

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190622 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.06.10(22) Дата подачи заявки
2019.08.28(51) Int. Cl. A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

(31) 10-2018-0102250

(32) 2018.08.29

(33) KR

(86) PCT/KR2019/011017

(87) WO 2020/045992 2020.03.05

(71) Заявитель:
ЭйчКей ИННО.Эн КОРПОРЕЙШН
(KR)

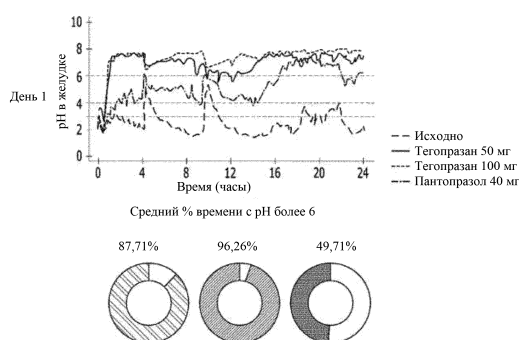
(72) Изобретатель:

Ким Бон Тэ, Ким Донкю, Ким Ын
Джи, Ли Чжи Вон, О Кёнмин, Ким
Арон, Сон Гын Сог, Рю Син-Ён, Ким
Ын Кён, Син Нарн, Кан Хён Чжи,
Ким Чже Мин, Пак Ю-Гён, Чон
Ханыль (KR)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Данное изобретение относится к композиции для эрадикации *Helicobacter pylori* и ее применению. Композиция по данному изобретению поддерживает pH в желудке не ниже определенного уровня в течение определенного периода времени или дольше, таким образом максимизируя действие амоксициллина и кларитромицина для обеспечения превосходного эффекта эрадикации *Helicobacter pylori*.



A1

202190622

202190622

A1

РСТ/KR2019/011017

МПК: A61K 31/4184 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к композиции для эрадикации *Helicobacter pylori* и ее применению.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Helicobacter pylori (бактерия Н.Р., *H. pylori*), которая представляет собой бактерию, вызывающую различные желудочно-кишечные расстройства, такие как гастрит, язвы и т.д., причиняет серьезный вред здоровью человека.

Helicobacter pylori размножается в слизистой оболочке желудка человека. Известно, что *Helicobacter pylori* является возбудителем гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также связана с такими заболеваниями, как лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированные со слизистой желудка (MALT-лимфомы), атрофические гастриты, гиперпластические полипы желудка и т.д. Поселившись в слизистой оболочке желудка, *Helicobacter pylori* не поддается элиминации, а продолжает размножаться в желудке несмотря на сильный иммунный ответ на инфекцию. Кроме того, из-за соляной кислоты в желудке поддерживается очень низкий уровень pH, поэтому многие антибиотики становятся неактивными.

Известно, что в настоящее время для эрадикации *Helicobacter pylori* ограниченно применяют тройную комбинированную терапию антибиотиками (амоксациллином и кларитромицином) и ингибитором протонной помпы. Однако, с появлением бактерий, устойчивых к антибиотикам, стало трудно добиваться полной эрадикации таким способом.

Например, частота успешной эрадикации *Helicobacter pylori* в последнее время снизилась до 80% или ниже во всем мире, а в некоторых странах даже до 70% и ниже. Согласно исследованиям, проведенным в Южной Корее, в течение пяти лет с 2011 по 2015 гг, обнаружили, что частота эрадикации *Helicobacter pylori* снизилась до 70,7% (58,7-80,0%) при анализе на всех пациентах, рандомизированных для прохождения лечения (ИТТ), и до 76,2% (64,5-87,5%) при анализе на пациентах, прошедших лечение

по протоколу (РР). Одним из факторов такого снижения частоты эрадикации является повышение устойчивости *Helicobacter pylori* к антибиотикам, которые применяют в качестве терапевтических средств. В частности, повышение устойчивости к кларитромицину становится ключевым фактором безуспешного лечения при стандартной тройной терапии. Поэтому стали применять эрадикационную терапию второй, третьей линии и т.д., основанную на новых антибиотиках (метронидазоле и левофloxацине), однако тоже с большим количеством ограничений, поскольку такие способы эрадикации также оказывают влияние на деятельность полезных энтеробактерий в человеческом организме, вызывая такие побочные эффекты, как диарея и др.

Как следует из вышеизложенного, в случае применения антибиотиков в течение длительного времени существуют опасения, что возникнет очень серьезная проблема, связанная с ростом устойчивых бактерий. В частности, частота встречаемости бактерий, устойчивых к кларитромицину, имеет тенденцию к быстрому нарастанию. На примере инфекций, вызванных устойчивыми бактериями, было показано, что частота эрадикации значительно снижается, и после безуспешной эрадикации приобретает устойчивость к кларитромицину. Другими словами, полагают, что недостаточная эрадикационная терапия, проводимая халатно, способствовала появлению устойчивых бактерий. Таким образом, чрезвычайно важно обеспечить оптимальные условия, необходимые для эрадикационной терапии.

Другим важным фактором эрадикационной терапии является поддержание pH в желудке по меньшей мере 5 или выше для оптимизации действия антибиотиков. Сообщалось, что при успешной эрадикационной терапии pH в желудке пациентов в течение 24 часов составляет 5,0-7,6, тогда как в случае неудачи pH составляет 2,2-6,2. Таким образом, эти данные указывают, что строгое поддержание pH в желудке является важным условием для успешной эрадикационной терапии.

Иными словами, существует потребность в разработке и применении лекарственного средства, которое может подавлять секрецию желудочного сока в течение периода времени, достаточного для повышения pH до значений, близких к рКа, собственных антибиотикам, тем самым повышая стабильность антибиотиков и снижая минимальную ингибирующую концентрацию антибиотиков в отношении *Helicobacter pylori*.

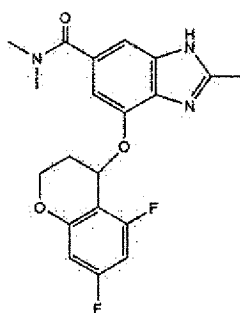
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача

Для решения этих проблем авторы данного изобретения приложили все усилия для разработки подходящей композиции для эрадикации *Helicobacter pylori* и при этом обнаружили, что определенное производное бензимидазола демонстрирует превосходный эффект повышения pH в желудке, а при применении вместе с амоксициллином и кларитромицином обеспечивает превосходный эффект эрадикации *Helicobacter pylori*, тем самым доведя до конца данное изобретение.

В данном изобретении предложена фармацевтическая композиция для эрадикации *Helicobacter pylori*, содержащая в качестве действующего вещества соединение, представленное следующей формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли

[Формула 1]



В данном изобретении предложена комбинация, содержащая соединение, представленной указанной выше формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли.

В данном изобретении предложен набор, включающий комбинацию, содержащую соединение, представленное указанной выше формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли.

В данном изобретении предложен способ эрадикации *Helicobacter pylori*, включающий стадию введения субъекту, которому это необходимо, фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества соединение, представленное указанной выше формулой 1, его оптические изомеры или его

фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли.

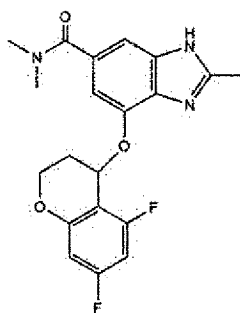
В данном изобретении предложено применение соединения, представленного указанной выше формулой 1, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей; амоксициллина или его фармацевтически приемлемых солей и кларитромицина или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для эрадикации *Helicobacter pylori*.

В данном изобретении предложено применение соединения, представленного указанной выше формулой 1, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей; амоксициллина или его фармацевтически приемлемых солей и кларитромицина или его фармацевтически приемлемых солей для эрадикации *Helicobacter pylori*.

Техническое решение

В данном изобретении предложена фармацевтическая композиция для эрадикации *Helicobacter pylori*, содержащая в качестве действующего вещества соединение, представленное следующей формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли

[Формула 1]



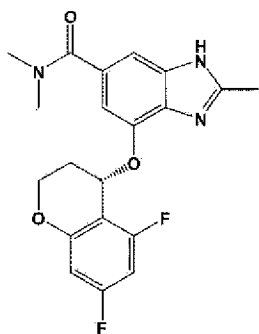
Соединение, представленное указанной выше формулой 1, также обозначают «4-(5,7-дифторхроман-4-илокси)-N,N,2-триметил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид»

Соединение может быть выделено из естественного источника; может быть получено посредством химической модификации после выделения из естественного источника или может быть получено специалистом в области техники при помощи химического синтеза согласно известному способу синтеза (публикация WO2007/072146). Кроме того, можно приобретать и использовать в качестве соединения коммерческую продукцию.

