техники будет понятно, что приведенные выше описания являются иллюстративными и пояснительными по своей природе и предназначены для иллюстрации изобретения и его предпочтительных вариантов осуществления. Посредством рутинных экспериментов специалист сможет определить очевидные модификации и варианты, которые могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения. Все такие модификации, входящие в объем прилагаемой формулы изобретения, предназначены для включения в нее. Таким образом, изобретение должно быть определено не по приведенному выше описанию, а по следующей формуле изобретения и ее эквивалентам.

Все публикации, включая, но не ограничиваясь, патенты и патентные заявки, приведенные в этом описании, включены в настоящее описание посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и индивидуально указана для включения в настоящий документ в качестве ссылки, как если бы она была полностью изложена.

Следует понимать, что такие факторы, как различия проникающей способности клеток для различных соединений, могут способствовать расхождениям между активностью соединений *in vitro* биохимических и клеточных анализах.

По меньшей мере, некоторые из химических названий соединения по изобретению, как указано и изложено в этой заявке, могут быть получены на автоматизированной основе с использованием коммерчески доступной программы для названия химических соединений, и они не были независимо проверены. Репрезентативные программы, выполняющие эту функцию, включают программный модуль для названий химических соединений Lexichem, продаваемый Open Eye Software, Inc., и программный модуль Autonom Software, продаваемый MDL, Inc. В случае, когда указанное химическое название и изображенная структура отличаются, изображенная структура будет иметь преимущество.

Список литературы

- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.O., Birnbaum, N.S., Burmester, G.R., Bykerk, V.P., Cohen, M.D., Combe, B., Costenbader, K.H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J.M.W., Hobbs, K., Huizinga, T.W.J., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T.K., Laing, T., Mease, P., Ménard, H.A., Moreland, L.W., Naden, R.L., Pincus, T., Smolen, J.S., Stanislawska-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P.P., Upchurch, K.S., Vencovský, J., Wolfe, F., Hawker, G., 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 62, 2569-2581. doi:10.1002/art.27584
- Allain, C.C., Poon, L.S., Chan, C.S.G., Richmond, W., Fu, P.C., 1974. Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol. *Clin. Chem.* 20, 470-475.
- Barter, P., 2011. ЛПВП-C: Role as a risk modifier. *Atheroscler. Suppl.* 12, 267-270. doi:10.1016/S1567-5688(11)70885-6
- Chait, A., Han, C.Y., Oram, J.F., Heinecke, J.W., 2005. Thematic review series: The Immune System and Atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J. Lipid Res.* 46, 389-403. doi:10.1194/jlr.R400017-JLR200

Chapman, M.J., 2006. Therapeutic elevation of JHBBII-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. Pharmacol. Ther. 111, 893-908. doi:10.1016/j.pharmthera.2006.02.003

Charles-Schoeman, C., Fleischmann, R., Davignon, J., Schwartz, H., Turner, S.M., Beysen, C., Milad, M., Hellerstein, M.K., Luo, Z., Kaplan, I.V., Riese, R., Zuckerman, A., McInnes, I.B., 2015. Potential Mechanisms Leading to the Abnormal Lipid Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis Versus Healthy Volunteers and Reversal by Tofacitinib. Arthritis Rheumatol. 67, 616-625. doi:10.1002/art.38974

Eda, S., Kaufmann, J., Roos, W., Pohl, S., 1998. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. J. Clin. Lab. Anal. 12, 137-144. doi:10.1002/(SICI)1098-2825(1998)12:3<137::AID-JCLA2>3.0.CO;2-6

Fransen, J., Stucki, G., van Riel, P.L.C.M., 2003. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). Arthritis Care Res. 49, S214-S224. doi:10.1002/art.11407

Friedewald, W.T., Levy, R.I., Fredrickson, D.S., 1972. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. Clin. Chem. 18, 499-502.

Kumar, N., Armstrong, D.J., 2008. Cardiovascular disease - the silent killer in rheumatoid arthritis. Clin. Med. 8, 384-387. doi:10.7861/clinmedicine.8-4-384

Mackness, B., Durrington, P., McElduff, P., Yarnell, J., Azam, N., Watt, M., Mackness, M., 2003. Low Paraoxonase Activity Predicts Coronary Events in the Caerphilly Prospective Study. Circulation 107, 2775-2779. doi:10.1161/01.CIR.0000070954.00271.13

Menet, C.J.M., Smits, K.K., 2010. 5-Phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-A]pyridin-2-Yl Carboxamides as Jak Inhibitors. WO2010149769 (A1).

Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-Prat, J., Pallardo, L.F., Masana, L., Mangas, A., Hernández-Mijares, A., González-Santos, P., Ascaso, J.F., Pedro-Botet, J., 2009. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc. Health Risk Manag.* 5, 757-765.

Nam, B.-H., Kannel, W.B., D'Agostino, R.B., 2006. Search for an Optimal Atherogenic Lipid Risk Profile: From the Framingham Study. *Am. J. Cardiol.* 97, 372-375. doi:10.1016/j.amjcard.2005.08.055

Navarro-Millán, I., Charles-Schoeman, C., Yang, S., Bathon, J.M., Bridges, S.L., Chen, L., Cofield, S.S., Dell'Italia, L.J., Moreland, L.W., O'Dell, J.R., Paulus, H.E., Curtis, J.R., 2013. Changes in Lipoproteins Associated With Methotrexate Therapy or Combination Therapy in Early Rheumatoid Arthritis: Results From the Treatment of Early Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 65, 1430-1438. doi:10.1002/art.37916

Nilsson, J., 2005. CPB-Marker or Marker of Cardiovascular Disease? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 1527-1528. doi:10.1161/01.ATV.0000174796.81443.3f

O'Shea, J.J., Laurence, A., McInnes, I.B., 2013. Back to the Future: Oral targeted therapy for PA and other autoimmune diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 9, 173-182. doi:10.1038/nrrheum.2013.7

O'Shea, J.J., Plenge, R., 2012. JAK and STAT Signaling Molecules in Immunoregulation and Immune-Mediated Disease. *Immunity* 36, 542-550. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.014

Price, C.P., Trull, A.K., Berry, D., Gorman, E.G., 1987. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J. Immunol. Methods* 99, 205-211. doi:10.1016/0022-1759(87)90129-3

Ridker, P.M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J.E., Cook, N.R., 2002. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein

Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. N. Engl. J. Med. 347, 1557-1565. doi:10.1056/NEJMoa021993

Rifai, N., Warnick, G.R., McNamara, J.R., Belcher, J.D., Grinstead, G.F., Frantz, I.D., 1992. Measurement of low-density-lipoprotein cholesterol in serum: a status report. Clin. Chem. 38, 150-160.

Robertson, J., Peters, M.J., McInnes, I.B., Sattar, N., 2013. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in PA: a maturing paradigm. Nat. Rev. Rheumatol. 9, 513-523. doi:10.1038/nrrheum.2013.91

Song, T.-J., Cho, H.-J., Chang, Y., Youn, M., Shin, M.-J., Jo, I., Heo, J.H., Kim, Y.-J., 2015. Low-Density-Lipoprotein Particle Size Predicts a Poor Outcome in Patients with Atherothrombotic Stroke. J. Clin. Neurol. Seoul Korea 11, 80-86. doi:10.3988/jcn.2015.11.1.80

The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 19th ed, 2011.. MERCK SHARP & DOHME CORP., A SUBSIDIARY OF MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ, USA.

Van't Klooster, G., Brys, R.C.X., Van, R., Namour, F.S., 2013. Aminotriazolopyridine for Use in the Treatment of Inflammation, and Pharmaceutical Compositions Thereof. WO2013189771 (A1).

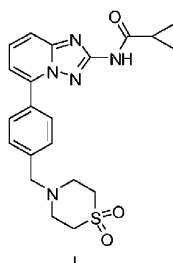
Wells, G., Becker, J.-C., Teng, J., Dougados, M., Schiff, M., Smolen, J., Aletaha, D., van Riel, P.L.C.M., 2008. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. Ann. Rheum. Dis. 68, 954-960. doi:10.1136/ard.2007.084459

Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4 edition. ed. Wiley-Interscience.

Sipponen, T., Nuutinen, H., Turunen, U., Färkkilä, M., 2010. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. Inflamm. Bowel Dis. 16, 2131-2136. doi:10.1002/ibd.21300.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы I

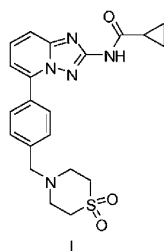


или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или соли сольвата для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Применение по п.1, где указанная соль сольвата представляет собой аддукт [соединение формулы I:HCl:3H₂O)].

