

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193336** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 31/255 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
C07C 225/20 (2006.01)
C07C 233/33 (2006.01)
C07C 225/22 (2006.01)
C07C 233/32 (2006.01)
C07C 311/14 (2006.01)
C07C 311/16 (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01)
C07C 317/30 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.11.01

(54) ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЯВЛЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНОГО КОЛХИЦИНА

(31) 2012904828; 2012904868

(72) Изобретатель:

(32) 2012.11.02; 2012.11.05

Нидорф Марк (AU)

(33) AU

(74) Представитель:

(62) 201990434; 2013.11.01

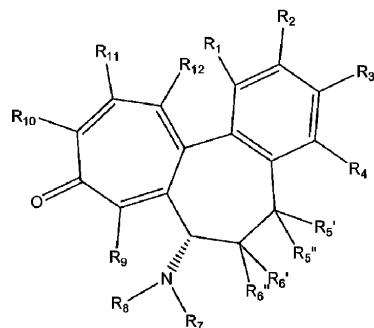
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,

(71) Заявитель:

Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

**МАРРИ ЭНД ПУЛ ЭНТЕРПРАЙЗЕС,
ЛТД. (GB)**

(57) В заявке описан способ лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, включающий следующую стадию: введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, где R₁, R₂, R₃, R₄, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ независимо обозначают водород, C₁-C₄-алкил, C₂-C₄-алкенил, C₃-C₆-циклоалкил, галоген, C₁-C₄-алогеналкил, нитрогруппу, аминогруппу, C₂-C₄-ациламиногруппу, C₁-C₄-алкил или дигалкиламиногруппу, гидроксил, C₁-C₄-алоксигруппу, C₁-C₄-алкилтиогруппу, группу формулы -SO₂N(R^x)₂ или SO₂R^x, где R^x обозначает C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-ацилоксигруппу, или необязательно замещенный фенил, необязательно замещенную феноксигруппу, при этом R₇ и R₈ независимо обозначают водород, C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-ацил, а R₅', R₅"', R₆' и R₆" независимо обозначают водород, C₁-C₄-алкил, C₂-C₄-алкенил, C₃-C₆-циклоалкил, галоген, C₁-C₄-галогеналкил, нитрогруппу, аминогруппу, C₂-C₄-ациламиногруппу, гидроксил, C₁-C₄-алоксигруппу или C₁-C₄-алкилтиогруппу, группу формулы -SO₂N(R^x)₂ или SO₂R^x, где R^x обозначает C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-ацилоксигруппу или необязательно замещенный фенил.



A2

202193336

202193336

A2

ЛЕЧЕНИЕ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЯВЛЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНОГО КОЛХИЦИНА

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

5

Способ лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых явлений у пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов.

Предпосылки создания настоящего изобретения

10

Приведенное ниже описание предпосылок создания настоящего изобретения предназначено только для упрощения понимания сущности настоящего изобретения. Описание не является подтверждением или признанием того, что любой материал, на который приведена ссылка, является или являлся частью известного уровня техники на 15 момент даты приоритета настоящей заявки.

У пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов пораженная стенка сосуда подвергается разрушительному действию, которое способствует формированию бляшки на стенке сосуда и ее нестабильности, что может вызвать окклюзию коронарной артерии, приводящую к сердечному приступу, ишемическому инсульту и 20 внезапному летальному исходу.

Ответная реакция на повреждение в пораженном сосуде зависит от структуры и содержания атеросклеротических бляшек. Повреждению, прежде всего, подвержены обогащенные липидами бляшки с неоваскулярной основой, которые в результате подвергаются инфильтрации нейтрофилами. Нейтрофилы, которые проникают во 25 внутреннее пространство, могут активироваться при контакте с содержимым бляшек, что инициирует агрессивную воспалительную ответную реакцию, которая может ускорить нестабильность бляшек, повышая риск разрастания и разрыва бляшек и, следовательно, повышая риск клинических явлений.

Несмотря на стандартное лечение с применением противотромботических 30 препаратов и статинов, у пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов остается риск развития сердечно-сосудистых явлений, возможно в связи с тем, что указанные курсы лечения не направлены на некоторые пути воспаления, принимающие участие в развитии заболевания.

Существует ряд дополнительных способов профилактики или снижения риска 35 развития коронарной болезни сердца, включая лечение с применением следующих

лекарственных средств: противотромботические агенты (кроме аспирина), антикоагулянты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты альдостерона (ААР), β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и/или нитраты.

Однако многие из указанных способов лечения рекомендуют для лечения острых состояний, и они не направлены или не предназначены для долгосрочного снижения тяжести сердечно-сосудистых явлений у пациентов с диагнозом клинически стабильного атеросклеротического заболевания сосудов.

В связи с указанным предлагается настоящее изобретение.

Цель настоящего изобретения заключается в исключении или, по крайней мере, в частичном исключении одного или более из упомянутых выше недостатков предшествующего уровня техники или в обеспечении потребителя приемлемым или коммерческим выбором.

Краткое описание сущности изобретения

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, включающий следующую стадию:

введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, включающий следующую стадию:

введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей.

В настоящем изобретении, кроме того, предлагается способ лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, включающий следующую стадию:

введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, а также одного или более дополнительных агентов, выбранных из списка, включающего статин и/или противотромботический агент.

Предпочтительно, атеросклеротическим заболеванием сосудов является коронарная болезнь сердца. Коронарная болезнь сердца является стабильной или нестабильной.

В настоящем изобретении, кроме того, предлагается способ лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, включающий следующую

стадию:

введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей,

при этом у субъекта до введения терапевтически эффективного количества 5 соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей поставлен диагноз коронарной болезни сердца. Предпочтительно, коронарная болезнь сердца является стабильной.

В настоящем изобретении предлагается способ снижения или профилактики индуцированного кристаллами холестерина воспаления атеросклеротических бляшек у 10 субъекта, включающий следующую стадию:

введение соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей в дозе 0,5 мг или 0,6 мг.

В настоящем изобретении предлагается также применение соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей для получения лекарственного 15 средства, предназначенного для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается композиция, предназначенная для профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, а также одно или более фармацевтически 20 приемлемых вспомогательных веществ, эксципиентов, носителей и/или разбавителей.

Предпочтительно, композиция включает 0,5 мг или 0,6 мг соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей.

Предпочтительно, композиция дополнительно включает один или более дополнительных агентов, выбранных из списка, включающего статин и/или 25 противотромботический агент.

В настоящем изобретении предлагается курс лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, включающий следующую стадию: введение соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей в дозе 0,5 мг или 0,6 мг один раз в сут.

30 В настоящем изобретении также предлагается курс снижения или профилактики индуцированного кристаллами холестерина воспаления атеросклеротических бляшек у субъекта, включающий следующую стадию:

введение соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей в дозировке 0,5 мг или 0,6 мг один или более раз в сут.

35 Предпочтительно, у субъекта, проходящего курс лечения, поставлен диагноз

атеросклеротического заболевания сосудов, более предпочтительно коронарной болезни сердца, которая является стабильной или нестабильной.

Краткое описание фигур

5 На фиг. 1 представлена схема процесса отбора субъектов для участия в клиническом исследовании, описанного в примере 1.

На фиг. 2 представлен график, на котором показано время до регистрации первого клинического события в каждой группе лечения.

10 На фиг. 3 представлена таблица, в которой указано время до регистрации первого клинического события в исследуемых подгруппах.

На фиг. 4 представлены графики, на которых показано время до регистрации первого клинического события в каждой группе лечения, сгруппированные по конкретным событиям.

15 Подробное описание изобретения
Основное содержание

Специалистам в данной области техники представляется очевидным, что возможны 20 варианты и модификации настоящего изобретения, отличающиеся от подробно описанных в данном контексте. Настоящее изобретение включает все такие варианты и модификации. Настоящее изобретение также включает все стадии, признаки, составы и соединения, на которые приведена ссылка, или которые указаны в описании, в отдельности или в совокупности, а также любые и все возможные комбинации или любые две или более 25 стадий или признаков.

Каждый документ, ссылка, заявка на выдачу патента или патент, цитированные в данном контексте, прямым образом включены в полном объеме в настоящее описание в качестве ссылок, то есть обозначает, что цитированный документ следует рассматривать в качестве части настоящего описания. Повторное цитирование документа, ссылки, заявки на 30 выдачу патента или патента исключено в целях краткости изложения. Любые инструкции фирм-производителей, описания, спецификации продуктов и технологические карты для любых продуктов, упомянутых в данном контексте или в любом документе, включенном в настоящее описание в качестве ссылки, включены таким образом в настоящее описание в качестве ссылки и могут быть использованы при осуществлении настоящего изобретения 35 на практике. Не допускается, что любая из ссылок относится к предшествующему уровню

техники или является частью известного уровня техники в области, к которой относится настоящее изобретение.