Что касается соединения, представленного в данном изобретении указанной выше формулой 1, соединение или его фармацевтически приемлемые соли, а также сольваты, гидраты и стереоизомеры, которые могут быть из него получены и обладают такой же эффективностью, входят в объем данного изобретения.

В частности, соединение, представленное указанной выше формулой 1, может представлять собой соединение, представленное следующей формулой 2:

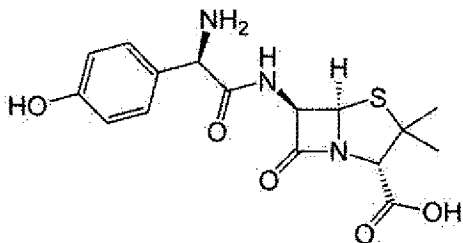
[Формула 2]



Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать соединение, представленное указанной выше формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли в количестве от 10 до 500 мг, в частности, в количестве от 30 до 200 мг, и, более конкретно, в количестве от 100 до 200 мг, без ограничения.

Амоксициллин обозначают «(2S,5R,6R)-6-{[(2R)-2-амино-2-(4-гидроксифенил)ацетил]амино}-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота», и он имеет структуру, представленную следующей формулой 3:

[Формула 3]



Соединение может быть выделено из естественного источника; может быть получено посредством химической модификации после выделения из естественного источника или может быть получено специалистом в области техники при помощи химического синтеза согласно известному способу синтеза. Кроме того, можно

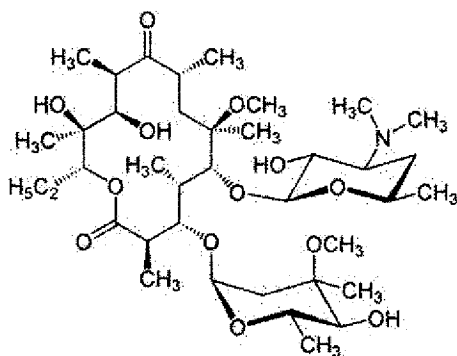
приобретать и использовать в качестве соединения коммерческую продукцию.

Что касается соединения, представленного в данном изобретении указанной выше формулой 3, соединение или его фармацевтически приемлемые соли, а также сольваты и гидраты, которые могут быть из него получены и обладают такой же эффективностью, входят в объем данного изобретения.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли в количестве от 100 мг до 4 г, в частности, в количестве от 500 мг до 2,5 г, и, более конкретно, в количестве от 1 г до 2 г, без ограничения.

Кларитромицин обозначают «(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-6-[(2S,3R,4S,6R)-4-(диметиламино)-3-гидрокси-6-метилоксан-2-ил]окси-14-этил-12,13-дигидрокси-4-[(2R,4R,5S,6S)-5-гидрокси-4-метокси-4,6-диметилоксан-2-ил]окси-7-метокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-оксациклотетрадекан-2,10-дион», и он имеет структуру, представленную следующей формулой 4:

[Формула 4]



Соединение может быть выделено из естественного источника; может быть получено посредством химической модификации после выделения из естественного источника или может быть получено специалистом в области техники при помощи химического синтеза согласно известному способу синтеза. Кроме того, можно приобретать и использовать в качестве соединения коммерческую продукцию.

Что касается соединения, представленного в данном изобретении указанной выше формулой 4, соединение или его фармацевтически приемлемые соли, а также сольваты и гидраты, которые могут быть из него получены и обладают такой же эффективностью, входят в объем данного изобретения.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению может содержать кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли в количестве от 50 мг до 3

г, в частности, в количестве от 100 мг до 1 г, и, более конкретно, в количестве от 500 мг до 1 г, без ограничения. В данном изобретении «фармацевтически приемлемые соли» означают соли, образованные любой неорганической кислотой, органической кислотой или основанием, которые не оказывают раздражающего воздействия на организмы, в которые их вводят, и не наносят ущерба биологической активности и физических свойств соединения. В качестве солей можно использовать следующее: соли, обычно используемые в области техники, такие как соли присоединения кислоты, образованные фармацевтически приемлемыми свободными кислотами.

"*Helicobacter pylori*" представляет собой бактерию, пролиферирующую в слизистой оболочке желудка в человеческом организме, которую идентифицируют в качестве возбудителя при хроническом гастрите, язвах желудка/двенадцатиперстной кишки, раке желудка и т.д. Будучи грамотрицательной бациллой с несколькими жгутиками, бактерия размножается в поверхностном слое или в слизи слизистой оболочки желудка. *Helicobacter pylori*, которая представляет собой спиралевидную грамотрицательную бациллу, обладающую подвижностью, обитает в слизистом слое слизистой оболочки желудка и имеет фермент под названием уреазы, который разлагает мочевину с образованием из нее аммония, поэтому *Helicobacter pylori* использует этот аммоний для нейтрализации сильно кислой среды в желудке и выживает в ней.

Недавно обнаружили, что *Helicobacter pylori* обладает устойчивостью к различным антибиотикам. Например, устойчивые штаммы можно определять с помощью значений минимальной ингибирующей концентрации (МИС). МИС означает минимальную концентрацию лекарственных средств, таких как антибиотики и т.д., необходимую для ингибирования роста бактерий.

В частности, такие штаммы, по отношению к которым значение МИС амоксициллина составляет 0,03 мкг/мл или более, предпочтительно, 0,5 мкг/мл или более, можно обозначить как штаммы, устойчивые к амоксициллину.

В частности, такие штаммы, по отношению к которым значение МИС кларитромицина составляет 1 мкг/мл или более, предпочтительно, 1,5 мкг/мл или более, можно обозначить как штаммы, устойчивые к кларитромицину.

Устойчивая к антибиотикам *Helicobacter pylori* означает *Helicobacter pylori*, демонстрирующую устойчивость к антибиотикам вследствие продолжительного применения антибиотиков или видоизменения самой *Helicobacter pylori*.

В данном изобретении «эрадикация» означает элиминацию микроорганизмов из

того места, где они присутствуют, или ингибирование их пролиферации и роста. В данном изобретении эрадикация *Helicobacter pylori* включает удаление *Helicobacter pylori*, присутствующих в желудке, или ингибирование их пролиферации и роста.

Композиция по данному изобретению демонстрирует прекрасный эрадикационный эффект даже в отношении устойчивой к антибиотикам *Helicobacter pylori*, и поэтому эффективно применяется для эрадикации устойчивых штаммов.

В данном изобретении «профилактика» включает все действия, упредительно ингибирующие или подавляющие рост *Helicobacter pylori* посредством введения композиции по данному изобретению, тогда как «лечение» включает все действия, приводящие к эрадикации *Helicobacter pylori* композицией по данному изобретению, таким образом улучшая или благотворно изменяя заболевания, такие как хронический гастрит, язвы желудка/двенадцатиперстной кишки, рак желудка и т.д., которые вызывает возбудитель *Helicobacter pylori*.

Соединение по данному изобретению, представленное формулой 1, действует как калий-конкурентный блокатор кислот (P-CAB), поддерживая pH в желудке на уровне 5 или более, в частности, на уровне 5,5 или более, и более конкретно, на уровне 6,0 или более, так что композиция поддерживает pH близким к значениям pKa антибиотиков, т.е. амоксициллина и кларитромицина, и, таким образом, увеличивает стабильность антибиотиков и существенно снижает минимальную ингибирующую концентрацию антибиотиков. Данное соединение также имеет длительное время полужизни, так что повышение соединением pH в желудке в течение определенного периода времени или более максимизирует эрадикационный эффект амоксициллина и кларитромицина.

Когда соединение Формулы 1 по данному изобретению вводят в комбинации с амоксициллином и кларитромицином, происходит увеличение C_{max} (максимальной концентрации в сыворотке) и AUC (площади под кривой) соединения формулы 1 и кларитромицина, и было подтверждено, что после введения комбинации трех препаратов биодоступность лекарственных средств повышается.

Данное соединение также демонстрирует прекрасный эрадикационный эффект даже в отношении устойчивой к антибиотикам *Helicobacter pylori*, и поэтому может эффективно применяться для эрадикации устойчивых штаммов. Кроме того, данное соединение продолжает поддерживать pH на постоянном уровне или выше в течение длительного времени, и, таким образом, обеспечивает хорошую приверженность

лечению, что является преимуществом.