3. Применение по п.1 или 2, где сердечно-сосудистым заболеванием является атеросклероз.

4. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Применение по пп.1-4 у пациента, показывающего аномальный липидный профиль, где аномальный уровень липидов характеризуется уровнями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ниже 50 мг/дл или ниже 1,3 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности (ЛВП) ниже 40 мг/дл или ниже 1,04 ммоль/л.

6. Применение по пп.1-5 у пациента, страдающего не ревматоидным артритом (РА).

7. Применение по пп.1-6 у пациента, страдающего не РА, где не РА-состояние оценивается по шкале DAS28(CRP) и где показатель по шкале DAS28(CRP) меньше чем 2,6.

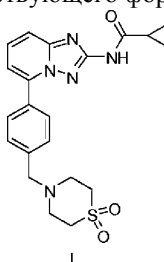
8. Применение по пп.1-7 у пациента, страдающего не РА, где не РА-состояние оценивается по шкале DAS28(CRP) и где показатель по шкале DAS28(CRP) меньше чем 2,6, и пациент имеет уровень CRP больше чем 3 мг/л.

9. Способ профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий следующие стадии:

определение уровней DAS28(CRP) у пациента путем подсчета числа болезненных и припухших суставов из 28 возможных, определение CRP по анализу крови и общая оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале;

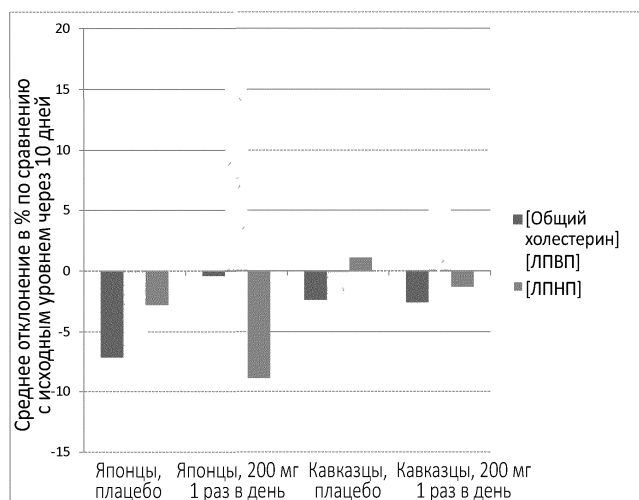
сравнение уровня DAS28(CRP) с индексом активности болезни, где показатель ниже 2,6 указывает на ремиссию, показатель между 2,6 и 3,2 указывает на низкую активность болезни, показатель между 3,2 и 5,1 свидетельствуют об умеренной активности болезни, а показатель выше 5,1 связан с высокой активностью болезни;

определение дозы соединения, соответствующего формуле I

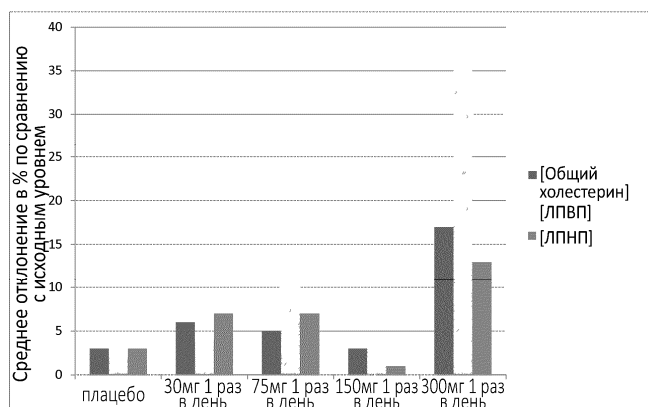


или его фармацевтически приемлемой соли, составляющей от 25 до 400 мг, для введения указанному пациенту; и

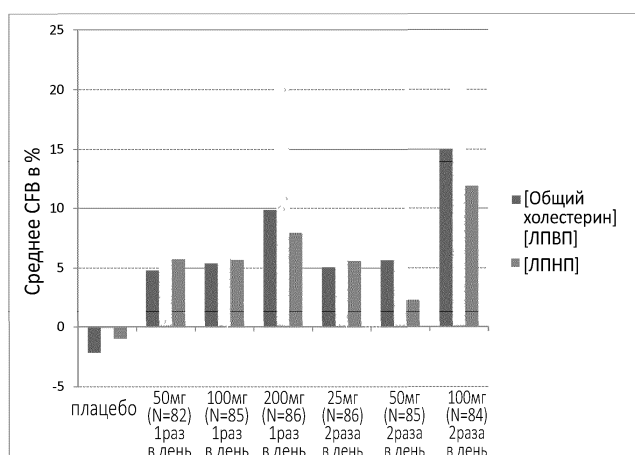
введение дозы соединения, определенной на предыдущей стадии, пациенту.