Объем настоящего изобретения не ограничивается любыми конкретными вариантами осуществления, описанными в данном контексте. Указанные варианты 5 приведены только в качестве примеров. Функционально эквивалентные продукты, составы и способы представляются очевидными в объеме настоящего изобретения, который определен в данном контексте.

Изобретение, описанное в данном контексте, может включать один или более диапазонов значений (например, размер, отклонение, а также уровень сигнала и т.п.).

10 Следует понимать, что диапазон значений включает все значения в пределах указанного диапазона, включая значения, определяющие границы диапазона, а также значения, соседние с границами диапазона, которые приводят к аналогичному или в значительной степени аналогичному результату, как и значения, непосредственно примыкающие к значению, определяющему границу диапазона.

15 В подробном описании настоящего изобретения приведены и другие определения для выбранных терминов, использованных в данном контексте, и они могут быть использованы в настоящем описании. Если не указано иное, все другие научные и технические термины, использованные в данном контексте, имеют общепринятые значения, известные специалисту в области техники, к которой относится настоящее 20 изобретение. Термин "активный агент" может обозначать один активный агент или включать два или более активных агентов.

25 В настоящем описании, если в контексте не требуется другое, слово "содержать" или варианты, такие как "содержит" или "содержащий", следует понимать как обозначающее включение установленного целого или группы целых без исключения любого другого целого или группы целых.

Подробное описание

Широко известно, что прием ряда нестероидных противовоспалительных агентов, 30 таких как Vioxx® (рофекоксиб), Celebrex® (целекоксиб), ибупрофен, Voltaren® (диклофенак), пациентами, у которых ранее был поставлен диагноз коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, может привести к значительному повышению риска развития других сердечно-сосудистых явлений, таких как инфаркт миокарда. Другие противовоспалительные агенты, такие как кортизон, также 35 могут повысить риск развития побочных действий и сердечно-сосудистых явлений у

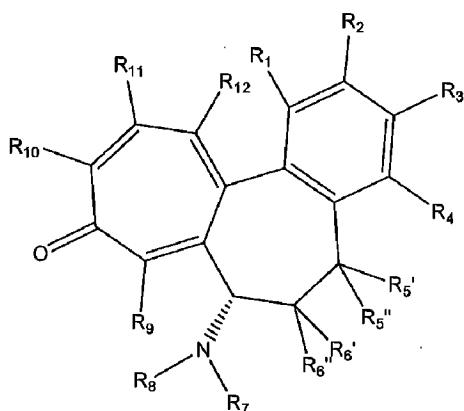
пациентов с ранее установленной коронарной болезнью сердца. Несмотря на противовоспалительные действия указанных агентов и их способность снижать уровни воспалительных маркеров (например, снижение уровней С-реактивного белка), они противопоказаны при лечении пациентов с диагнозом коронарная болезнь сердца или 5 другое атеросклеротическое заболевание сосудов.

При атеросклеротическом заболевании сосудов происходит утолщение стенок артерий в результате накопления кальция и жирных соединений, таких как холестерин. Синдром, оказывающий влияние на артериальные кровеносные сосуды, представляет собой хроническую воспалительную ответную реакцию в стенках артерий, прежде всего 10 из-за атероматозных бляшек. Разрушение бляшек может вызвать острый коронарный синдром (включая ишемическую боль в груди, острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию), остановку сердца и/или инсульт, такой как не-кардиоэмболический ишемический инсульт.

Коронарная болезнь и коронарная болезнь сердца представляют собой форму 15 атеросклеротического заболевания сосудов, вызванную нарастанием бляшек вдоль внутренних стенок артерий сердца, что приводит к сужению артерии и снижению кровотока к сердцу. К стабильным коронарным болезням относят заболевания, интенсивность, характер или частота которых предсказуема при известных уровнях 20 физического напряжения или других стимулов. К нестабильным коронарным болезням относят заболевания, интенсивность, характер или частота которых изменяются.

В настоящем изобретении неожиданно было установлено, что введение 25 противовоспалительного агента наряду с группой соединений, определяемых формулой (I), может оказывать лечебное или профилактическое действие на сердечно-сосудистые явления у пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, такое как коронарная болезнь сердца.

Формула (I)



где:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ независимо обозначают водород, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₃-C₆циклоалкил, галоген, C₁-C₄галогеналкил, нитрогруппу, аминогруппу, 5 C₂-C₄ациламиногруппу, C₁-C₄алкил или диалкиламиногруппу, гидроксил, C₁-C₄алкоксигруппу, C₁-C₄алкилтиогруппу, группу формулы -SO₂N(R^X)₂ или SO₂R^X, где R^X обозначает C₁-C₄алкил, C₁-C₄ацилоксигруппу, или необязательно замещенный фенил, необязательно замещенную феноксигруппу,

R₇ и R₈ независимо обозначают водород, C₁-C₄алкил или C₁-C₄ацил, а R_{5'}, R_{5''} R_{6'} и 10 R_{6''} независимо обозначают водород, C₁-C₄алкил, C₂-C₄алкенил, C₃-C₆циклоалкил, галоген, C₁-C₄галогеналкил, нитрогруппу, аминогруппу, C₂-C₄ациламиногруппу, гидроксил, C₁-C₄алкоксигруппу или C₁-C₄алкилтиогруппу, группу формулы -SO₂N(R^X)₂ или SO₂R^X, где R^X обозначает C₁-C₄алкил, C₁-C₄ацилоксигруппу, или необязательно замещенный фенил.

Прежде всего, в настоящем изобретении было установлено, что колхицин, 15 [N-[(7S)-1,2,3,10-тетраметокси-9-оксо-5,6,7,9-тетрагидробензо[α]гептален-7-ил]ацетамид, может оказывать лечебное или профилактическое действие на сердечно-сосудистые явления у пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, такого как коронарная болезнь сердца.

Некоторые соединения формулы (I), а также способы их получения описаны в 20 следующих публикациях, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок:

Kouroupis P., Hansen H.-J., From Colchicine and Some of Its Derivatives to 1,2,3,9,10-Pentamethoxybenzo[α]heptalenes, Helvetica Chimica Acta, т. 78, cc. 1247-1277(1995),

Sun L., McPhail A.T., Hamel E., Lin C.M., Hastie S.B. и др., Antitumor Agents, 139, 25 Synthesis and Biological Evaluation of Thiocolchicine Analogs 5,6-Dihydro-6(S)-(acyloxy)- and 5,6-Dihydro-6(S)-(aroxyloxy)methyl-1,2,3-trimethoxy-9-(methylthio)-8H-cyclohepta[α]naphthalen-8-ones as Novel Cytotoxic and Antimitotic Agents, Journal of Medicinal Chemistry, т. 36 (5), cc. 544-551 (1993),

Kouroupis P., Kessler J., Hansen H.-J., 10-Alkyl-10-demethylcolchicines, Helvetica Chimica Acta, т. 79, cc. 208-212 (1996),

Chang D.-J., Jung J.-W., An H., Suh Y.-G., Yoon E.-Y., Lee G.-B., Kim S.-O., Kim W.-J., Kim Y.-M., Design, synthesis and identification of novel colchicine-derived immunosuppressant, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 19 (15), cc. 4416-4420 (2009),

Kozaka T., Nakagawa-Goto K., Shi Q., Lai C.-Y., Brossi A., Lee K.-H., Hamel E., Bastow 35 K.F., Antitumor agents, 273, Design and synthesis of N-alkyl-thiocolchicinoids as potential