В частности, в случае соединения, представленного формулой 1 по данному изобретению, процент времени, в течение которого рН в желудке поддерживается выше 5, в частности, процент времени, в течение которого рН в желудке поддерживается выше 5,5, и более конкретно, процент времени, в течение которого рН в желудке поддерживается выше 6,0, на протяжении 24 часов после его введения составляет по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% и по меньшей мере 90%, так что соединение поддерживает значение рН на высоком уровне в течение длительного периода времени и, таким образом, максимизирует эрадикационный эффект амоксициллина и кларитромицина.

Также, соединение, представленное формулой 1 по данному изобретению, быстро повышает рН в желудке по меньшей мере до 5, по меньшей мере до 5,5 и по меньшей мере до 6 в течение 3 часов, в частности, в течение 2,5 часов, и более конкретно, в течение 2 часов после его введения, и, таким образом, максимизирует эрадикационный эффект амоксициллина и кларитромицина.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленной формулой 1 по настоящему изобретению, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли, может дополнительно содержать подходящие носители, эксципиенты или разбавители, которые обычно применяют.

Соединение, представленной формулой 1 по данному изобретению, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли могут дополнительно содержать подходящие носители, эксципиенты или разбавители, которые обычно применяют с каждым из них, и поэтому могут быть включены в лекарственные формы.

Соединение, представленной формулой 1 по данному изобретению, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли могут дополнительно содержать подходящие носители, эксципиенты или разбавители, которые обычно применяют по меньшей мере с двумя из них, и поэтому могут быть включены в лекарственные формы.

Соединение, представленной формулой 1 по данному изобретению, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли могут дополнительно содержать подходящие носители, эксципиенты или разбавители, которые обычно применяют со всеми из них, и поэтому могут быть включены в лекарственные формы.

В данном изобретении «фармацевтически приемлемые носители» охватывают носители или разбавители, которые не оказывают раздражающего влияния на организм и не ингибируют биологическую активность и свойства вводимого соединения. Типы носителей, которые могут быть применены в данном изобретении, не ограничиваются какими-либо конкретными, но могут применяться любые носители, которые обычно применяют в области техники, и которые являются фармацевтически приемлемыми.

Неисчерпывающие примеры носителей могут включать физиологический раствор, стерилизованную воду, раствор Рингера, забуференный физиологический раствор, раствор альбумина для инъекций, раствор декстрозы, раствор мальтодекстрина, глицерин, этанол, крахмал, лактозу, маннит и т.д. Такие носители могут применяться по-отдельности или могут применяться, когда смешивают по меньшей мере два из них. Кроме того, при необходимости такие носители могут применяться с добавлением других подходящих вспомогательных веществ, таких как антиокислители и/или буферные растворы, и т.д.

Если соединение, представленное формулой 1 по данному изобретению, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли включают в препарат, носители могут содержаться в количестве от 0,01 до 50,0 мас. %, и в частности, в количестве от 0,1 до 10 мас. %, по отношению к общей массе препарата, без ограничения.

Если амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли включают в препарат, носители могут содержаться в количестве от 0,01 до 50,0 мас. %, в частности, в количестве от 0,1 до 10 мас. %, по отношению к общей массе препарата, без ограничения.

Если кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли включают в препарат, носители могут содержаться в количестве от 0,01 до 50,0 мас. %, в частности, в количестве от 0,1 до 10 мас. %, по отношению к общей массе препарата, без ограничения.

В данном изобретении «введение» означает введение фармацевтической композиции по данному изобретению субъекту, о котором идет речь, любым подходящим способом, и такое введение можно осуществлять различными пероральными или парентеральными путями, при условии, что такая композиция может достигать ткани-мишени. В частности, такую композицию можно вводить пероральным способом, но способ введения этим не ограничивается. Соединение, представленной формулой 1 по данному изобретению, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли, соответственно, могут быть включены в отдельные лекарственные формы, предназначенные для введения, и могут быть составлены в одну лекарственную форму, предназначенную для введения.

В данном изобретении частота введения соединения, представленного формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли могут варьировать в зависимости от различных факторов, включая возраст, вес, пол, тяжесть заболевания и вводимую дозу. Например, такое введение можно осуществлять один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, через день, один раз в три дня, один раз в четыре дня, один раз в пять дней или один раз в шесть дней или один раз в неделю. В частности, такое введение осуществляют один раз в сутки или два раза в сутки, и такая частота введения поддерживает pH в желудке не ниже определенного уровня в течение определенного периода времени или дольше, тем самым поддерживая pH близким к значениям pKa амоксициллина и кларитромицина для увеличения стабильности антибиотиков и за счет этого существенно снижая минимальную ингибирующую концентрацию антибиотиков для максимизации эрадикационного эффекта амоксициллина и кларитромицина.

В данном изобретении фармацевтическую композицию можно вводить субъектам, инфицированным *Helicobacter pylori*, при этом *Helicobacter pylori* может быть устойчивой к антибиотикам, и в частности, может быть устойчивой к амоксициллину или кларитромицину, без ограничения.

Также, в данном изобретении предложен способ эрадикации *Helicobacter pylori*, включающий стадию введения фармацевтической композиции субъекту, которому это необходимо.

Фармацевтическую композицию можно вводить в количестве, фармацевтически эффективном для эрадикации *Helicobacter pylori*. Фармацевтическую композицию можно вводить в виде монотерапии или применять в комбинации с хирургическим вмешательством, эндокринной терапией, химиотерапией и способами, в которых применяют модификатор биологического ответа.

Данное изобретение можно применять у любых субъектов, без какого-то конкретного ограничения, при условии, что они нуждаются в эрадикации *Helicobacter pylori*, и в частности, у которых подозревают, что причиной хронического гастрита, язв желудка/двенадцатиперстной кишки, рака желудка и т.д. является инфицирование *Helicobacter pylori*. В частности, такие субъекты включают всех животных, как человека, так и тех, кто не является человеком, например, обезьян, собак, кошек, кроликов, морских свинок, крыс, мышей, коров, овец, свиней, коз и т.д., и их можно эффективно лечить путем введения субъектам, о которых идет речь, фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли.

В данном изобретении предложено применение соединения, представленного указанной выше формулой 1, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей; амоксициллина или его фармацевтически приемлемых солей и кларитромицина или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для эрадикации *Helicobacter pylori*. Для получения лекарственного средства для эрадикации *Helicobacter pylori*, соединение, представленное указанной выше формулой 1 или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли можно смешивать с приемлемыми адъювантами, разбавителями, носителями и т.д., а также с другими действующими веществами и можно составлять из них комплексные препараты, обладающие синергетическим действием активных компонентов.

В данном изобретении предложено применение соединения, представленного указанной выше формулой 1, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей; амоксициллина или его фармацевтически приемлемых солей и кларитромицина или его фармацевтически приемлемых солей для эрадикации *Helicobacter pylori*. Соединение, представленное указанной выше формулой 1 или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически

приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли можно смешивать с приемлемыми адъювантами, разбавителями, носителями и т.д., а также с другими действующими веществами можно составлять из них комплексные препараты, обладающие синергетическим действием активных компонентов.

В данном изобретении предложена композиция для эрадикации *Helicobacter pylori*, содержащая соединение, представленное указанной выше формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли.

В данном изобретении предложена комбинация, содержащая соединение, представленное указанной выше формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли.

В частности, в данном изобретении предложена комбинация для эрадикации *Helicobacter pylori*, содержащая соединение, представленное указанной выше формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли.

В данном изобретении комбинация относится к любому объединению по меньшей мере двух препаратов. Комбинация может представлять собой по меньшей мере два отдельных препарата и может быть их смесью или любой ее модификацией. Иными словами, комбинация может содержать каждый из отдельных препаратов и может быть образована одним препаратом.

Такая комбинация может быть представлена в виде набора. Набор включает в себя отдельные препараты и, возможно, может включать в себя другие элементы, например, дополнительные реагенты, инструкции по применению или тому подобное.

Иными словами, в данном изобретении предложен набор, включающий комбинацию для эрадикации *Helicobacter pylori*, содержащую соединение, представленное указанной выше формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли.

Материалы, упомянутые в композиции по данному изобретению, также в равной степени применимы к комбинации, набору, терапевтическому способу и применению,

если не противоречат друг другу.