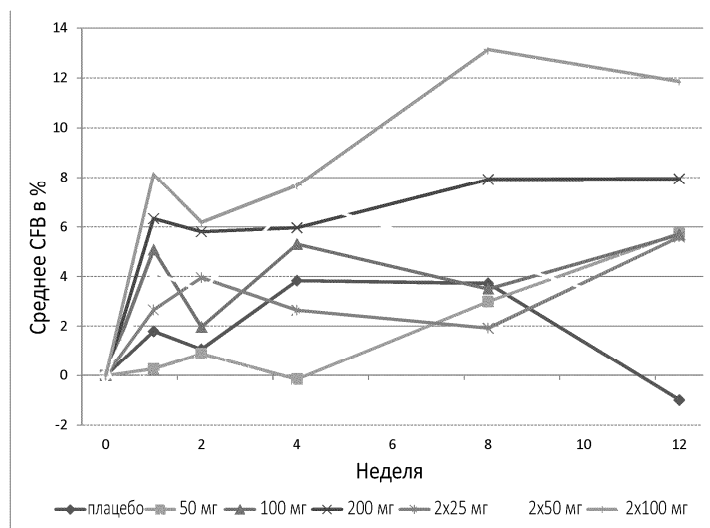
Фиг. 1



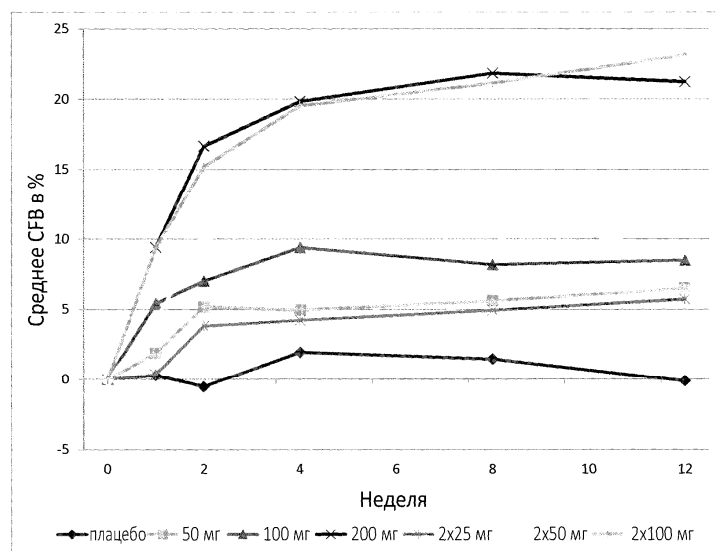
Фиг. 2



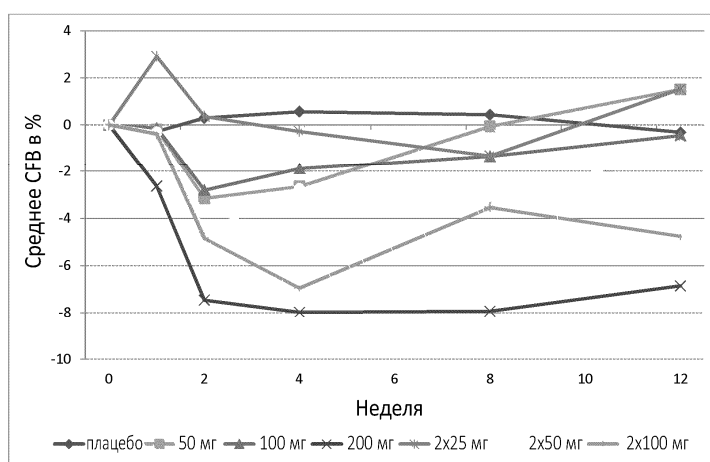
Фиг. 3



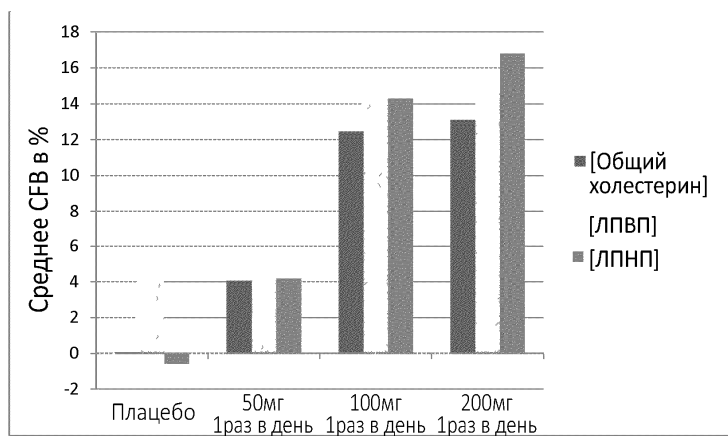
Фиг. 4



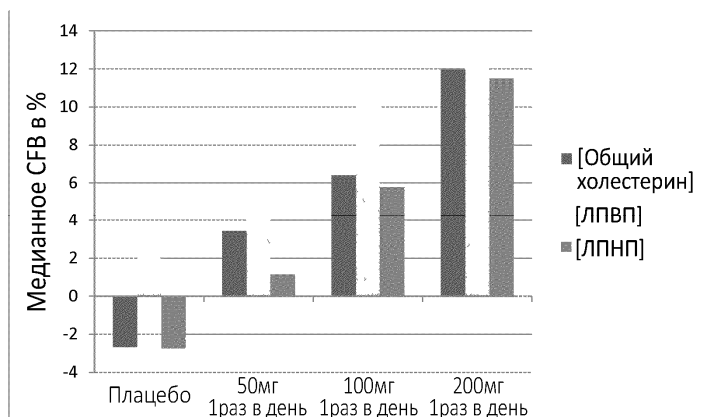
Фиг. 5



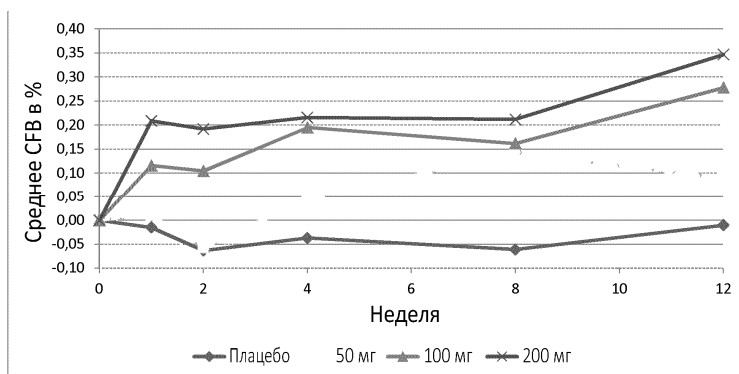
Фиг. 6



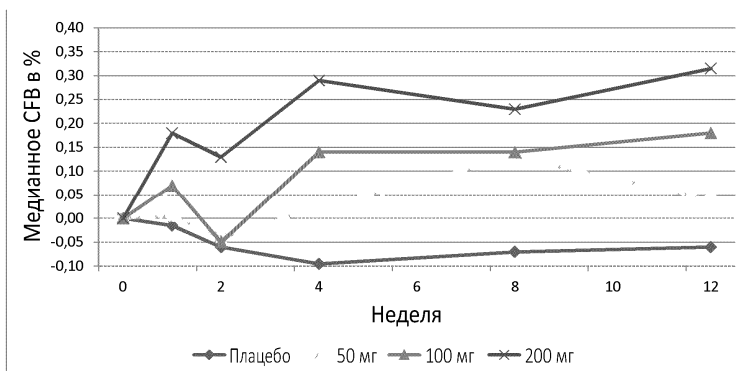
Фиг. 7А



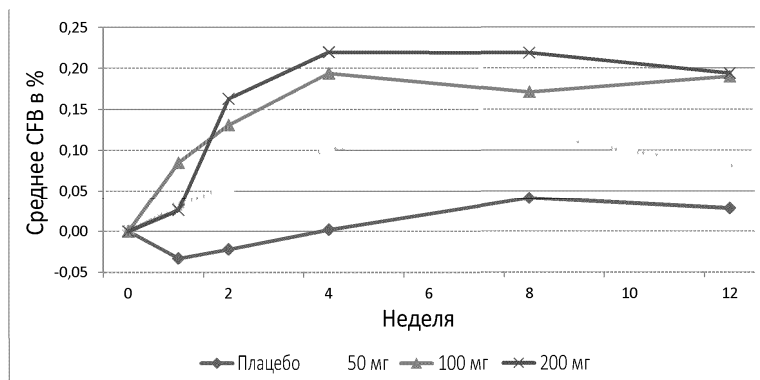
Фиг. 7В