- antitumor agents, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 20 (14), cc 4091-4094 (2010),
 Danieli B., Giardini A., Lesma G., Passarella D., Peretto B., Sacchetti A., Silvani A., Pratesi G., Zunino F., Thiocolchicine-Podophyllotoxin Conjugates: Dynamic Libraries Based on Disulfide Exchange Reaction, Journal of Organic Chemistry, т. 71, 7, cc. 2848-2853 (2006),
- 5 Quinn F.R., Neiman Z., Beisler J.A., Toxicity Quantitative Structure-Activity Relationships of Colchicines, Journal of Medicinal Chemistry, т. 24 (5), cc. 636-639 (1981),
 Bensel N., Lagnoux D., Niggli V., Wartmann M., Reymond J.-L., New C(4)-Functionalized Colchicine Derivatives by a Versatile Multicomponent Electrophilic Aromatic Substitution, Helvetica Chimica Acta, т. 87 (9), cc. 2266-2272 (2004),
- 10 Malysheva Yu.B., Fedorov A.Yu., Combes S., Allegro D., Peyrot V., Knochel P., Gavryushin A.E., Synthesis and biological evaluation of novel anticancer bivalent colchicine-tubulizine hybrids, Bioorganic and Medicinal Chemistry, т. 20 (14), cc. 4271-4278 (2012),
 Kouroupis P., Linden A., Hansen H.-J., Synthesis of 4-Acetylcolchicine, Helvetica Chimica Acta, Vol. 79, cc. 203-207 (1996),
 Bensel N., Lagnoux D., Niggli V., Wartmann M., Reymond J.-L., New C(4)-Functionalized Colchicine Derivatives by a Versatile Multicomponent Electrophilic Aromatic Substitution, Helvetica Chimica Acta, т. 87 (9), cc. 2266-2272 (2004),
 Chang D.-J., Jung J.-W., An H., Suh Y.-G., Yoon E.-Y., Lee G.-B., Kim S.-O., Kim W.-J.,
 20 Kim Y.-M., Design, synthesis and identification of novel colchicine-derived immunosuppressant, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 19, № 15, cc. 4416-4420 (2009),
 Hufford C.D., Capraro H.-G., Brossi A., ^{(13)C}- and ^{(1)H} NMR. Assignments for Colchicine Derivatives, Helvetica Chimica Acta, т. 63 (1), cc. 50-56 (1980),
 Nicolaou K.C., Valiulin R.A., Pokorski J.K., Chang V., Chen J.S., Bio-inspired synthesis
 25 and biological evaluation of a colchicine-related compound library, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 22, № 11, cc. 3776-3780 (2012),
 Patil S.A., Wang J., Li X.S., Chen J., Hosni-Ahmed A., Patil R., Li W., Miller D.D., Jones T.S., Seibel W.L., New substituted 4H-chromenes as anticancer agents, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 22, № 13, cc. 4458-446 (2012),
 30 Nielsen K., Manchanda R., Deuterium-enriched colchicines, Thiocolchicine and derivatives thereof, Methods of preparation and use thereof, Patent: US 2011/178180 A1 (2011),
 Bartusik D., Tomanek B., Fallone G., Lattova E., Perreault H., Tuszynski J., Derivatives of thiocolchicine and its applications to CEM cells treatment using ¹⁹F Magnetic Resonance ex vivo Bioorganic Chemistry, т. 38, № 1, cc. 1-6 (2010),
 35 Alali F.Q., Qandil A., Gharaibeh A.A., Ghawanmeh A., Tawaha K., Burgess J.P., Sy A.,

- Nakanishi Yu., Kroll D.J., Oberlies N.H., Colchicinoids from *Colchicum crocifolium* Boiss, Colchicaceae, Natural Product Research, т. 24 (2), cc. 152-159 (2010),
- Boyer F.-D., Dubois J., Thoret S., Dau M.-E.T.H., Hanna I., Synthesis and tubulin-binding properties of new allocolchicinoids, Bioorganic Chemistry, т. 38 (4), cc. 149-158 (2010),
- 5 Yang B., Zhu Z.C., Goodson H.V., Miller M.J., Syntheses and biological evaluation of ring-C modified colchicine analogs, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 20 (12), cc. 3831-3833 (2010),
- Stefely J.A., Miller P.A., Peterson R.J., Moraski G.C., Miller M.J., Palchaudhuri R., Hergenrother P.J., N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yOmethylOarylamide as a new scaffold that provides rapid access to antimicrotubule agents: synthesis and evaluation of antiproliferative activity against select cancer cell lines, Journal of Medicinal Chemistry, т. 53 (8), cc. 3389-3395 (2010),
- 10 Kozaka T., Nakagawa-Goto K., Shi Q., Lai C.-Y., Brossi A., Lee K.-H., Hamel E., Bastow K.F., Antitumor agents, 273, Design and synthesis of N-alkyl-thiocolchicinoids as potential antitumor agents, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 20 (14), cc. 4091-4094 (2010),
- 15 Johansson E.M.V., Darbre T., Reymond J.-L., Dubois J., Glycopeptide dendrimer colchicine conjugates targeting cancer cells, Bioorganic and Medicinal Chemistry, т. 18(17), cc. 6589-6597(2010),
- Dietrich A., Mueller T., Schobert R., Biersack B., Effenberger K., Knauer S.,
- 20 4-(3-Halo/amino-4,5-dimethoxyphenyl)-5-aryloxazoles and-N-methylimidazoles that are cytotoxic against combretastatin a resistant tumor cells and vascular disrupting in a cisplatin resistant germ cell tumor model, Journal of Medicinal Chemistry, т. 53 10 (18), cc. 6595-6602(2010),
- Nicolaus N., Neudoerfl J.-M., Schmalz H.-G., Zapke J., Oschkinat H., Riesterer P., Prokop
- 25 A., Azides derived from colchicine and their use in library synthesis: A practical entry to new bioactive derivatives of an old natural drug, Chem. Med. Chem., т. 5 (5), cc. 661-665 (2010),
- Sharma S., Ravindra R., Blanden A.R., Bane S., Poliks B., Chiauzzi C., Characterization of the colchicine binding site on avian tubulin isotype 131/1, Biochemistry, т. 49 (13), cc. 2932-2942 (2010),
- 30 Indena S.P.A., "Process for the glycosidation of colchicine and thiocolchicine", Patent: EP2128170 A1 (2009),
- Sun T., Nielsen K., Watson S., Hilfiker R., Sieber A., Colchicine Solid-State forms: Methods of Making and Methods of Use Thereof, Patent: US 2009/312430 A1 (2009),
- Bartusik D., Tomanek B., Fallone G., Lattova E., Perreault H., Tuszyński J., The efficacy
- 35 of new colchicine derivatives and viability of the TLymphoblastoid cells in three-dimensional

culture using ^{19}F MRI and HPLCUV ex vivo, Bioorganic Chemistry, т. 37 (6), сс. 193-201 (2009),

Chang D.-J., Jung J.-W., An H., Suh Y.-G., Yoon E.-Y., Lee G.-B., Kim S.-O., Kim W.-J., Kim Y.M., Design, synthesis and identification of novel colchicine-derived immunosuppressant, 5 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 19 (15), сс. 4416-4420 (2009),

ALBERTA HEALTH SERVICES, Novel Colchicine Derivatives, Methods and Uses Thereof, Patent: W0 2011/22805 A1 (2011),

MUTUAL PHARMACEUTICAL COMPANY, INC., MANCHANDA, Rajesh, Thiocolchicine Derivatives, method of making and method of use thereof, Patent: 10 W02010/138670A2(2010).

В указанных публикациях описано множество соединений, полученных из колхицина, но не все такие соединения характеризуются формулой (I). Соединения, которые не соответствуют формуле (I), однако при этом получены из колхицина и описаны в упомянутых выше публикациях, в данном контексте все вместе упоминаются как 15 "известные производные колхицина".

Соединения формулы (I) и известные производные колхицина содержат, по крайней мере, один асимметрический атом углерода. Способы по настоящему изобретению включают применение индивидуальных оптических изомеров и/или смесей изомеров.

Использованный в данном контексте термин « $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил» обозначает алкильную 20 группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, т.е. метил, этил, изопропил, н-пропил, втор-бутил, изобутил и н-бутил.

Термин « $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил» обозначает, что упомянутые выше алкильные группы содержат в качестве заместителя один или более атомов галогена, например, трифторметил.

Термины « $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксигруппа» и « $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилтиогруппа» обозначают, что 25 упомянутые выше алкильные группы присоединены к соответствующему циклу через атом кислорода или серы, соответственно.

Термин « $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил» обозначает группы, такие как винил, аллил и бутенил.

Термин «аминогруппа» обозначает группу формулы $-\text{NH}_2$, а также замещенные аминогруппы, такие как моно($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкиламиногруппы и ди($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкиламиногруппы.

Термин « $\text{C}_2\text{-C}_4$ ациламиногруппа» обозначает, что аминогруппа содержит в качестве 30 заместителя группу $\text{C}_2\text{-C}_4$ ацил, такую как ацетил.