ПОЛЕЗНЫЙ ЭФФЕКТ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Фармацевтическая композиция по данному изобретению поддерживает рН в желудке не ниже определенного уровня в течение определенного периода времени или дольше, тем самым поддерживая рН близким к значениям рКа амоксициллина и кларитромицина для увеличения стабильности антибиотиков и за счет этого существенно снижая минимальную ингибирующую концентрацию антибиотиков для максимизации эрадикационного эффекта амоксициллина и кларитромицина. Кроме того, данная композиция демонстрирует прекрасный эрадикационный эффект, обеспечивая даже эрадикацию устойчивой к антибиотикам *Helicobacter pylori*, и поэтому может эффективно применяться для эрадикации устойчивых штаммов, и такая композиция продолжает поддерживать рН не ниже определенного уровня в течение определенного времени или дольше, и поэтому обеспечивает хорошую приверженность лечению, что также является преимуществом. Кроме того, преимуществом данной композиции является то, что в отличие от существующих комбинированных терапий, ее можно давать до или после еды, без учета диетотерапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 показано изменение рН в желудке индивидуумов и процент времени в День 1, в течение которого значение рН после введения композиции по изобретению, а также пантопразола, амоксициллина и кларитромицина, служивших контролями, составляло не менее 6 (левый круг относится к 50 мг тегопразана, средний круг относится к 100 мг тегопразана, а правый круг относится к 40 мг пантопразола).

На Фиг. 2 показано изменение рН в желудке индивидуумов и процент времени в День 7, в течение которого значение рН после введения композиции по изобретению, а также пантопразола, амоксициллина и кларитромицина, служивших контролями, составляло не менее 6 (левый круг относится к 50 мг тегопразана, средний круг относится к 100 мг тегопразана, а правый круг относится к 40 мг пантопразола).

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее данное изобретение будет описано более подробно с помощью приведенных в качестве примера воплощений. Однако эти приведенные в качестве примера воплощения служат исключительно в целях иллюстрации и не ограничивают объем данного изобретения.

Пример 1. CJ-12420 (тегопразан) 50 мг, амоксициллин и кларитромицин

(1) Таблетка, содержащая 50 мг CJ-12420 (тегопразана)

Для получения 50 мг CJ-12420 изготавливали препарат согласно следующей процедуре. Готовили лекарственную форму содержащую в качестве основного компонента

50

мг

4-[(5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)окси]-N,N,2-триметил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид. С основным компонентом смешивали маннит, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия, при этом смесь готовили таким образом, чтобы массовая доля наполнителей в готовой лекарственной форме находилась в диапазоне от 1 до 99% (50 мг маннита и 80 мг микрокристаллической целлюлозы), а массовая доля разрыхлителей в готовой лекарственной форме находилась в диапазоне от 1 до 20% (10 мг кроскармеллозы натрия).

К полученной смеси добавляли раствор связывающего вещества, содержащего гидроксипропилцеллюлозу и очищенную воду, и выполняли гранулирование, при этом гранулы получали таким образом, чтобы массовая доля связывающих веществ находилась в диапазоне от 4 до 40% действующего вещества (6 мг гидроксипропилцеллюлозы).

Осуществляли процесс сушки гранул, после чего выполняли измельчение, таким образом, чтобы получались продукты заданного размера, к гранулам добавляли микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния и смешивали все вместе.

При этом массовая доля разбавителей в готовой лекарственной форме находилась в диапазоне от 1 до 10% (2 мг коллоидного диоксида кремния) и массовая доля способствующих скольжению веществ в готовой лекарственной форме находилась в диапазоне от 1 до 10% (2 мг стеарата магния), после чего полученную смесь прессовали и изготавливали таблетки.

На таблетки наносили пленкообразователь. Таблетки изготавливали таким образом, чтобы массовая доля образовавшейся оболочки составляла от 2 до 6% готовой лекарственной формы (6 мг).

(2) Таблетка амоксициллина или кларитромицина

В качестве амоксициллина использовали капсулу Kymoxin® 1000 мг производства Yuhan Corp., тогда как в качестве кларитромицина использовали покрытые оболочкой таблетки Klaricid® 500 мг производства Abbott Korea Co., Ltd.

Пример 2. CJ-12420 (тегопразан) 100 мг, амоксициллин и кларитромицин

(1) Таблетка, содержащая 100 мг CJ-12420 (тегопразана)

Для получения 100 мг CJ-12420 изготавливали препарат согласно следующей процедуре. Готовили лекарственную форму, содержащую в качестве основного компонента

100

мг

4-[(5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)окси]-N,N,2-триметил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид. С основным компонентом смешивали маннит, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия, при этом при приготовлении смеси массовая доля наполнителей в готовой дозированной форме составляла от 1 до 99% (100 мг маннита и 160 мг микрокристаллической целлюлозы), а массовая доля дезинтегрантов в готовой дозированной форме находилась в диапазоне от 1 до 20% (20 мг кроскармеллозы натрия).

К полученной смеси добавляли раствор связывающего вещества, содержащего гидроксипропилцеллюлозу и очищенную воду, и выполняли гранулирование, при этом гранулы получали таким образом, чтобы массовая доля связывающих веществ находилась в диапазоне от 4 до 40% действующего вещества (12 мг гидроксипропилцеллюлозы).

Осуществляли процесс сушки гранул, после чего выполняли измельчение, таким образом, чтобы получались продукты заданного размера, к гранулам добавляли микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния и смешивали все вместе.

При этом массовая доля разбавителей в готовой лекарственной форме находилась в диапазоне от 1 до 10% (4 мг коллоидного диоксида кремния) и массовая доля способствующих скольжению веществ в готовой лекарственной форме находилась в диапазоне от 1 до 10% (4 мг стеарата магния), после чего полученную смесь прессовали и изготавливали таблетки.

На таблетки наносили пленкообразователь. Таблетки изготавливали таким образом, чтобы массовая доля образовавшейся оболочки составляла от 2 до 6% готовой дозированной формы (12 мг).

(2) Таблетка амоксициллина или кларитромицина

В качестве амоксициллина использовали капсулу Kymoxin® 1000 мг производства Yuhan Corp., тогда как в качестве кларитромицина использовали покрытые оболочкой таблетки Klaricid® 500 мг производства Abbott Korea Co., Ltd.

Приведенный для сравнения Пример 1. Пантопразол, амоксициллин и

кларитромицин

В качестве пантопразола использовали таблетку Pantoloc® 40 мг производства Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., в качестве амоксициллина использовали капсулу Kymoxin® 1000 мг производства Yuhan Corp., а в качестве кларитромицина использовали покрытую оболочкой таблетку Klaricid® 500 мг производства Abbott Korea Co., Ltd.

Приведенный для сравнения Пример 2. Лансопразол, амоксициллин и кларитромицин

В качестве лансопразола использовали капсулу Lanston® 30 мг производства Jeil Pharmaceutical Co., Ltd., в качестве амоксициллина использовали капсулу Kymoxin® 1000 мг производства Yuhan Corp., а в качестве кларитромицина использовали покрытую оболочкой таблетку Klaricid® 500 мг производства Abbott Korea Co., Ltd.

Пример 3. Клиническое исследование 1.**1. Отбор субъектов****(1) Когорта 1**

Для оценки фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств разработали схему рандомизированного открытого клинического исследования с многократным введением тегопразана в виде монотерапии и в комбинации и амоксициллина/кларитромицина.

Всего для участия в исследовании отбирали 24 субъекта, соответствующих критериям включения, и в случайном порядке разделяли на две группы в соотношении 1:1. Каждой рандомизированной группе вводили исследуемый медицинский продукт в ходе каждого периода воздействия и проводили клиническое исследование согласно разработанной схеме. С учетом времени полужизни каждого продукта, между периодами воздействия включали 14-дневный отмывочный период.

(2) Когорта 2

Для выявления эффекта эрадикации *Helicobacter pylori* в данном исследовании разработали схему рандомизированного открытого клинического исследования в параллельных группах, контролируемого по действующему препарату. Всего для данного исследования провели скрининг 221 пациента. Из них, в исследование включили 36 пациентов, а полные результаты клинического исследования получили у 34 пациентов.

В частности, 36 вышеупомянутых пациентов разделили на три группы (T1, T2 и

R) и провели клиническое исследование следующим образом.

Таблица 1.