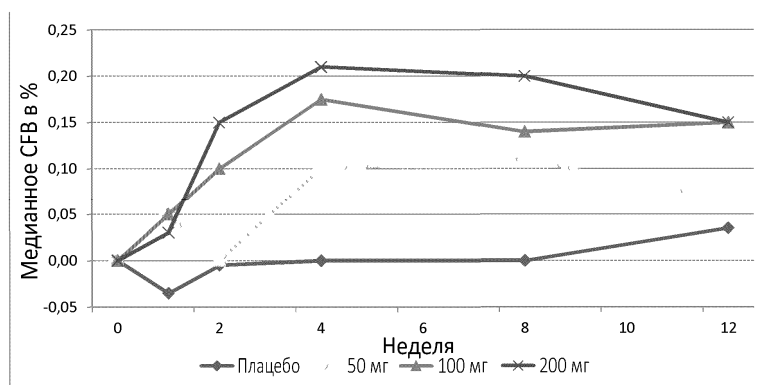
Фиг. 8А



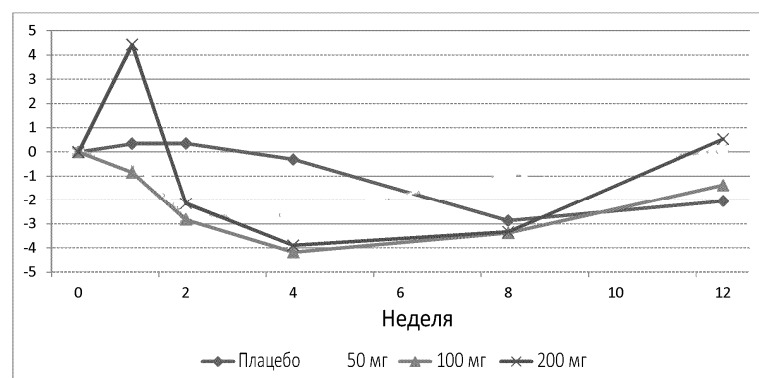
Фиг. 8В



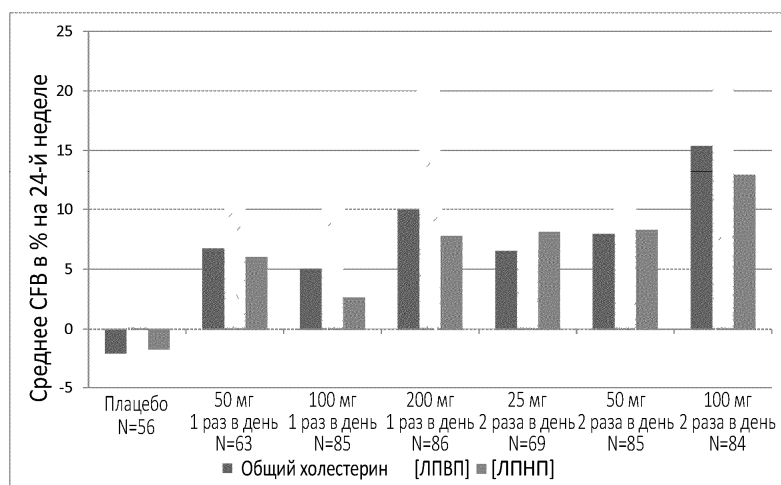
Фиг. 9А



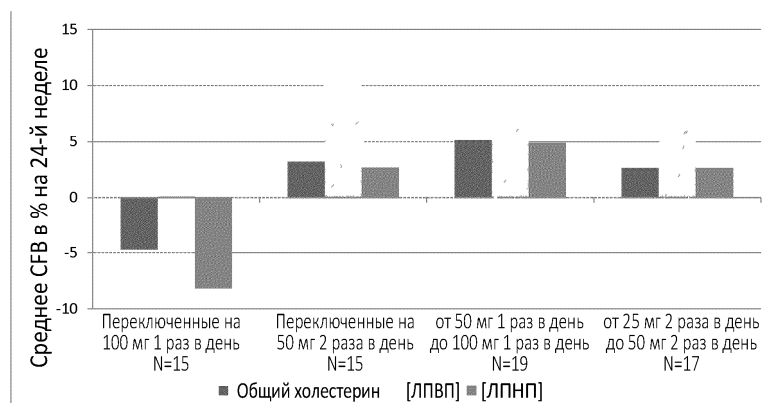
Фиг. 9В



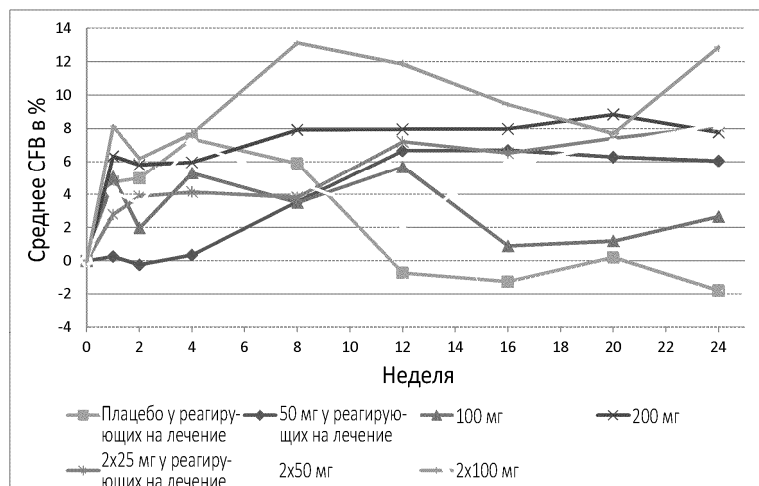
Фиг. 10



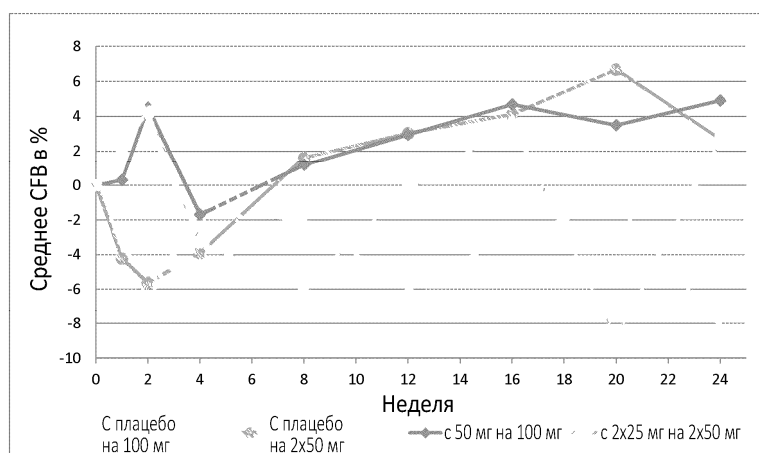
Фиг. 11А



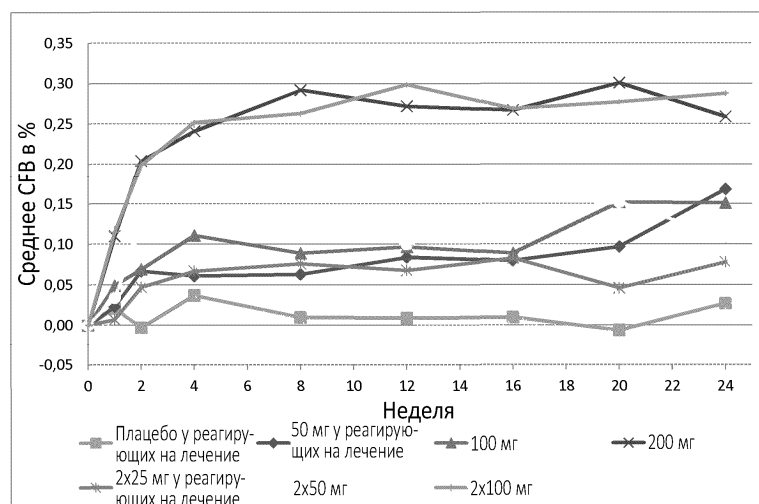
Фиг. 11В



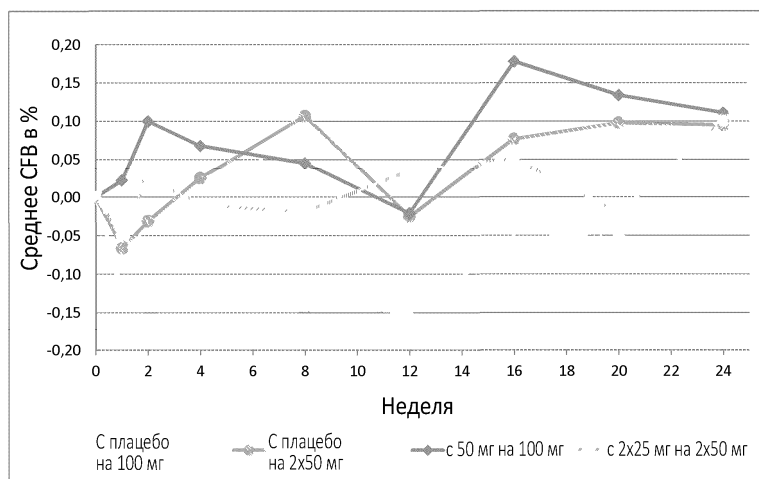
Фиг. 12А



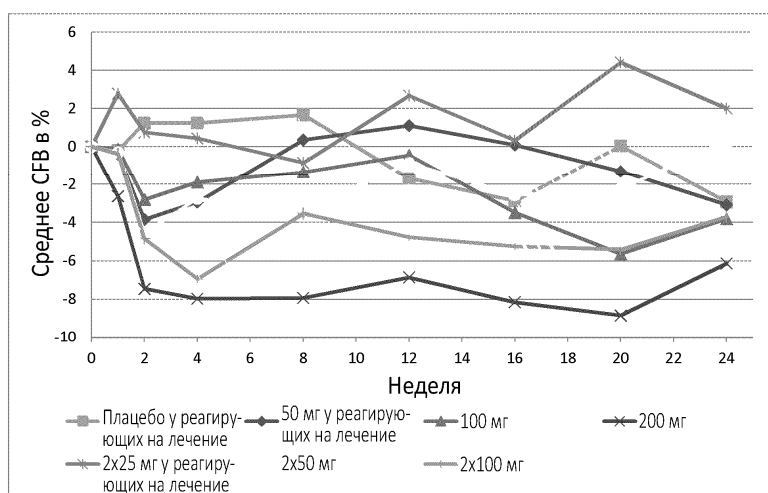