Термин « $\text{C}_1\text{-C}_4$ алканоил» обозначает группы такие, как формил или ацетил.

Термин « $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил» обозначает насыщенный цикл, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или 35 циклооктил.

Использованный в данном контексте термин «необязательно замещенный фенил» обозначает группу фенил, незамещенную или содержащую в качестве заместителя одну или более групп, таких как галоген, трифторметил, метил, метоксигруппа или нитрогруппа.

Использованный в данном контексте термин «необязательно замещенная феноксигруппа» обозначает феноксигруппу, незамещенную или содержащую в качестве заместителя одну или более групп, таких как галоген, трифторметил, метил, метоксигруппа или нитрогруппа.

Таким образом, в настоящем изобретении предлагается способ профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их соли.

Предпочтительно, у субъекта поставлен диагноз атеросклеротического заболевания сосудов, более предпочтительно коронарной болезни сердца, еще более предпочтительно клинически стабильной коронарной болезни сердца.

В связи с этим, в настоящем изобретении, кроме того, предлагается способ профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается способ профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, при этом до введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей у субъекта поставлен диагноз коронарной болезни сердца. Предпочтительно, коронарная болезнь сердца является стабильной.

Способ может включать дополнительную стадию совместного введения второго агента для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта. Например, композиция, доставляемая указанным способом, может дополнительно включать агент для противотромботического лечения. Такие агенты для противотромботического лечения включают: необратимые ингибиторы циклооксигеназы (такие как аспирин), ингибиторы рецепторов аденоzinидифосфата (АДФ, такие как клопидогрел (Plavix[®]), прасугрел (Effient[®]), тикагрелор (Brilinta[®]), тиклопидин (Ticlid[®]), кангрелор), ингибиторы фосфодиэстеразы (такие как циклостазол (Pletal[®])), ингибиторы

гликопротеина ПВ/ПА (такие как абциксимаб (ReoPro[®]), эптифибатид (Integrilin[®]), тирофибан (Aggrastat[®])), ингибиторы обратного захватаadenозина (такие как дипиридамол (Persantine[®])), ингибиторы тромбоксана, включая ингибиторы тромбоксансинтазы и антагонисты рецепторов тромбоксана (такие как терутробан).

5 Кроме того, композиция, доставляемая указанным способом, может включать один или более статинов. Статины, которые можно использовать в композиции по настоящему изобретению, включают: симвастатин, аторвастатин, флувастиatin, ловастатин, питавастатин, правастатин и розувастатин.

10 Дополнительный статин и/или противотромботический агент можно вводить одновременно с соединением формулы (I), известным производным колхицина и/или их солью, например, в форме таблеток или капсул, принимаемых одновременно, принимаемых одна за другой в течение одного часа, в течение 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч или 12 ч или 15 в течение дня. В другом варианте дополнительный статин и/или противотромботический агент могут содержаться в одной и той же лекарственной форме (например, в одной таблетке или капсуле) наряду с соединением формулы (I), известным производным колхицина и/или их солью.

20 В связи с этим, в настоящем изобретении предлагается способ профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей наряду с одним или более дополнительных агентов, выбранных из списка, включающего статин или противотромботический агент.

Предпочтительно, атеросклеротическим заболеванием сосудов является коронарная болезнь сердца, которая является клинически стабильной или нестабильной.

25 В одной форме настоящего изобретения способы включают ведение соединения формулы (I).

В другой форме настоящего изобретения способы включают ведение соединения, выбранного из группы соединений, описанных в одной или более перечисленных выше публикаций и определяемых как известные производные колхицина.

30 В предпочтительной форме настоящего изобретения соединение формулы (I) характеризуется одним или более следующих признаков:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо обозначают водород, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, галоген, C_1 - C_4 галогеналкил, нитрогруппу, аминогруппу, C_2 - C_4 ациламиногруппу, гидроксил, C_1 - C_4 алкоксигруппу, C_1 - C_4 алкилтиогруппу, группу

формулы $-SO_2N(R^x)_2$ или SO_2R^x , где R^x обозначает C_1 - C_4 алкил,

R_5' , R_5'' , R_6' и R_6'' независимо обозначают водород, C_1 - C_4 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_3 - C_6 циклоалкил, галоген, C_1 - C_4 галогеналкил, нитрогруппу, аминогруппу, C_2 - C_4 ациламиногруппу, гидроксил, C_1 - C_4 алкоксигруппу или C_1 - C_4 алкилтиогруппу, группу

5 формулы $-SO_2N(R^x)_2$ или SO_2R^x , где R^x обозначает C_1 - C_4 алкил.

В предпочтительной форме настоящего изобретения соединение формулы (I) характеризуется одним или более следующих признаков:

а) по крайней мере один из R_1 , R_2 и R_3 обозначает C_1 - C_4 алкоксигруппу или C_1 - C_4 алкилтиогруппу,

10 б) по крайней мере один из R_7 и R_8 обозначает C_2 - C_4 ацил,

в) R_{10} обозначает C_1 - C_4 алкоксигруппу или C_1 - C_4 алкилтиогруппу.

В предпочтительной форме настоящего изобретения соединение формулы (I) характеризуется двумя или более упомянутых выше признаков.

15 В предпочтительной форме настоящего изобретения соединение формулы (I) характеризуется каждым из упомянутых выше признаков.

В более предпочтительной форме настоящего изобретения соединение формулы (I) характеризуется следующим признаком:

г) каждый из R_4 , R_5' , R_5'' , R_6' , R_6'' , R_{11} , R_{12} обозначает Н.

20 В еще более предпочтительной форме настоящего изобретения соединение формулы (I) характеризуется следующим признаком:

д) один из R_7 и R_8 обозначает Н, а другой обозначает C_2 - C_4 ацил.

Таким образом, в наиболее предпочтительной форме настоящего изобретения соединение формулы (I) характеризуется каждым следующим признаком:

а) по крайней мере один из R_1 , R_2 и R_3 обозначает C_1 - C_4 алкоксигруппу или C_1 - C_4 алкилтиогруппу,

25 б) по крайней мере один из R_7 и R_8 обозначает C_2 - C_4 ацил,

в) R_{10} обозначает C_1 - C_4 алкоксигруппу или C_1 - C_4 алкилтиогруппу,

г) каждый из R_4 , R_5' , R_5'' , R_6' , R_6'' , R_{11} , R_{12} независимо обозначает Н,

д) один из R_7 и R_8 обозначает Н, а другой обозначает C_2 - C_4 ацил.

30 В основном, C_1 - C_4 алкоксигруппа более предпочтительна по сравнению с C_1 - C_4 алкилтиогруппой.

В основном, C_1 - C_2 алкоксигруппа более предпочтительна по сравнению с C_3 - C_4 алкоксигруппой.

35 В предпочтительной форме настоящего изобретения соединение формулы (I) выбирают из группы соединений, характеризующихся следующими признаками:

R_1, R_2, R_3, R_{10} и R_{11} независимо обозначают C_1 - C_4 алкооксигруппу или C_1 - C_4 алкилтиогруппу,

R_7 и R_8 независимо обозначают водород или C_2 - C_4 ацил, а

R_4, R_5', R_5'', R_6' и R_6'' независимо обозначают водород или C_1 - C_4 алкил.

5 Предпочтительно, R_1, R_2, R_3, R_{10} и R_{11} независимо обозначают C_1 - C_4 алкооксигруппу.

Еще предпочтительнее каждый из R_1, R_2, R_3, R_{10} и R_{11} обозначает C_1 - C_4 алкооксигруппу.

Предпочтительно, R_4, R_5', R_5'', R_6' и R_6'' независимо обозначают водород.

Еще предпочтительнее каждый из R_4, R_5', R_5'', R_6' и R_6'' обозначает водород.

10 В наиболее предпочтительной форме настоящего изобретения соединение формулы (I) характеризуется следующими признаками:

каждый из R_1, R_2, R_3, R_{10} и R_{11} обозначает C_1 алкооксигруппу,

каждый из R_4, R_5', R_5'', R_6' и R_6'' обозначает Н,

R_7 обозначает Н, а

15 R_8 обозначает C_2 ацил,

в результате соединением формулы (I) является колхицин.

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению можно использовать в форме свободных оснований или в форме кислотно-аддитивных солей. Кислотно-аддитивные соли предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми не токсичными 20 аддитивными солями пригодных кислот, такие как соли неорганических кислот, например, соляной, бромистоводородной, азотной, серной и фосфорной кислот, или органических кислот, таких как органические карбоновые кислоты, например, гликолевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, салициловая, орто-ацетоксибензойная, никотиновая или изоникотиновая кислота, или органических 25 сульфокислот, например, метансульфоновая, этансульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, толуол-пара-сульфоновая или нафталин-2-сульфоновая кислота.