T1 (N=12)	CJ-12420 50 мг + Амоксициллин 1000 мг/Кларитромицин 500 мг - Многократное введение дважды в сутки на протяжении семи дней
T2 (N=12)	CJ-12420 100 мг + Амоксициллин 1000 мг/Кларитромицин 500 мг - Многократное введение дважды в сутки на протяжении семи дней
R (N=12)	Pantoprazole 40 мг + Амоксициллин 1000 мг/Кларитромицин 500 мг - Многократное введение дважды в сутки на протяжении семи дней

Критерии включения

Для участия в данном клиническом исследовании субъекты должны были удовлетворять всем перечисленным ниже критериям отбора, если не указано иное:

- 1) здоровые взрослые лица в возрасте от 19 до 45 лет включительно на момент скринингового исследования;
- 2) отсутствие врожденных или хронических заболеваний, отсутствие патологических симптомов или выявленных патологий при осмотре;
- 3) индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 28,0 кг/м² включительно;
- 4) соответствие критериям включения на основании медицинского обследования (включая опрос, показатели жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях, данные объективного осмотра, лабораторных исследований и т.д.), запланированного и проведенного исследователем в соответствии с профилем исследуемого продукта;
- 5) добровольное согласие на участие во всем процессе клинического исследования после полного информирования о задачах и содержании исследования, профилях исследуемого продукта и т.д. до начала участия в данном клиническом исследовании, а также
- 6) положительные результаты дыхательного теста с ¹³C-мочевиной.

Критерии исключения

Субъекты исключались из данного клинического исследования при наличии любого из перечисленного:

1) Медицинский анамнез

- а) наличие в настоящее время или в анамнезе заболеваний, которые исследователь расценивает как клинически значимые, включая заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, костно-мышечного аппарата,

эндокринных, психоневрологических, онкогематологических заболеваний, заболеваний мочевыводящих путей или сердечно-сосудистой системы (включая аритмию сердца);

б) наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта в анамнезе (например, гастрита, гастроспазма, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, болезни Крона, язв и т.д.) или хирургических вмешательств на органах брюшной полости (за исключением простой аппендэктомии или грыжесечения), которые по мнению исследователя могут оказывать влияние на абсорбцию лекарственного средства, а также

в) безрезультативность предыдущей терапии с целью эрадикации *H. pylori*.

2) Лабораторные исследования и ЭКГ

а) показатели АСТ или АЛТ по меньшей мере в 1,25 раза выше верхней границы нормального диапазона (ULN);

б) показатели общего билирубина в 1,5 раза выше ULN;

в) скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, менее 80 мл/мин; и

г) любые клинически значимые отклонения на ЭКГ.

3) Аллергия и наркозависимость

а) гиперчувствительность к данному исследуемому продукту, компонентам, содержащимся в исследуемом продукте (пенициллину, цефемам и макролидным антибиотикам, пантопразолу и бензимидазам), а также другим лекарственным средствам (включая аспирин, антибиотики и т.д.) в анамнезе, и

б) наркозависимость в анамнезе или положительные результаты проверки на наркотики.

4) Ограничения по лекарственным средствам/диетам

а) лекарственные средства (включая растительные добавки) или нестандартные диеты (например, употребление по меньшей мере 1 л грейпфрутового сока, излишнее употребление чеснока, брокколи, капусты и т.д.), которые могут повлиять на абсорбцию, распределение, метаболизм и выделение исследуемого продукта в течение 28 дней до первого введения исследуемого продукта в рамках исследования;

б) прием рецептурных и любых безрецептурных лекарственных средств, витаминов и т.п. за 10 дней до первого введения исследуемого продукта в рамках исследования; и

в) участие в других клинических исследованиях для получения других исследуемых продуктов за три месяца до первого введения исследуемого продукта в

рамках исследования (за исключением случаев, когда исследуемые продукты не принимались).

5) Донорство и переливание крови

а) донорство цельной крови за 60 дней до первого введения исследуемого продукта в рамках исследования; и

б) донорство и переливание компонентов крови за 30 дней до первого введения исследуемого продукта в рамках исследования.

6) Беременность и контрацепция

а) беременность, положительный результат теста на беременность или кормление грудью, и

б) невозможность применения субъектом или его супругом или партнером надлежащих с медицинской точки зрения способов двойной контрацепции или приемлемых с медицинской точки зрения способов контрацепции (включая внутриматочные средства с установленной степенью надежности, одновременное использование методов физической барьерной контрацепции и спермицидов, вазектомию, удаление/перевязку фаллопиевых труб, гистерэктомию и т.д.), начиная от скрининга и до 30 дня после последнего введения исследуемого продукта.

7) Другое

а) чрезмерное употребление алкоголя в среднем в количестве более 30 г/сут или положительные результаты проверки на алкоголь;

б) заядлое курение в среднем более 10 сигарет в сутки; и

в) употребление кофеина в количестве более 400 мг/сут; и

г) любые клинически значимые данные, которые считаются неприемлемыми для участия в клиническом исследовании по мнению исследователя.

2. Метод клинического исследования

(1) Когорта 1

Всего 24 субъекта были разделены на группу 1 и группу 2. В ходе первого периода воздействия субъектам группы 1 (12 человек) многократно вводили 100 мг тегопразана: дважды в сутки на протяжении 4 суток и один раз в сутки на пятый день, когда проводили фармакокинетическое клиническое исследование. В ходе второго периода воздействия после 14-дневного отмывочного периода им многократно вводили 1000 мг амоксициллина и 500 мг кларитромицина: дважды в сутки на протяжении 4 дней и один раз в сутки на пятый день. В ходе третьего периода воздействия после

14-дневного отмывочного периода им многократно вводили 100 мг тегопразана, 1000 мг амоксициллина и 500 мг кларитромицина: дважды в сутки на протяжении 6 суток и один раз в сутки на седьмой день. После последнего введения в каждом периоде воздействия брали образцы крови для фармакокинетического исследования: 17 раз на протяжении 72 часов в первом периоде, 14 раз на протяжении 48 часов во втором периоде и 19 раз на протяжении 120 часов в третьем периоде.

При проведении исследования лекарственные средства вводили субъектам группы 2 (12 человек) в обратном порядке, нежели в группе 1, в ходе первого и второго периодов воздействия и в том же порядке в ходе третьего периода воздействия. Образцы крови для фармакокинетического исследования брали таким же образом, как в группе 1.

(2) Когорта 2

По результатам скрининга (28 сутки – 2 сутки) перед введением первой дозы исследуемого продукта всего отобрали 36 субъектов, удовлетворявших критериям отбора и не соответствующих критериям исключения (T1 - 12 субъектов, T2 - 12 субъектов и R - 12 субъектов), которые приняли участие в исследовании для оценки изменения pH в желудке и частоты эрадикации после многократного совместного введения 50 мг/100 мг CJ-12420 и амоксициллина/кларитромицина и после многократного совместного введения 40 мг пантопразола и амоксициллина/кларитромицина.

Группе T1 многократно давали 50 мг CJ-12420 и 1000 мг амоксициллина/500 мг кларитромицина: дважды в сутки на протяжении 7 суток; группе T2 многократно давали 100 мг CJ-12420 и 1000 мг амоксициллина/500 мг кларитромицина: дважды в сутки на протяжении 7 суток; и группе R многократно давали 40 мг пантопразола и 1000 мг амоксициллина/500 мг кларитромицина: дважды в сутки на протяжении 7 суток. У всех субъектов измеряли pH в желудке в День 1 в течение 24 часов, а также измеряли pH в желудке на протяжении 24 часов в День 1 и День 7 после многократного введения. Также рассчитывали частоту отрицательной конверсии после контрольного посещения субъектов, оказавшихся положительными по *H. pylori* по результатам дыхательного теста в ходе скрининга, и оценивали стабильность согласно заранее установленной схеме.

3. Параметры оценки

(1) Оценка фармакодинамики

Оцениваемые переменные

Оценка медианы рН, процента времени с рН более 6 и частоты успешной эрадикации

(2) Оценка фармакокинетики

Оцениваемые параметры

Измеряли средние концентрации тегопразана, кларитромицина и амоксициллина в плазме и изучали изменения концентрации в плазме во времени и профиль изменения концентрации лекарственного средства во времени при многократном введении тегопразана в виде монотерапии, при многократном введении амоксициллина/кларитромицина и при многократном введении комбинации тегопразана, амоксициллина и кларитромицина.

4. Статистический анализ

(1) Демографические данные

Для представления ключевых демографических переменных (возраст, вес, рост и т.д.) использовали описательную статистику.

(2) Оценка фармакодинамических показателей

Для представления рН в желудке в каждой группе воздействия использовали описательную статистику.