Фиг. 12В



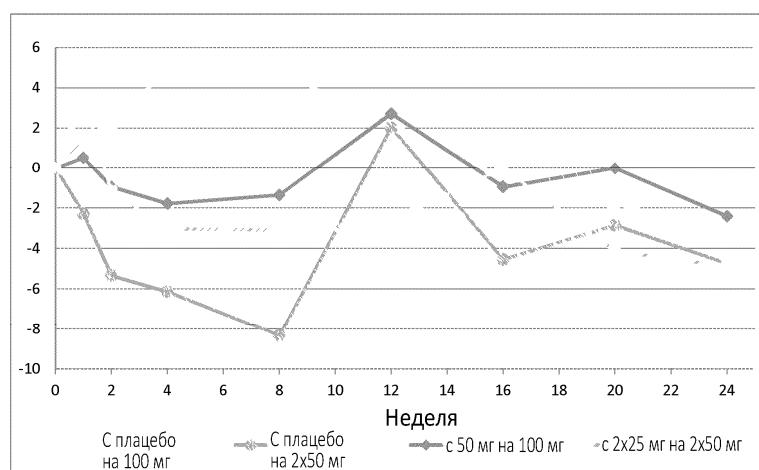
Фиг. 13А



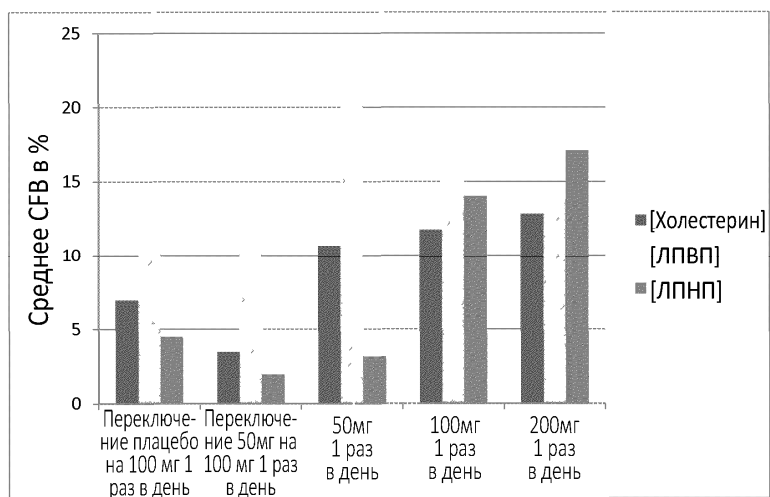
Фиг. 13В



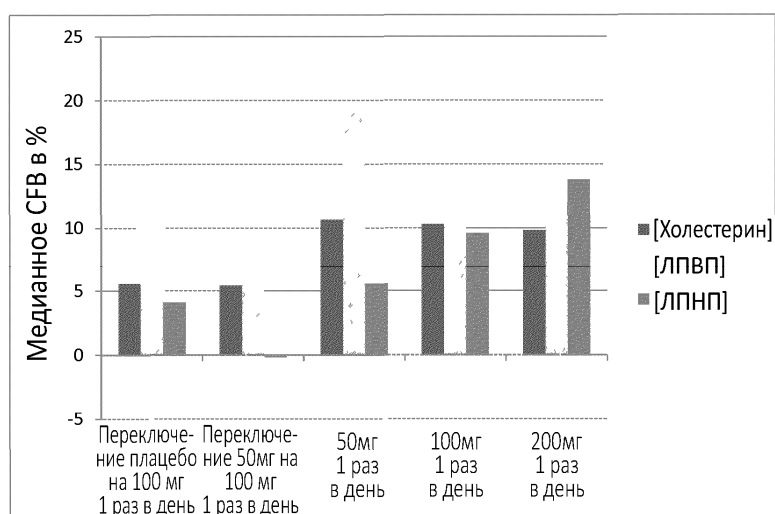
Фиг. 14А



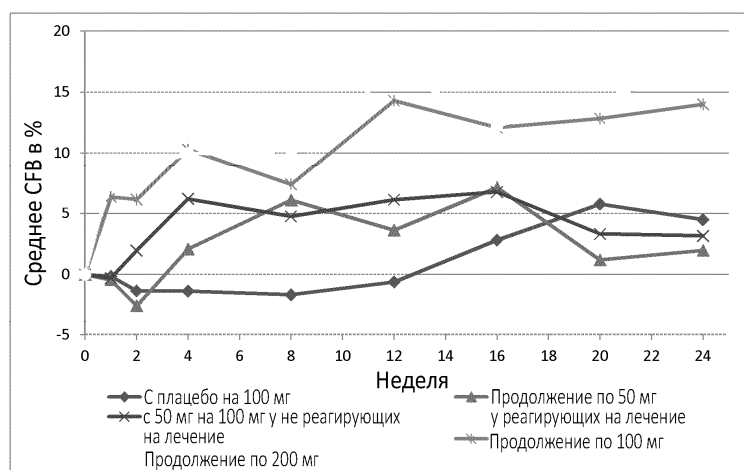
Фиг. 14В



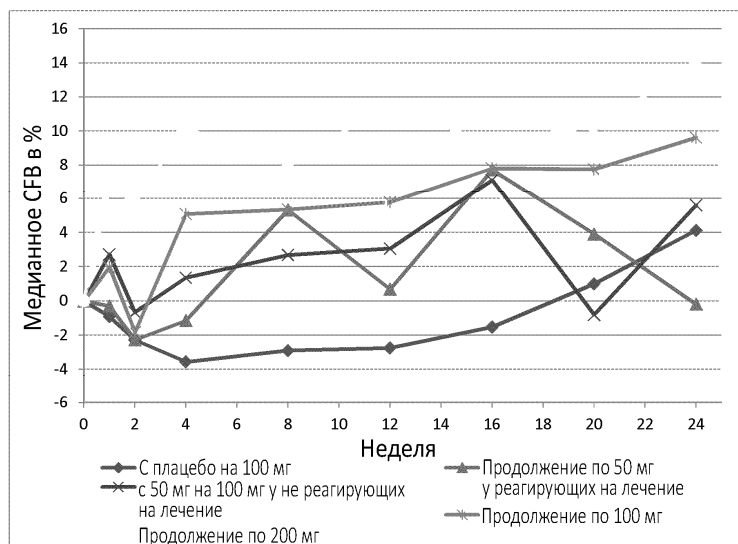
Фиг. 15А



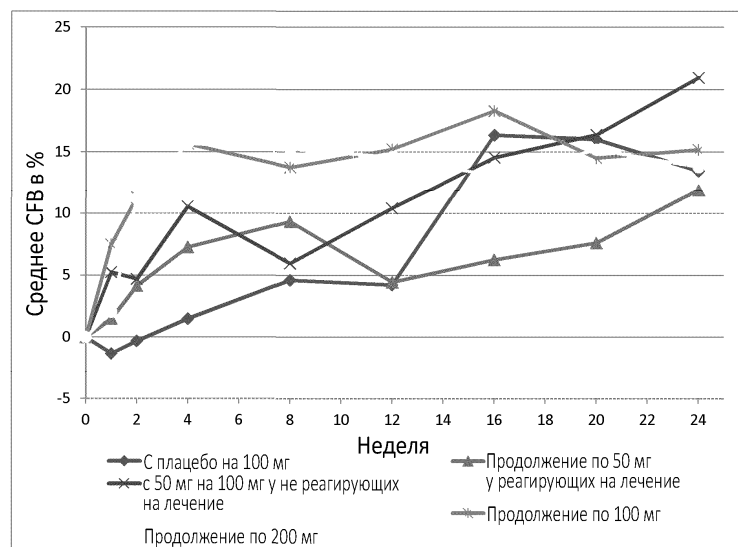
Фиг. 15В



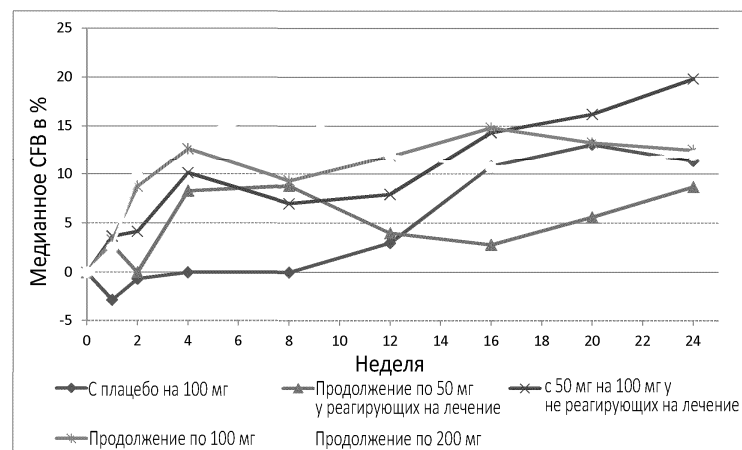
Фиг. 16А



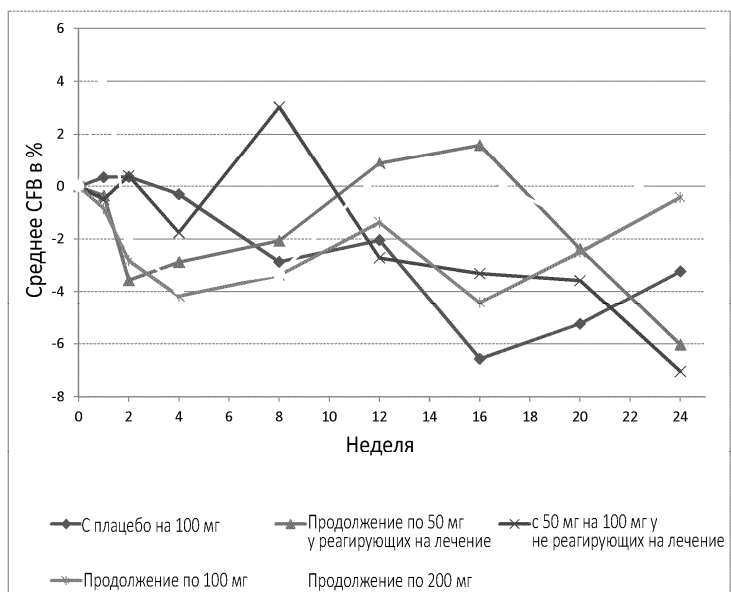