Без ссылки на какую-либо теорию можно полагать, что активность соединения 30 формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых явлений у пациентов с диагнозом коронарной болезни сердца может проявляться за счет подавления функции нейтрофилов, приводящему к снижению риска нестабильности бляшек и, таким образом, риска развития сердечно-сосудистых явлений de novo из-за разрушения нативных атеросклеротических бляшек у пациентов с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов, такого как 35 коронарная болезнь сердца. Например, колхицин может предотвращать активацию и

амплификацию индуцированного кристаллами холестерина воспаления атеросклеротических бляшек, и, в связи с этим, действовать за счет замедления прогрессирования атеросклероза, а также способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек.

5 В связи с этим, в настоящем изобретении предлагается способ снижения или профилактики индуцированного кристаллами холестерина воспаления атеросклеротических бляшек у субъекта, включающий следующую стадию:

введение соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их соли в дозе 0,5 мг или 0,6 мг.

10 Предпочтительно, у субъекта с атеросклеротическими бляшками поставлен диагноз атеросклеротического заболевания сосудов, более предпочтительно стабильная или нестабильная коронарной болезни сердца.

15 Предпочтительно, композиция, которую вводят для снижения или профилактики индуцированного кристаллами холестерина воспаления атеросклеротических бляшек, дополнительно включает один или более дополнительных агентов, выбранных из списка, включающего статин и/или противотромботический агент.

20 Предпочтительно, способ лечения по настоящему изобретению обеспечивает лечение или профилактику одного или более из следующих сердечно-сосудистых явлений: острый коронарный синдром (включая ишемическую боль в груди, острый инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию), остановка сердца или инсульт, такой как не-кардиоэмболический ишемический инсульт.

25 Как правило, использованные в данном контексте термины "лечить" и "лечение", а также их производные обозначают действие на субъект, ткань или клетку с целью достижения требуемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Лечение может являться терапевтическим в терминах профилактики прогрессирования коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, а также сердечно-сосудистых явлений, или приводящим к частичному или полному выздоровлению и/или к регрессии коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, а также сердечно-сосудистых явлений.

30 Термины "предотвращение" или "профилактика", а также соответствующие производные термины относятся к частичной или полной профилактике или, по крайней мере, к замедлению начала развития коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов и сердечно-сосудистых явлений или развития соответствующих симптомов у субъекта, у которого ранее не был поставлен диагноз коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, или

ранее не регистрировали сердечно-сосудистое явление, у которого был поставлен диагноз коронарной болезни сердца, и может наблюдаться ремиссия, и необходимо предотвратить повторное развитие коронарной болезни сердца и/или сердечно-сосудистого явления, или который был включен в группу риска развития коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, и у которого при этом наблюдалось сердечно-сосудистое явление.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления.

В настоящем изобретении также предлагается применение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта с диагнозом атеросклеротического заболевания сосудов.

Предпочтительно, атеросклеротическим заболеванием сосудов является клинически стабильная коронарная болезнь сердца или нестабильная коронарная болезнь сердца.

В настоящем изобретении предлагается также применение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей для получения лекарственного средства, предназначенного для снижения или предотвращения индуцированного кристаллами холестерина воспаления атеросклеротических бляшек у субъекта.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается применение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта.

В другой форме настоящего изобретения предлагается применение терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы соединений, описанных в одной или более перечисленных выше публикаций и определенных как известные производные колхицина, для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта.

Предпочтительно, указанное выше лекарственное средство включает от 0,01 мг до 1 мг соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, от 0,05 мг до 0,95 мг, от 0,1 мг до 0,9 мг, от 0,2 мг до 0,8 мг, или от 0,4 мг до 0,7 мг. Более предпочтительно лекарственное средство включает от 0,5 мг до 0,6 мг соединения формулы

(I), известного производного колхицина и/или их солей, наиболее предпочтительно 0,5 мг или 0,6 мг.

В настоящем изобретении, кроме того, предлагается композиция, предназначенная для профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта, включающая 5 терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, а также одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, эксципиентов, носителей и/или разбавителей.

В настоящем изобретении, кроме того, предлагается композиция, предназначенная для снижения или профилактики индуцированного кристаллами холестерина воспаления 10 атеросклеротических бляшек у субъекта, при этом композиция включает терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, а также одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, эксципиентов, носителей и/или разбавителей.

Предпочтительно, композиция, включающая соединение формулы (I), известное 15 производное колхицина и/или их соли, содержит от 0,01 до 1 мг соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, от 0,05 мг до 0,95 мг, от 0,1 мг до 0,9 мг, от 0,2 мг до 0,8 мг, или от 0,4 мг до 0,7 мг. Более предпочтительно, указанная композиция содержит от 0,5 мг до 0,6 мг соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, наиболее предпочтительно 0,5 мг или 0,6 мг.

20 Точное количество соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей зависит от способа доставки, природы коронарной болезни сердца или другого атеросклеротического заболевания сосудов, терапевтически эффективного количества требуемого колхицина и общего состояния здоровья субъекта, которому вводят композицию.

25 Предпочтительно, концентрация соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей в композиции является достаточно высокой (*quantum satis*), чтобы обеспечить терапевтически эффективную дозу в клетках-мишениях. Такая терапия может быть направлена на лечение или профилактику сердечно-сосудистого явления у 30 субъекта. Более предпочтительно, терапевтически эффективная доза предназначена для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, у которого поставлен диагноз атеросклеротического заболевания сосудов, такого как стабильная или нестабильная коронарная болезнь сердца.

35 Композиции по настоящему изобретению, включающие соединение формулы (I), известное производное колхицина и/или их соли предпочтительно оптимизируют для доставки нуждающемуся в лечении субъекту более одного раза в сут, один раз в сут или

реже. Например, если композицию оптимизируют для пероральной доставки, композицию предпочтительно вводят один раз в сут. Однако предполагается, что композицию можно вводить более часто (например, два или три раза в сут) или реже (например, через день, через два дня, один раз в неделю). В другом варианте, если композиция, включающая соединение формулы (I), известное производное колхицина и/или их соли, представлена в форме состава для инъекций, композицию предпочтительно оптимизируют для доставки один раз в неделю или один раз в месяц.

Композиции могут, кроме того, включать один или более дополнительных агентов, выбранных из списка, включающего статин и/или противотромботический агент.

Использованный в данном контексте термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, которое является эффективным для обеспечения требуемой терапевтической ответной реакции, например, для обеспечения профилактики или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта. Конкретное терапевтически эффективное количество изменяется в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подлежащее лечению, и история болезни субъекта, вид животного, нуждающегося в лечении, продолжительность лечения, курс сопутствующего лечения (если проводится), конкретные используемые составы и структура композиции.

Использованные в данном контексте термины "фармацевтически", "физиологически" или "ветеринарно приемлемый" обозначают фармацевтически активные агенты, физиологически активные агенты, ветеринарно активные агенты или инертные ингредиенты, которые пригодны для применения в пероральных составах или составах, предназначенных для контактирования с кожей животных, включая людей, не вызывая токсичности, несовместимости, нестабильности, раздражения, аллергической ответной реакции и т.п. с учетом целесообразного соотношения положительное действие/риск.

Вспомогательные вещества, эксципиенты, носители и разбавители, предназначенные для использования в композициях по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь только ими: воду, физиологический раствор, этанол, декстрозу, глицерин, глицерин и многоатомные спирты, молочный белок, витамины, животные и растительные масла, полиэтиленгликоли, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит и другие сахара, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинат, трагакант, желатин, силикат кальция, целлюлозу и ее производные, такие как микрокристаллическая целлюлоза и метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, водный сироп, метил-, этил- и пропилгидроксибензоаты, тальк, карбонат магния, диоксид титана, стеарат магния и неорганическое масло или комбинации указанных веществ.

Композиции могут дополнительно включать смазывающие вещества, дисперсионные среды, буферные вещества, смачивающие агенты, эмульгаторы и супсептирующие агенты, растворители, консерванты, подсластители или вкусовые добавки, противовспенивающие агенты, полимеры, антиоксиданты, хелатирующие агенты, 5 модуляторы вязкости, агенты для модификации тоничности, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, супсептирующие агенты, связующие, наполнители, пластификаторы, агенты, ускоряющие абсорбцию, а также смеси указанных веществ.