Кроме того, рассчитывали частоту успешной эрадикации, принимая во внимание частоту отрицательной конверсии, рассчитанной по результатам дыхательного теста.

(3) Оценка фармакокинетических показателей

Оценивали фармакокинетику тегопразана, амоксициллина и кларитромицина. Для представления параметров для оценки фармакокинетики использовали описательную статистику. Точечные оценки отношения геометрических средних между каждой группой и 90% доверительный интервал рассчитывали с применением линейной модели со смешанными эффектами после логарифмического преобразования первичных параметров оценки фармакокинетики.

5. Результаты

(1) Статус участия субъектов и распределение демографических показателей

1) Когорта 1

Из 24 субъектов, вошедших в Когорту 1, 20 субъектов полностью завершили клиническое исследование; из четырех выбывших трое отзывали свое

информированное согласие и один был исключен по решению руководителя клинического исследования. Все субъекты были мужчинами, и их средний возраст, рост и вес составляли $27,3 \pm 4,41$ лет, $172,92 \pm 5,696$ см и $70,04 \pm 8,396$ кг.

2) Когорта 2

Из 221 добровольца, получивших результаты скринингового теста, 36 добровольцев (T1: 12, T2: 12 и R: 12) были зарегистрированы для участия в клиническом исследовании, из которых 34 субъекта полностью прошли все клиническое исследование и двое выбыли (T2: 1 и R: 1). Все субъекты были мужчинами, и их средний возраст, рост и вес составляли $25,6 \pm 3,26$ лет, $175,98 \pm 4,902$ см и $74,28 \pm 8,721$ кг, соответственно.

(2) Оценка фармакодинамики

На Фиг. 1 и Фиг. 2 обобщены медианные значения рН и процент времени, когда рН в желудке поддерживалось на уровне не менее 6 в День 1 и День 7, соответственно.

На Фиг. 1 показано изменение медианных значений рН во времени и процент времени, когда рН в желудке поддерживалось на уровне 6 или более в День 1, а на Фиг. 2 показано изменение медианных значений рН во времени и процент времени, когда рН в желудке поддерживалось на уровне 6 или более в День 7.

Медианное значение рН исходно (День 1) составляло $2,2 \pm 1,03$, $2,38 \pm 1,17$ и $1,87 \pm 0,44$ в группах T1, T2 и R, соответственно, а медианное значение рН в День 1 составляло $7,23 \pm 0,47$, $7,5 \pm 0,31$ и $5,11 \pm 2,18$, таким образом, наблюдалось выраженное повышение по сравнению с исходными значениями.

Медианное значение рН в День 7 составляло $6,94 \pm 0,45$, $7,33 \pm 0,56$ и $6,01 \pm 1,44$ в группах T1, T2 и R, соответственно, и, таким образом, обнаружили, что медианное значение рН в день 7 схоже с медианным значением рН в День 1 в группах T1 и T2, а медианное значение рН в День 7 повышено по сравнению с Днем 1 в группе R, но все еще ниже по сравнению с группой T1 или T2.

Кроме того, процент времени, в течение которого рН в желудке поддерживалось на уровне 6 или более в течение 24 часов исходно (День 1) составлял $10,19 \pm 13,16\%$ в группе T1, $15,33 \pm 10,61\%$ в группе T2 и $8,18 \pm 6,96\%$ в группе R, соответственно. В День 1 процент времени составлял $87,7 \pm 10,71\%$ в группе T1, $96,26 \pm 1,49\%$ в группе T2 и $49,71 \pm 29,49\%$ в группе R, таким образом, наблюдалось значительное увеличение по сравнению с исходными значениями.

Процент времени, в течение которого рН в желудке поддерживалось на уровне 6

или более в День 7, составлял $88,03 \pm 8,73\%$ в группе T1, $96,33 \pm 5,55\%$ в группе T2 и $58,34 \pm 29,21\%$ в группе R, соответственно, и, таким образом, в День 7 наблюдалось увеличение по сравнению с Днем 1, однако различие не было значительным, и значения были существенно ниже по сравнению с группами T1 или T2, получавшими тегопразан.

Как указано выше, введение тегопразана в данном исследовании значительно повышало как медианное значение pH, так и время на протяжении 24 часов, в течение которого pH в желудке поддерживалось на уровне 6 или более. Кроме того, такое введение существенно повышало до 6 или более за короткое время сразу после введения, равнявшееся двум часам или менее.

С другой стороны, в случае применения пантопразола скорость увеличения pH сразу после его введения была небольшой, и медианное значение pH и время на протяжении 24 часов, в течение которого pH в желудке поддерживалось на уровне 6 или более, были также меньше по сравнению с данным изобретением.

Другими словами, было показано, что применение тегопразана по данному изобретению поддерживает pH близким к значениям pKa антибиотиков, т.е. амоксициллина и кларитромицина, для увеличения стабильности антибиотиков и за счет этого существенно снижая минимальную ингибирующую концентрацию антибиотиков, а также имеет большое время полужизни, что позволяет поддерживать повышенные значения pH в желудке в течение определенного периода времени или дольше, и, таким образом, применение тегопразана способно максимизировать эрадикационный эффект амоксициллина и кларитромицина.

(3) Оценка фармакокинетических параметров

Фармакокинетические характеристики тегопразана оценивали после многократного введения 100 мг тегопразана в виде монотерапии дважды в сутки, многократного введения комбинации 1000 мг амоксициллина и 500 мг кларитромицина дважды в сутки или многократного введения комбинации 100 мг тегопразана, 1000 мг амоксициллина и 500 мг кларитромицина дважды в сутки. В результате C_{max} тегопразана повышалась в 2,24 раза, а AUC увеличивалась в 2,70 раз при введении в комбинации с амоксициллином/кларитромицином; C_{max} и AUC кларитромицина демонстрировали тенденцию к увеличению при введении в комбинации с тегопразаном. Таким образом, подтвердили, что в случае введения этих трех препаратов в комбинации биодоступность тегопразана и кларитромицина будет повышаться.

Пример 4. Клиническое исследование 2.

1. Отбор субъектов

Для выявления эффекта эрадикации *Helicobacter pylori* в данном исследовании разработали схему рандомизированного открытого клинического исследования в параллельных группах с многократным введением, контролируемого по действующему препарату. Всего провели скрининг 350 пациентов и зарегистрировали для проведения клинического исследования 350 пациентов.

Критерии включения

Если не указано иное, участники исследования должны были соответствовать всем критериям включения, указанным ниже.

(1) здоровые взрослые лица в возрасте от 20 до 75 лет на момент проведения скрининга

(2) жалующиеся на чувство дискомфорта в эпигастральной области

(3) положительные результаты скрининга на *H. pylori*

(4) подпадающие под один из следующих критериев по результатам эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта при скрининге:

- пептическая язва (язва желудка или двенадцатиперстной кишки)
 - диагностированная зарубцевавшаяся язва желудка или двенадцатиперстной кишки
 - язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе в истории болезни, несмотря на отсутствие рубца
 - хронический атрофический гастрит
- (5) способность понимать и соблюдать инструкции и участвовать во всем исследовании

(6) добровольное решение принять участие в исследовании и подписать форму информированного согласия

(7) согласие на применение признанных медициной мер контрацепции на протяжении исследования (включая состояние бесплодия с медицинской точки зрения)

- женщины-добровольцы, бесплодные с медицинской точки зрения, могут участвовать в исследовании:

После наступления менопаузы (аменорея на протяжении 24 месяцев или более), гистерэктомии, сальпингоэктомии или двусторонней овариоэктомии

- Признанные медициной меры контрацепции: внутриматочные средства

(спираль, Мирена), барьерные контрацептивы (мужской презерватив, женский презерватив (фемидом)), подкожные контрацептивные имплантаты (импланон), противозачаточные инъекции с замедленным высвобождением или удаление и перевязка фаллопиевых труб, а также вазектомия (однако, оральные контрацептивы на протяжении исследования запрещены, а для предупреждения беременности на протяжении исследования рекомендуется двойная контрацепция)

Критерии исключения

Из исследования исключаются участники, соответствующие любому из следующих критериев.