Фиг. 16В



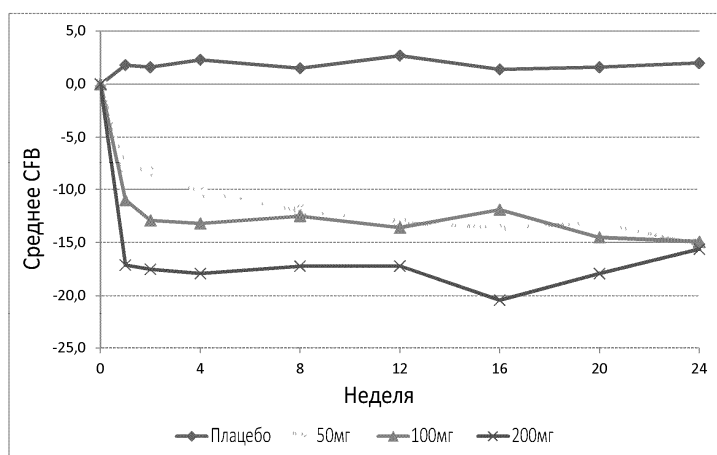
Фиг. 17А



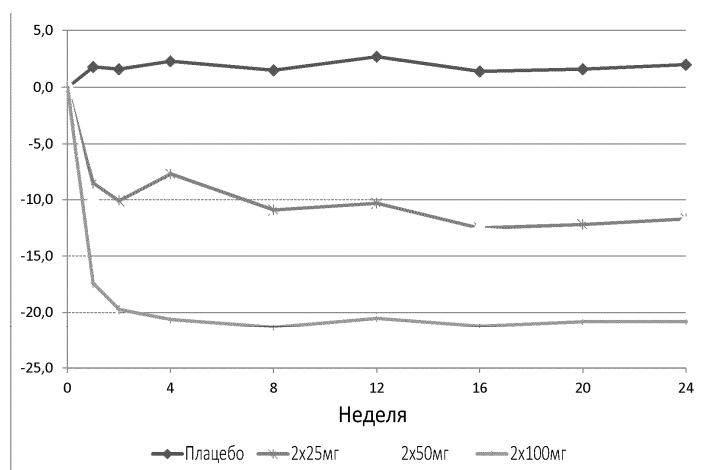
Фиг. 17В



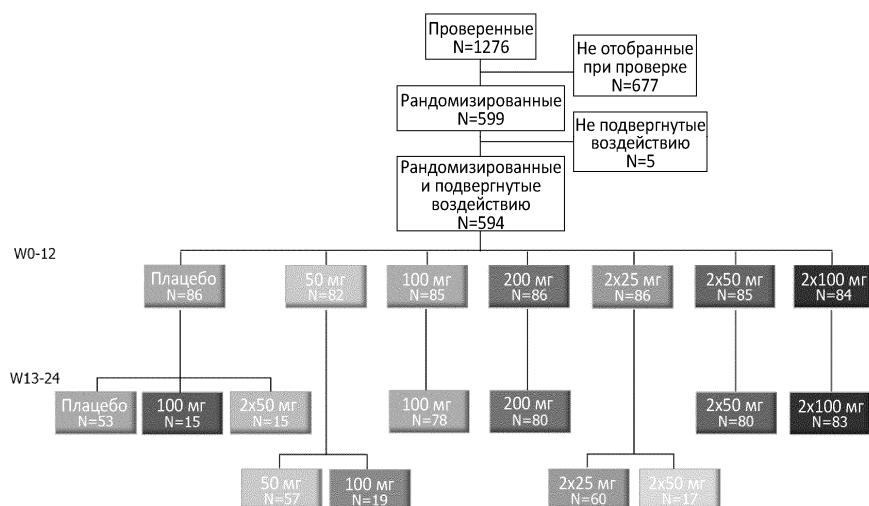
Фиг. 18



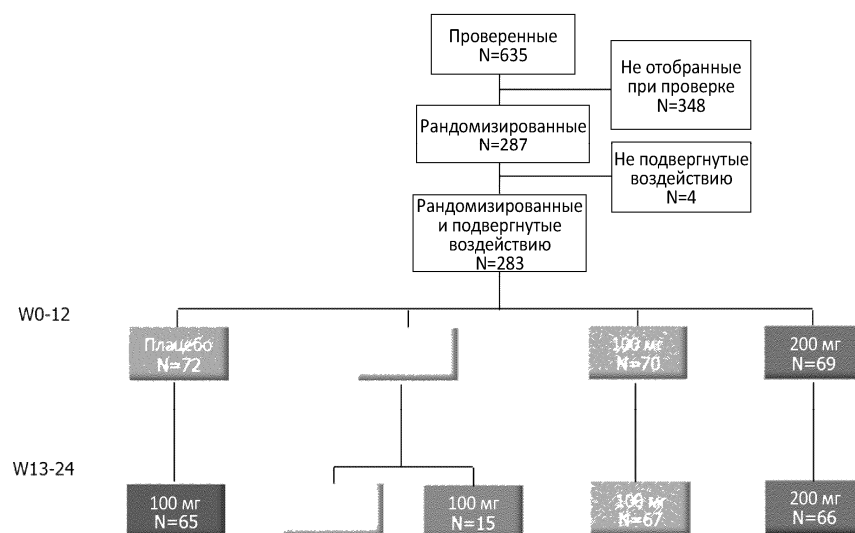
Фиг. 19А



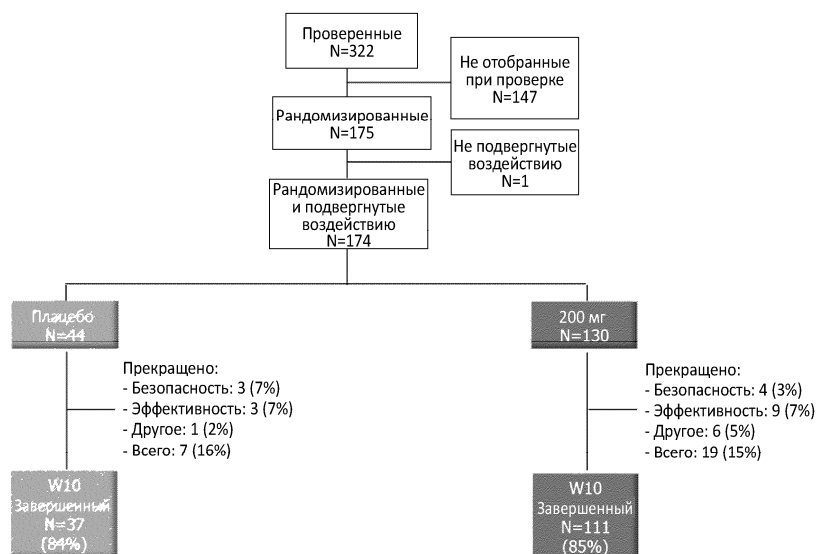
Фиг. 19В



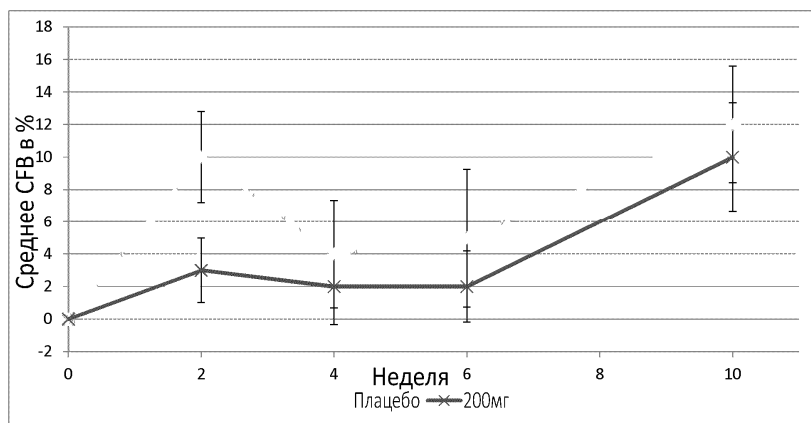
Фиг. 20



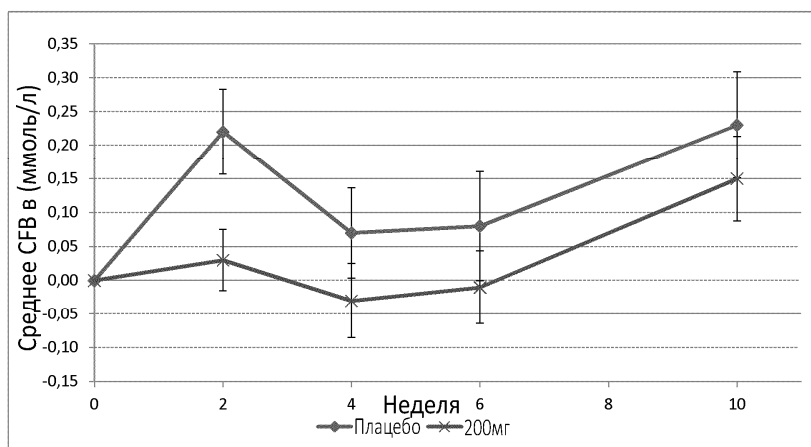
Фиг. 21



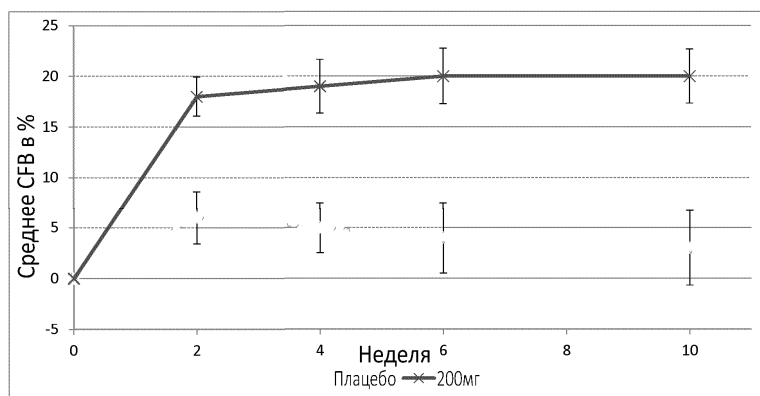