Консерванты включают противомикробные, антибактериальные и противогрибковые агенты, антиоксиданты, хелатирующие агенты и инертные газы. 10 Конкретный выбор компонента, который можно включать в состав композиции, описанной в данном контексте, как правило, зависит от типа лекарственного препарата.

В предпочтительных вариантах композицию перерабатывают в состав, обеспечивающий быструю доставку и удерживание соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей в участке, в котором необходимо обеспечить 15 терапевтическое действие, и в тоже время не оказывать значительного влияния на эффективность соединения. В связи с этим, следует понимать, что состав терапевтически эффективной композиции можно перерабатывать различным образом в зависимости от участка лечения и способа введения композиции.

Существует ряд справочных материалов по разработке фармацевтических 20 композиций, которые специалист в данной области может использовать при разработке композиций, включающих колхицин, например, справочник "Remington's Pharmaceutical Sciences", 21^{oe} изд., Mack Publishing Company, Easton, Пенсильвания, США (2009), полное содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок.

Композицию, включающую соединение формулы (I), известное производное 25 колхицина и/или их соли, можно вводить стандартными способами, например: пероральным, местным, парентеральным, внутрь глаза, офтальмологическим, внутрижелудочковым, внутричерепным, внутрисуставным, внутрипозвоночным, интрецистернальным, внутрибрюшинным, защечным, ректальным, вагинальным, интраназальным или аэрозольным способами и/или в виде спрея для ингаляции или с 30 помощью имплантированного резервуара.

В предпочтительном варианте соединение формулы (I), известное производное колхицина и/или их соли, вводят внутрь организма для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта. Например, соединение можно вводить пероральным способом в форме таблетки, капсулы, жидкой дозы, геля или порошка, 35 вводить инъекцией, например, в кровоток, мышечную ткань или напрямую в орган, такой

как сердце, вводить подъязычным, защечным, ректальным или интравагинальным способом доставки, или ингаляцией.

Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты и наполнители, которые можно использовать в пероральных, парентеральных, подъязычных, защечных, ректальных или интравагинальных композициях или в композициях для ингаляций, включают: ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы для доставки лекарственных средств, такие как α -токоферол-полиэтиленгликоль 1000-сукцинат или другие аналогичные полимерные матрицы или системы для доставки, такие как наночастицы, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов растительных насыщенных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, двузамещенный фосфорнокислый калий, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, блок-сополимеры этилена и оксипропилена, а также ланолин.

Композиция по настоящему изобретению, включающая соединение формулы (I), известное производное колхицина и/или их соли, может дополнительно содержать одно или более вспомогательных веществ при условии, что указанные вещества не оказывают отрицательного действия на терапевтическое действие, обеспечиваемое соединением формулы (I), известным производным колхицина и/или их солью. В одном варианте вспомогательным веществом является краситель. В других вариантах вспомогательным веществом является консервант, такой как ингибитор плесени или антиоксидант, отдушка или стабилизатор. Дополнительными вспомогательными веществами также могут являться агенты, которые превращают композицию в эмульсию, микроэмulsionю или наноэмulsionю.

В предпочтительном варианте соединение формулы (I), известное производное колхицина и/или их соли вводят пероральным способом. В связи с этим, колхицин можно перерабатывать в форму таблетки, капсулы, геля или жидкой композиции. Если соединение формулы (I), известное производное колхицина и/или их соли представлено в форме таблетки, таблетка может дополнительно содержать наполнители, такие как лактоза (молочный сахар), микрокристаллическая целлюлоза, кукурузный крахмал, сахара (включая сахарозу, маннит, сорбит, фруктозу и декстрозу), сыворотка и дрожжи, и/или связывающие, такие как повидон, ксантановая камедь и карбопол (Carbopol). Дополнительные ингредиенты могут представлять собой дезинтегрирующие агенты, такие как кросповидон, натриевая соль кроскармеллозы и геллановая камедь, покрытия, такие как

шеллак, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, стеарилфумарат натрия и гидрированное растительное масло, красители, такие как диоксид титана и оксиды железа, ароматизаторы (в жевательных таблетках) и пластификаторы.

Наиболее предпочтительно, соединение формулы (I), известное производное колхицина и/или их соли вводят в форме таблетки, включающей колхицин, стеарат магния, лактозу, майсовый крахмал и повидон. Предпочтительно, таблетка, капсула, гель или жидккая композиция содержит от 0,01 мг до 1 мг соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, от 0,05 мг до 0,95 мг, от 0,1 мг до 0,9 мг, от 0,2 мг до 0,8 мг, от 0,4 мг до 0,7 мг. Более предпочтительно, они содержат от 0,5 мг до 0,6 мг соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей, наиболее предпочтительно 0,5 мг или 0,6 мг.

В другом варианте, соединение формулы (I), известное производное колхицина и/или их соли, можно вводить подъязычным, защечным, ректальным или интравагинальным способом, например, вводить в форме таблетки, капсулы, наносить в форме геля, порошка или спрея.

В другом варианте, соединение формулы (I), известное производное колхицина и/или их соли вводят парентерально, предпочтительно инъекцией, например, подкожно или внутримышечно. Однако для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта введение также можно осуществлять в артерию или внутрибрюшинно.

Композицию можно получить в форме стерильного препарата для инъекций, например, в виде стерильной суспензии для инъекций, предназначеннной для лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта. Такую суспензию можно перерабатывать по известной в данной области технологии с использованием пригодных диспергирующих агентов, ПАВ и суспендирующих агентов (например, твин 80). Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе (например, 1,2-пропандиол). Пригодные носители и растворители включают маннит, воду, раствор Рингера и изотонический буферный раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, включая моно- или диглицериды. В препаратах для инъекций также можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как полиоксиэтилированное оливковое масло или касторовое масло. Предпочтительно, композиция для инъекций содержит от 0,01 мг до 1 мг, соединения формулы (I), известного производного колхицина

и/или их солей, от 0,05 мг до 0,95 мг, от 0,1 мг до 0,9 мг, от 0,2 мг до 0,8 мг, или от 0,4 мг до 0,7 мг. Более предпочтительно, указанная композиция содержит от 0,5 мг до 0,6 мг соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их соли, наиболее предпочтительно 0,5 мг или 0,6 мг.

5 Композиция может дополнительно включать второй агент для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта. Например, композиция может дополнительно включать агент для противотромботического лечения. Такие агенты для противотромботического лечения включают: необратимые ингибиторы циклооксигеназы (такие как аспирин), ингибиторы рецепторов аденоzinидифосфата (АДФ, такие как 10 клопидогрел (Plavix[®]), прасугрел (Effient[®]), тикагрелор (Brilinta[®]), тиклопидин (Ticlid[®]), кангрелор), ингибиторы фосфодиэстеразы (такие как циклостазол (Pletal[®])), ингибиторы гликопротеина ПВ/ПА (такие как абциксимаб (ReoPro[®]), эптифибатид (Integrilin[®]), тирофiban (Aggrastat[®])), ингибиторы обратного захвата аденоzина (такие как дипиридамол (Persantine[®])), ингибиторы тромбоксана, включая ингибиторы тромбоксансинтазы и 15 antagonists рецепторов тромбоксана (такие как терутробан).

Кроме того, композиция может включать один или более статинов. Статины, которые можно использовать в композиции по настоящему изобретению, включают симвастатин, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин и розувастатин.

20 В настоящем изобретении также предлагается курс лечения или профилактики сердечно-сосудистого явления у субъекта, включающий следующую стадию:

введение соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей в дозе 0,5 мг или 0,6 мг один или более раз в сут.

25 В настоящем изобретении также предлагается курс снижения или профилактики индуцированного кристаллами холестерина воспаления атеросклеротических бляшек у субъекта, при этом курс лечения включает следующую стадию:

введение соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей в дозе 0,5 мг или 0,6 мг один или более раз в сут.

30 В другом варианте, курс лечения может включать введение соединения формулы (I), известного производного колхицина и/или их солей каждый второй день, каждый третий день, каждый четвертый день, каждый пятый день, каждый шестой день или один раз в неделю.

Предпочтительно, у субъекта, проходящего курс лечения, поставлен диагноз атеросклеротического заболевания сосудов, предпочтительно стабильной коронарной

болезни сердца.

Курс лечения может включать дополнительную стадию совместного введения одного или более дополнительных агентов, выбранных из списка, включающего статин и/или противотромботический агент. Один или более дополнительных агентов также 5 можно вводить один раз в сут.