(1) неспособные пройти эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта

(2) получавшие терапию для эрадикации *H. pylori*

(3) те, у кого при эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта обнаружено острое кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, острое повреждение слизистой желудка (AGML) или острое повреждение слизистой двенадцатиперстной кишки (ADML)

(4) те, кто перенес, или те, кому предстоит хирургическое вмешательство, способное повлиять на секрецию желудочного сока (например, резекция верхних отделов желудочно-кишечного тракта или ваготомия)

- Однако, за исключением простых хирургических вмешательств по поводу перфорации, аппендэктомии, холецистэктомии и эндоскопического удаления доброкачественных опухолей

(5) синдром Золлингера-Эллисона или расстройства с повышенной секрецией желудочного сока в анамнезе

(6) те, у кого при эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта во время скрининга диагностирована обструкция привратника желудка (GOO) или диагностирован рак желудка

(7) те, кто принимали ингибиторы протонной помпы (PPI) или антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов в полной дозе за 14 дней до скрининга

(8) те, кто принимали антибиотики для эрадикации *H. pylori* или лекарства, содержащие препараты висмута за 28 дней до скрининга

(9) беременные женщины или кормящие женщины

(10) клинически значимые отклонения результатов при скрининге

- показатели АСТ, АЛТ, ЩФ, γ -ГТ или общего билирубина в два или более раз превышающие верхнюю границу нормального диапазона (UNL) каждого исследовательского учреждения

- показатели азота мочевины крови или креатинина в 1,5 или более раз превышающие верхнюю границу нормального диапазона (UNL) каждого исследовательского учреждения

(11) клинически значимые отклонения на электрокардиограмме

- серьезная аритмия, полиотопные желудочковые экстрасистолы или атриовентрикулярная блокада 2 степени

(12) злокачественные опухоли в анамнезе в последние пять лет

- Однако, если у участника достигнута полная ремиссия (CR, pCR) и отсутствуют рецидивы на протяжении пяти лет или если у участника отсутствуют рецидивы на протяжении трех лет после полного удаления опухолей посредством эндоскопической резекции, разрешается его включение

(13) клинически значимые аномалии печени, почек, сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, эндокринной системы или центральной нервной системы

(14) реакции гиперчувствительности к основному ингредиенту или объемообразующим веществам препаратов тегопразана или ингибиторов протонной помпы (PPI), антибиотиков пенициллинового ряда и макролидных антибиотиков в анамнезе

(15) те, кому запланировано хирургическое вмешательство, требующее стационарного лечения, или потребовалось хирургическое вмешательство в ходе исследования

(16) те, кто принимали участие в других клинических исследованиях (за исключением клинического исследования CJ_APA_303) за четыре недели до второго визита (дата рандомизации в клиническом исследовании)

- те, кто участвовал или участвует в неинтервенционном исследовании (обсервационном исследовании или опросе), не влияющем на исход и оценку безопасности настоящего исследования по мнению исследователя, могут принимать участие в исследовании. Кроме того, те, кто подписали форму информированного согласия на участие в другом клиническом исследовании, но были исключены после скрининга без введения исследуемых продуктов или средств, могут принимать участие

в исследовании.

- Однако если участник принимал участие в исследовании [CJ_APA_303], и было подтверждено, что язва зажила, он допускается до участия в исследовании.

(17) помимо указанных выше критериев, те, кто не подходят для участия в исследовании на основании медицинского заключения исследователя, которое является клинически обоснованным

2. Метод клинического исследования

Всего в исследовании для оценки частоты эрадикации *H. pylori* при многократном приеме 50 мг тегопразана в комбинации с амоксициллином/кларитромицином и многократном приеме 30 мг лансопразола в комбинации с амоксициллином/кларитромицином приняли участие 350 субъектов (TAC-175, LAC-175), соответствующие всем критериям включения и не соответствующие критериям исключения по результатам скрининга (эндоскопия) в ходе первого визита до введения первой дозы исследуемых продуктов (Д-14 - Д-0).

Группа TAC получала многократное введение 50 мг тегопразана, 1000 мг амоксициллина/500 мг кларитромицина дважды в сутки на протяжении семи дней, а группа LAC получала регулярное введение 30 мг лансопразола, 1000 мг амоксициллина/500 мг кларитромицина дважды в сутки на протяжении семи дней.

После оценки, подходит ли субъект для участия в исследовании по результатам скрининга, давалась рекомендация принимать исследуемые продукты, назначенные в ходе второго визита (День 0), начиная с утра следующего дня (День 1). Дневник приема участником лекарственного средства велся с первого дня начала введения исследуемых продуктов.

Участникам назначали прийти на третий визит (День 8) натощак, не принимая никаких исследуемых продуктов.

3. Оцениваемые параметры

(1) оценка частоты эрадикации *H. pylori* по МПС кларитромицина

Критерии МПС для кларитромицина описаны ниже.

$\leq 0,5$ (мкг/мл): Чувствительные и смешанные

≥ 1 (мкг/мл): Устойчивые

(2) оценка частоты эрадикации *H. pylori* при эндоскопическом исследовании поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта

4. Результаты

Оценив частоту эрадикации *H. pylori* по МПС кларитромицина, обнаружили, что в группе ТАС, получавшей регулярное введение комбинации 50 мг тегопразана и амоксициллина/кларитромицина, частота успешной эрадикации *H. pylori* составила 92% и превосходила по эрадикации *H. pylori* группу ЛАС, получавшую регулярное введение комбинации 30 мг лансопразола и амоксициллина/кларитромицина. Эффект эрадикации *H. pylori* также наблюдался у пациентов с бактериальной устойчивостью при многократном введении комбинации 50 мг тегопразана и амоксициллина/кларитромицина.

Кроме того, когда частоту эрадикации *H. pylori* оценивали посредством эндоскопического исследования поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, частота эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни (PUD) в группе ТАС составила 76,19% и превосходила по эрадикации *H. pylori* группу ЛАС. При хроническом атрофическом гастрите (CAG) частота эрадикации *H. pylori* в группе ТАС составила 68,15% и эрадикационный эффект был сопоставим или превышал таковой в группе ЛАС.

Приведенные выше результаты демонстрируют, что фармацевтическая композиция по данному изобретению может обладать превосходным эффектом эрадикации *Helicobacter pylori* за счет максимизации эрадикационных эффектов амоксициллина и кларитромицина.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

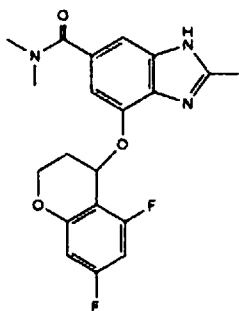
Фармацевтическая композиция по данному изобретению поддерживает рН в желудке не ниже определенного уровня в течение определенного периода времени или дольше, тем самым поддерживая рН близким к значениям рКа амоксициллина и кларитромицина для увеличения стабильности антибиотиков и за счет этого существенно снижая минимальную ингибирующую концентрацию антибиотиков для максимизации эрадикационного эффекта амоксициллина и кларитромицина. Кроме того, данная композиция демонстрирует прекрасный эффект эрадикации даже устойчивой к антибиотикам *Helicobacter pylori*, и поэтому может эффективно применяться также для эрадикации устойчивых штаммов, и такая композиция продолжает поддерживать рН не ниже определенного уровня в течение длительного времени, и поэтому обеспечивает чрезвычайно высокую приверженность лечению, что является преимуществом. Кроме того, преимуществом данной композиции является то, что в отличие от существующих комбинированных терапий, ее можно давать до или

после еды, без учета диетотерапии, и поэтому ожидается, что она найдет ценное применение в соответствующей области фармацевтической индустрии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

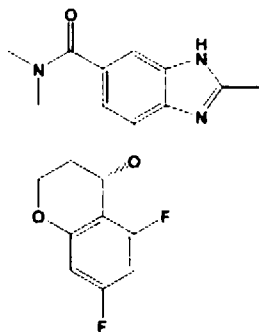
1. Фармацевтическая композиция для эрадикации *Helicobacter pylori*, содержащая в качестве действующего вещества соединение, представленное следующей формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли

[Формула 1]



2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой соединение, представленное формулой 1, представляет собой соединение, представленное формулой 2:

[Формула 2]



3. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая от 10 мг до 500 мг соединения, представленного формулой 1, или его фармацевтически приемлемых солей, от 100 мг до 4 г амоксициллина или его фармацевтически приемлемых солей и от 50 мг до 3 г кларитромицина или его фармацевтически приемлемых солей.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, где процент времени, в течение которого pH в желудке поддерживается на уровне 5,0 или более, на протяжении периода времени вплоть до 24 часов после введения фармацевтической композиции составляет по меньшей мере 60%.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, повышающая pH в желудке до уровня

5 или более в течение трех часов после ее введения.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, обеспечивающая эрадикацию устойчивой к антибиотикам *Helicobacter pylori*.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, где устойчивая к антибиотикам *Helicobacter pylori* устойчива к амоксициллину или кларитромицину.