Фиг. 22



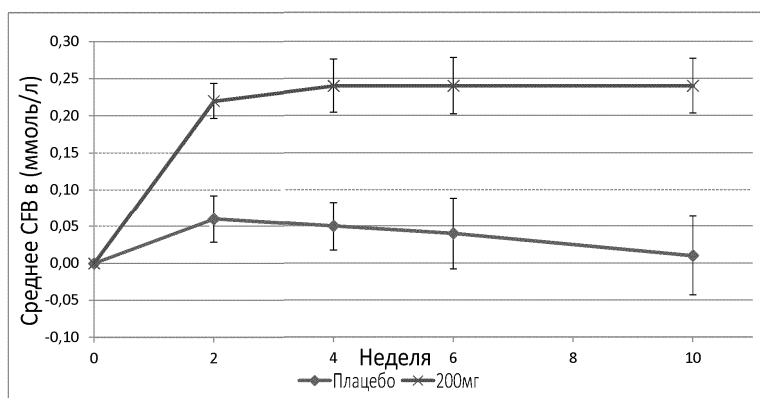
Фиг. 23А



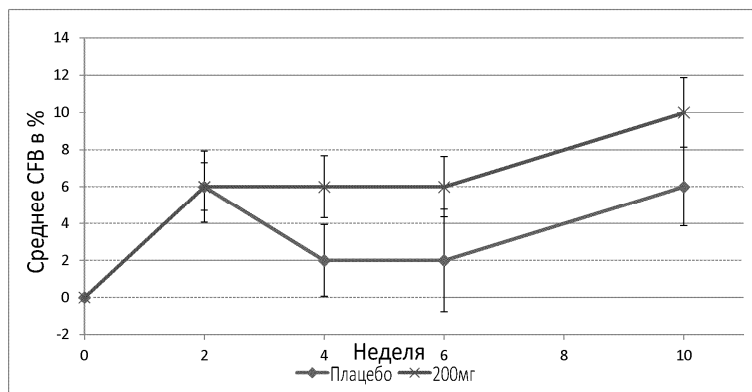
Фиг. 23В



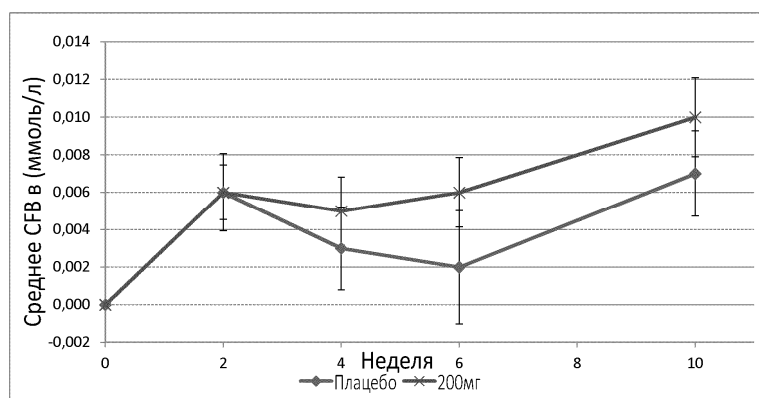
Фиг. 24А



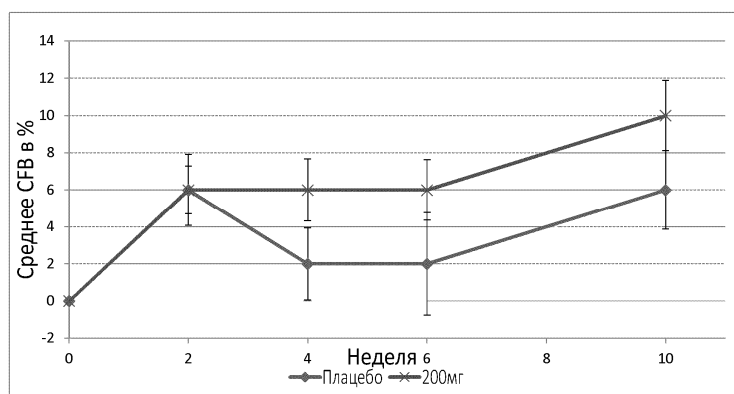
Фиг. 24В



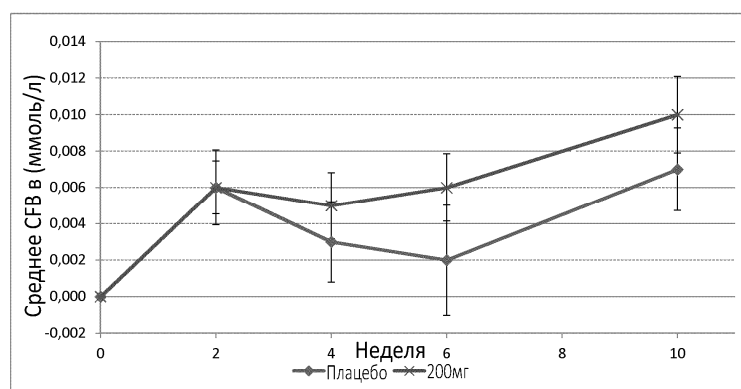
Фиг. 25А



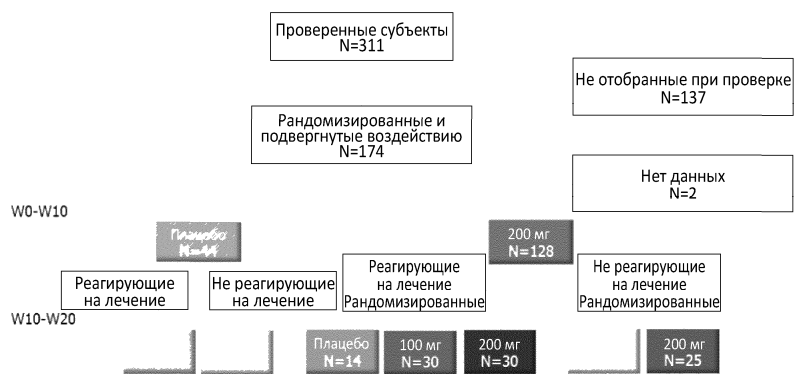
Фиг. 25В



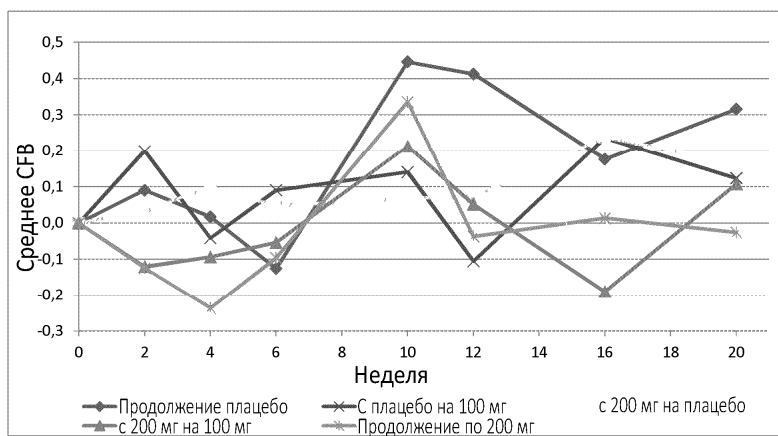
Фиг. 26А



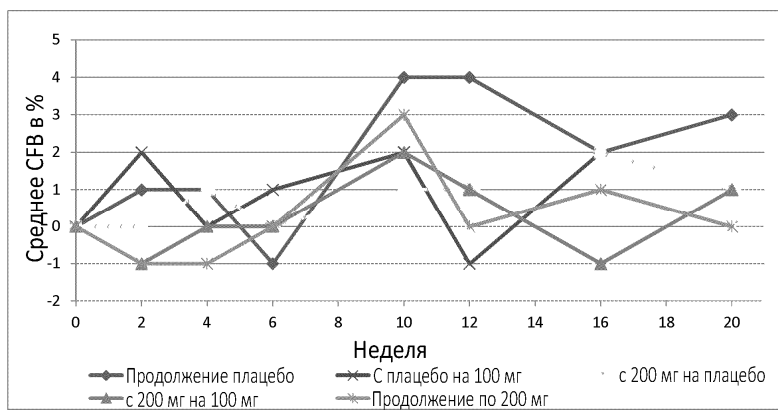