Способы получения соединений формулы (I) и/или известных производных колхицина приведены в следующих публикациях, содержание которых включено в настоящее описание в качестве ссылок.

10 Замещение в положениях R₁, R₂, R₃, R₄

1. Получение производных колхицина, содержащих метоксил:

Chang D.-J., Jung J.-W., An H., Suh Y.-G., Yoon E.-Y., Lee G.-B., Kim S.-O., Kim W.-J., Kim Y.-M., Design, synthesis and identification of novel colchicine-derived immunosuppressant, 15 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 19, № 15, сс. 4416-4420(2009),

Hufford CD., Capraro H.-G., Brossi A., ⁽¹³⁾C- and ⁽¹⁾H-NMR, Assignments for Colchicine Derivatives, Helvetica Chimica Acta, т. 63 (1), сс. 50-56 (1980).

2. Получение производных колхицина, содержащих заместитель в положении R₄:

Bensel N., Lagnoux D., Niggli V., Wartmann M, Reymond J.-L., New

20 C(4)-Functionalized Colchicine Derivatives by a Versatile Multicomponent Electrophilic Aromatic Substitution, Helvetica Chimica Acta, т. 87 (9), сс. 2266-2272 (2004).

3. Получение производного колхицина, содержащего ацетильную функциональную группу в положении R₄:

Kouroupis P., Linden A., Hansen H.-J., Synthesis of 4-Acetylcolchicine, Helvetica 25 Chimica Acta, т. 79, сс. 203-207 (1996).

Замещение в положении R₈ или R₇

1. Получение производных колхицина, содержащих азидную группу:

30 Malysheva Yu.B., Fedorov A.Yu., Combes S., Allegro D., Peyrot V., Knochel P., Gavryushin A.E., Synthesis and biological evaluation of novel anticancer bivalent colchicine-tubulin hybrids, Bioorganic and Medicinal Chemistry, т. 20 (14), сс. 4271-4278 (2012).

2. Получение производных колхицина, содержащих амидную группу:

35 Bensel N., Lagnoux D., Niggli V., Wartmann M., Raymond J.-L., New

C(4)-Functionalized Colchicine Derivatives by a Versatile Multicomponent Electrophilic Aromatic Substitution, Helvetica Chimica Acta, т. 87 (9), cc. 2266-2272 (2004).

Замещение в положении R₁₀

- 5 1. Получение производного колхицина, содержащего тиогруппу:
 Kozaka T., Nakagawa-Goto K., Shi Q., Lai C.-Y., Brossi A., Lee K.-H., Hamel E., Bastow K.F., Antitumor agents, 273, Design and synthesis of N-alkyl-thiocolchicinoids as potential antitumor agents, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 20 (14), cc. 4091-4094 (2010),
 10 Danieli B., Giardini A., Lesma G., Passarella D., Peretto B., Sacchetti A., Silvani A., Pratesi G., Zunino F., Thiocolchicine-Podophyllotoxin Conjugates:
 Dynamic Libraries Based on Disulfide Exchange Reaction, Journal of Organic Chemistry, т. 71, 7, cc. 2848-2853 (2006),
 Quinn F.R., Neiman Z., Beisler J.A., Toxicity Quantitative Structure-Activity
 15 Relationships of Colchicines Journal of Medicinal Chemistry, т. 24 (5), cc. 636-639 (1981).
 2. Получение производного колхицина, содержащего функциональную галогеналкильную группу:
 Chang D.-J., Jung J.-W., An H., Suh Y.-G., Yoon E.-Y., Lee G.-B., Kim S.-O., Kim W.-J., Kim Y.-M., Design, synthesis and identification of novel colchicine-derived immunosuppressant,
 20 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, т. 19 (15), cc. 4416-4420(2009).
 3. Получение производного колхицина, содержащего алcoxигруппу: Kouroupis P., Kessler J., Hansen H.-J., 10-Alkyl-10- demethylcolchicines, Helvetica Chimica Acta, т. 79, cc. 208-212 (1996).
 4. Получение производного колхицина, содержащего гидроксильную группу:
 25 Kouroupis P., Hansen H.-J., From Colchicine and Some of Its Derivatives to 1,2,3,9,10-Pentamethoxybenzo[α]heptalenes, Helvetica Chimica Acta, т. 78, cc. 1247-1277(1995),
 Sun L., McPhail A.T., Hamel E., Lin C.M., Hastie S.B. и др., Antitumor Agents, 139, Synthesis and Biological Evaluation of Thiocolchicine Analogs 5,6-Dihydro-6(S)-(acyloxy)- and 5,6-
 30 Dihydro-6(S)-(aryloxy)methyl-1,2,3-trimethoxy-9-(methylthio)-8H-cyclohepta[α]naphthalen-8-ones as Novel Cytotoxic and Antimitotic Agents, Journal of Medicinal Chemistry, т. 36 (5), cc. 544-551 (1993).

Примеры

Следующие примеры приведены для дополнительной иллюстрации некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения.

Пример 1

Проспективное рандомизированное исследование с маскированием критериев оценки (PROBE) проводили для определения возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых явлений у пациентов с объективно диагносцированной клинически стабильной коронарной болезнью сердца при введении 0,5 мг/сут колхицина в сочетании со стандартным вторичным профилактическим курсом лечения, включающим применение аспирина и высоких доз статинов.

10

Методы

Проведение и дизайн клинических исследований. Испытание эффективности приема низкой дозы колхицина (LoDoCo) проводили при содействии научно-исследовательского института заболеваний сердца Западной Австралии (Heart Research Institute of Western Australia). Дизайн испытаний был разработан ведущими исследователями, зарегистрированными в реестре клинических исследований Австралии (Australian Clinical Trial Registry, 12610000293066) и утвержденными комитетом по этике исследований на людях (Human Research Ethics Committee) при госпитале Сэра Чарльза Гэрднэра (Sir Charles Gairdner Hospital) г. Перт в Западной Австралии (Perth Western Australia) в июле 2008 г. Исследование проводили без привлечения внешних источников финансирования.

Использовали дизайн проспективного рандомизированного открытого исследования с маскированием критериев оценки (PROBE [8]). Пациентов с диагнозом коронарной болезни сердца, представленных для стандартного обзора клинических данных, рандомизировали в группу для введения колхицина (0,5 мг/сут) и в группу, в которой колхицин не вводили, при этом никакого другого изменения медикаментозного лечения пациентов не проводили. Все результаты оценивал квалифицированный специалист-исследователь, не знакомый с распределением по группам.

Размер выборки и критерии отбора. Планировали привлечь к участию исследуемую популяцию, включающую 250 пациентов, рандомизированных в контрольную группу, и 250 пациентов, рандомизированных в группу лечения, у которых наблюдалась хорошая переносимость к колхицину на протяжении, по крайней мере, 4 недель, начиная с даты их рандомизации.

В исследование включали пациентов, удовлетворяющих каждому из следующих

критериев: 1) ангиографически доказанная коронарная болезнь сердца, 2) возраст от 35 до 85 лет, 3) клиническая стабильность в течение, по крайней мере, 6 месяцев, 4) отсутствие основных альтернативных сопутствующих патологий или противопоказаний к лечению колхицином, 5) обдуманное согласие с курсом лечения с визитами к врачу для прохождения 5 стандартного кардиологического контрольного обследования, а также 6) обдуманное согласия с участием в исследовании и с рандомизацией в группы. Пациентов, перенесших ранее операцию по коронарному шунтированию, включали в исследование только в том случае, если коронарное шунтирование было проведено более 10 лет назад, или у них регистрировали по ангиографическим данным отторжение трансплантата, или было 10 проведено стентирование из-за коронарного шунтирования. Все пациенты подписывали информированное согласие перед рандомизацией.

Рандомизация. Рандомизационную последовательность генерировал компьютер, на протяжении всего исследования последовательность была закрыта от исследователей, и последовательностью управлял ассистент исследователя, который не принимал участия в 15 оценке или контроле исследуемых пациентов. После получения ассистентом информированного согласия, демографические данные пациентов вводили в базу данных, при этом исследователям и пациентам рекомендовали записать группу лечения, в которую был включен пациент.