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, которую вводят субъектам, инфицированным *Helicobacter pylori*.

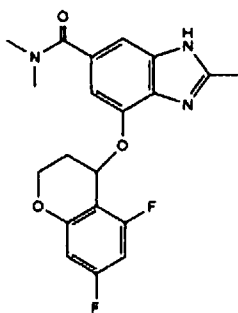
9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где *Helicobacter pylori* представляет собой устойчивую к антибиотикам *Helicobacter pylori*.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где устойчивая к антибиотикам *Helicobacter pylori* устойчива к амоксициллину или кларитромицину.

11. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая представляет собой композицию для перорального введения.

12. Комбинация, содержащая соединение, представленное следующей формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли

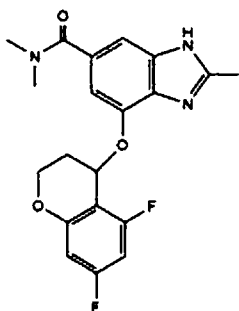
[Формула 1]



13. Комбинация по п. 12, предназначенная для эрадикации *Helicobacter pylori*.

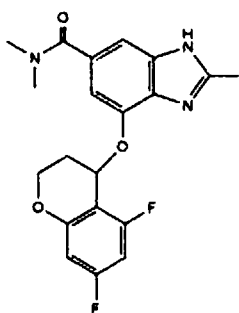
14. Набор, содержащий комбинацию для эрадикации *Helicobacter pylori*, содержащую соединение, представленное следующей формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли

[Формула 1]



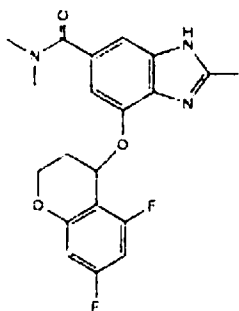
15. Способ эрадикации *Helicobacter pylori*, включающий стадию введения субъекту, которому это необходимо, фармацевтической композиции, содержащей в качестве действующего вещества соединение, представленное следующей формулой 1, его оптические изомеры или его фармацевтически приемлемые соли; амоксициллин или его фармацевтически приемлемые соли и кларитромицин или его фармацевтически приемлемые соли

[Формула 1]



16. Применение соединения, представленного следующей формулой 1, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей; амоксициллина или его фармацевтически приемлемых солей и кларитромицина или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства для эрадикации *Helicobacter pylori*

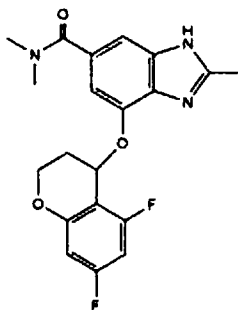
[Формула 1]



17. Применение соединения, представленного следующей формулой 1, его оптических изомеров или его фармацевтически приемлемых солей; амоксициллина или

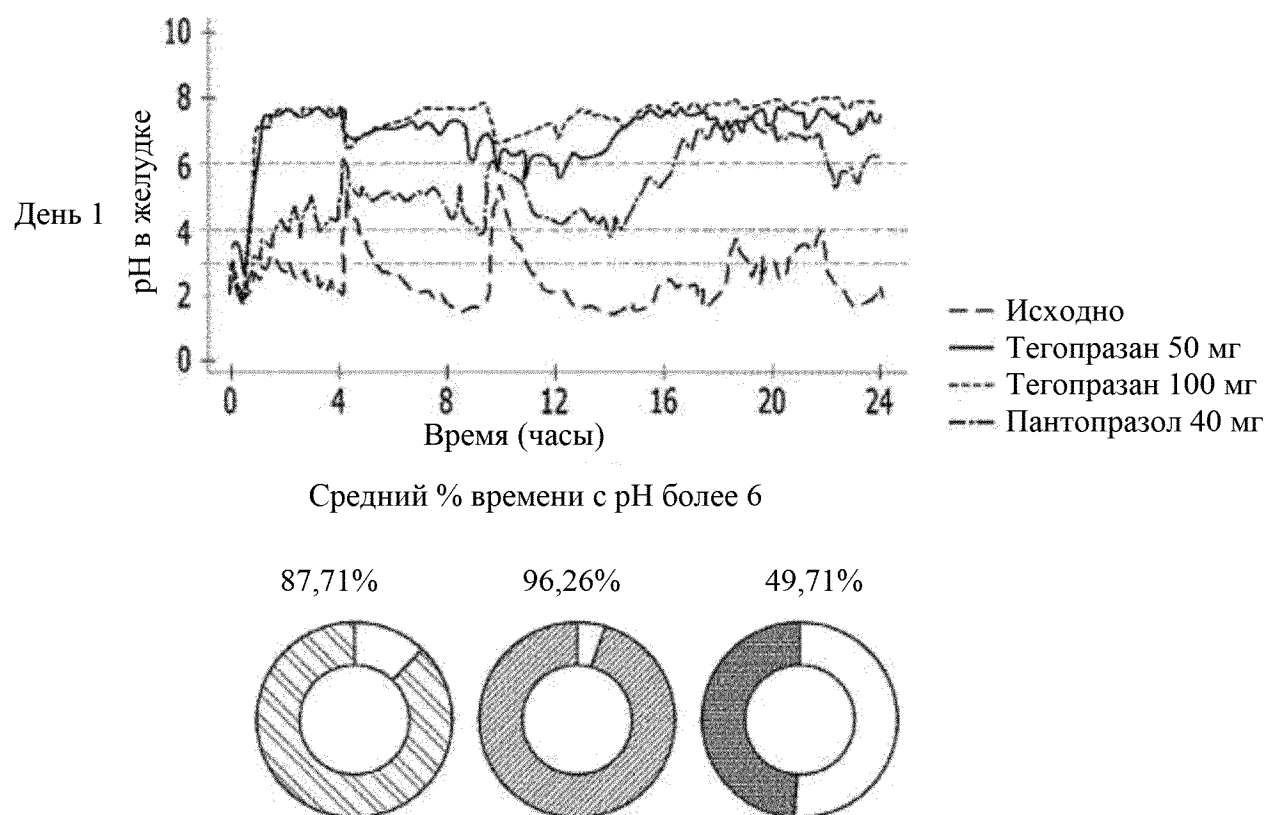
его фармацевтически приемлемых солей и кларитромицина или его фармацевтически приемлемых солей для эрадикации *Helicobacter pylori*

[Формула 1]

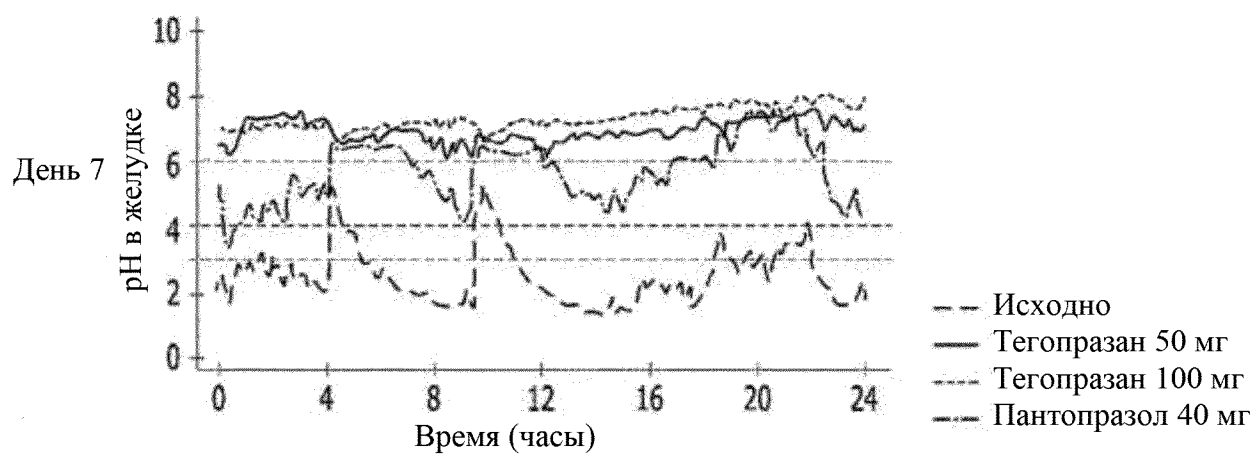


1/2 КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЭРАДИКАЦИИ
HELICOBACTER PYLORI

Фиг. 1



Фиг. 2



Средний % времени с рН более 6