Фиг. 26В



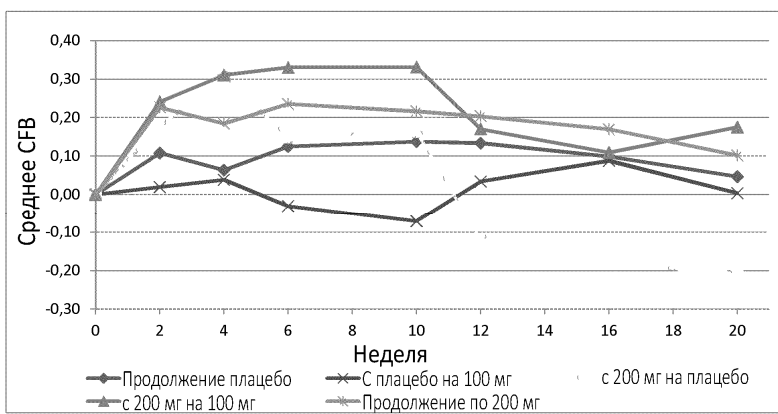
Фиг. 27



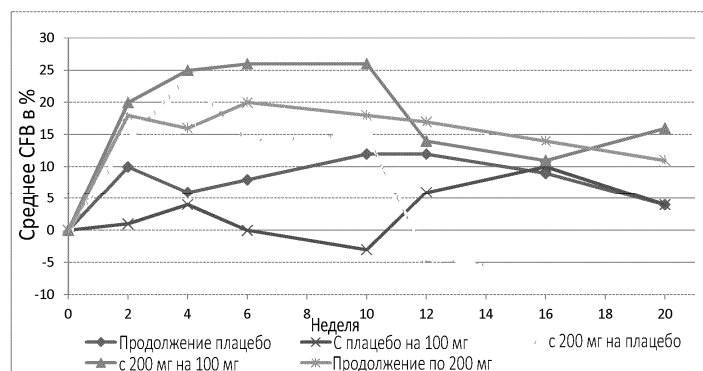
Фиг. 28А



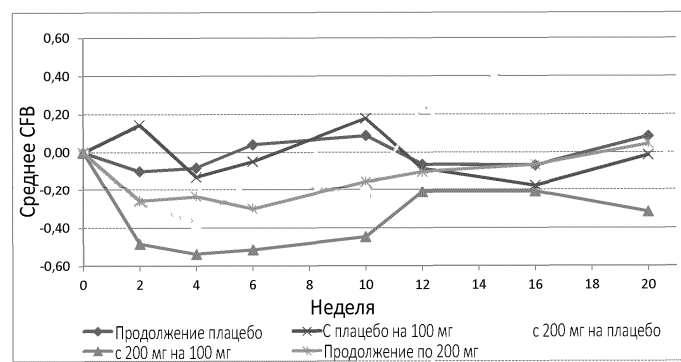
Фиг. 28В



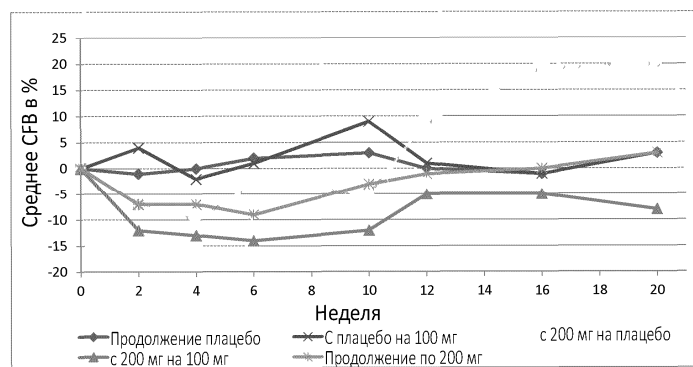
Фиг. 29А



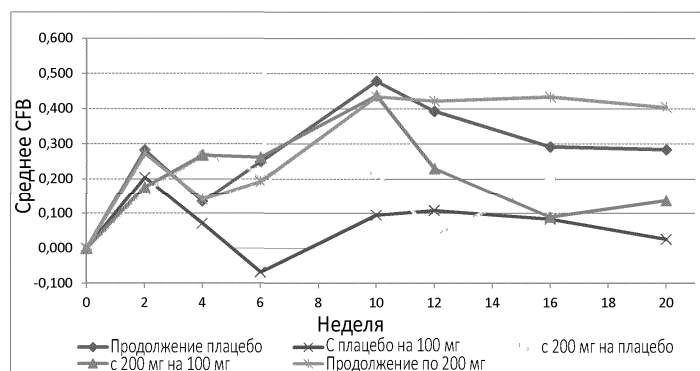
Фиг. 29В



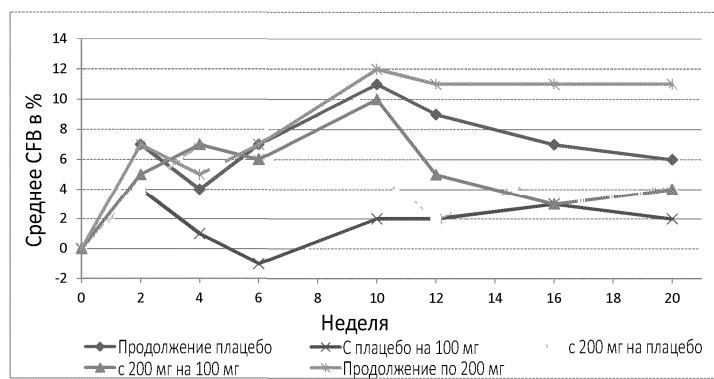
Фиг. 30А



Фиг. 30В



Фиг. 31А



Фиг. 31В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2