Несмотря на выбор наиболее низкой дозы имеющегося в наличии колхицина, 20 предполагали, что ряд пациентов прекратит лечение сразу после рандомизации из-за побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта. Чтобы обеспечить необходимое число пациентов в группе лечения, которые хорошо переносят лечение, если пациент прекращал принимать колхицин в течение первого месяца из-за побочных действий, ассистент исследователя согласно протоколу мог включить в исследование нового 25 отобранного пациента. Пациентов, у которых регистрировали непереносимость лечения, не исключали из исследований и их обследовали обычным образом, при этом пациентов включали в первичный статистический анализ всех рандомизированных пациентов.

Экспериментальное исследование. Пациентам, рандомизированным в группу активного лечения, лечащий кардиолог назначал 0,5 мг колхицина в сут. Лекарственное 30 средство распределял штатный фармацевт, и при необходимости пациенты оплачивали стоимость указанного лекарственного средства. Все другие курсы лечения продолжали проводить стандартным образом.

Обследование и оценка клинических результатов. Согласие пациентов с лечением и 35 данные о клинических результатах собирали при визитах к врачу во время контрольного обследования, а также во время любого незапланированного посещения больницы.

Острый коронарный синдром (ОКС) определяли как следующее состояние: (а) острый инфаркт миокарда (ОИМ), доказательством которого служила остшая ишемическая боль в груди, сопровождающаяся увеличением содержания тропонина в сыворотке выше верхнего значения нормы [9], или (б) нестабильная стенокардия (НС), доказательством которой служило недавнее обострение стенокардии у пациентов, несвязанное с повышением уровня тропонина в сыворотке, однако связанное с изменением коронарной структуры пациента по ангиографическим данным. (Классификация нестабильной стенокардии по Браунвальду (Braunwald) классов IB и IIВ) [10]. ОКС характеризовали как заболевание, обусловленное стентированием, если существовало доказательство значительного сужения внутри стента или острого тромбоза стента.

Внебольничную остановку сердца определяли как внезапный летальный исход, доказательством которого служило свидетельство о смерти пациента, или как нелетальную внебольничную остановку сердца, определяемую как восстановление из внезапного коллапса (острой сосудистой недостаточности), связанного с документированной асистолией, желудочковой тахикардией или желудочковой фибрилляцией. Не-кардиоэмболический ишемический инсульт определяли как ишемический инсульт, подтвержденный компьютерной томографией (КТ) или магнитно-резонансной томографией (МРТ), который лечащий невропатолог определял как не обусловленный мерцательной аритмии или внутричерепным кровоизлиянием.

Первичные клинические результаты представляли собой комбинированное состояние, ОКС, летальную или нелетальную внебольничную остановку сердца или не-кардиоэмболический ишемический инсульт.

Вторичные клинические результаты представляли собой (а) индивидуальные компоненты первичных клинических результатов и (б) компоненты ОКС, несвязанные с заболеванием, обусловленным стентированием.

Хронологическая последовательность. Предварительно установленная продолжительность исследования составляла минимум два года для всех пациентов. Соответственно, исследование было завершено 31 мая 2012 г. В течение мая со всеми выжившими пациентами был установлен контакт по телефону и получено их согласие с лечением, при этом исследователи собирали данные клинических результатов на последнюю дату обследования. Конечные клинические результаты были получены для всех пациентов, при этом были обследованы все пациенты.

Статистическая мощность исследований. Принимая во внимание, что в контрольной группе у 8% (11) пациентов регистрировали частоту комбинированных событий (ОКС, остановка сердца во внебольничных условиях или не-кардиоэмболический ишемический

инсульт), период наращивания числа пациентов в течение 2 лет и обследование после периода наращивания в течение 2 лет, запланированный размер выборки обеспечивал >80% статистической мощности для определения соотношения рисков <0,50 на основании 5% двустороннего уровня значимости.

5 Анализ данных. Сводные статистические данные, включая среднее и стандартное отклонение, рассчитывали для всех характеристик базовой линии для пациентов группы лечения. В ходе всего периода времени до клинического результата явления, клинические результаты рассчитывали по дням, вычитая дату рандомизации из: (1) даты явления или летального исхода, или (2) даты завершения испытания для пациентов, у которых 10 исследуемое явление не было зарегистрировано.

Первичные результаты эффективности анализировали по переменным, заранее предусмотренным в плане, и анализ был основан на принципе подсчета данных по всем пациентам, начавшим лечение. Анализ данных по всем пациентам, начавшим лечение, включал всех рандомизированных субъектов и все явления в течение периода времени, 15 начиная от рандомизации и заканчивая завершением испытания. Испытания были завершены 31 May 2012 г. Вторичный анализ клинических результатов по переменным, заранее предусмотренным в плане, также проводили по пациентам, у которых наблюдали переносимость лечения, и которые выражали согласие с курсом лечения после первого 20 месяца рандомизации. В указанный анализ включали все явления в течение периода времени, начиная с рандомизации до отказа пациентов от курса лечения колхицином.

Время до регистрации первого явления для всех клинических результатов представляли с использованием графика Каплана-Мейера.

Первичную эффективность клинических результатов анализировали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, включая группу лечения, т.е. 25 контрольную группу или группу лечения колхицином. Вторичные клинические результаты анализировали аналогичным образом. Кроме того, первичный анализ стратифицировали в зависимости от пола, возраста, наличия диагноза диабет, перенесенного инфаркта миокарда, наличия нестабильной стенокардии, перенесенной операции коронарного шунтирования, коронарной ангиопластики и лечения аспирином, клопидогрелом или 30 обоими указанными лекарственными средствами, лечения высокой дозой статина (определенной как доза статина, эквивалентная 40 мг аторвастатина или более), β-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами АПФ.

Результаты

Исследованная популяция. В период август 2008 г - май 2010 г у 901 пациента с диагнозом стабильной коронарной болезни сердца, проходивших стандартное амбулаторное кардиологическое обследование, оценивали данные в соответствии с критериями включения в испытание. Среди указанных пациентов 297 (33%) не удовлетворяли критериям включения, 72 пациента (8%) отказались от участия, и 532 пациента (59%) были включены в испытания, при этом 250 включенных пациентов 5 рандомизировали в контрольную группу, а 282 пациента рандомизировали в группу лечения. Среди пациентов, рандомизированных в группу лечения, у 32 человек (11%) 10 зарегистрировали непереносимость на раннем этапе лечения из-за побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта, а 7 пациентов затем отказались начинать лечение (фиг. 1). Все 532 рандомизированных пациента проходили испытание в течение минимум 24 месяцев и максимум 44 месяцев. Средний срок участия в испытании составлял 36 месяцев.

Исходные характеристики для рандомизированных групп лечения приведены в 15 табл. 1. Обе группы были пригодны для получения важных клинических характеристик, хотя большинство пациентов из группы лечения колхицином принимали блокаторы кальциевых каналов и меньшее количество пациентов проходили курс лечения β -блокаторами. Почти все пациенты в каждой группе проходили курс противотромботического лечения и принимали статины в высоких дозах.

20 Таблица 1

Исследованная популяция

	Контрольная группа, n (%)	Группа лечения, n (%)
Общее число	250	282
Средний возраст	67±9,2	66±9,6
Мужчины	222 (89)	251 (89)
Диабетики	69 (28)	92 (33)
Курящие	14(6)	10 (4)
Перенесение ОИМ или НС	61 (24)	64 (23)
АКШ	39(16)	62 (22)
ПКА	138(55)	169 (60)
Аспирин и/или плавике (Plavix)	235 (94)	262 (93)
ДПТЛ	24 (10)	38(13)
Высокие дозы статинов	235 (94)	271 (96)
ББ ¹	178(71)	176 (62)
БКК ²	25 (10)	52 (18)
АПФ	150(60)	155 (55)

¹p<0,05

²p<0,01 для сравнения распределений между группой лечения и контрольной группой

	Перенесение ОИМ или НС	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в анамнезе
5	АКШ	Аорто-коронарное шунтирование
	ПКА	Подкожная коронарная ангиопластика в анамнезе
	ДПТЛ	Двойное противотромботическое лечение (аспирином и клопидогрелом)
	ББ	Лечение (β -блокаторами)
10	БКК	Лечение блокаторами кальциевых каналов
	АПФ	Лечение ингибиторами АПФ

Поздний отказ от лечения. 30 Пациентов отказались от лечения колхицином в среднем через 2,36 года. Лечение 11 пациентов было прекращено из-за несвязанного сопутствующего заболевания, 5 пациентов прекратили лечение по собственному желанию, а лечение 14 пациентов (4,9%) было прекращено из-за различных побочных действий, которые возможно были связаны с приемом лекарственного средства, как описано в табл. 2.

Таблица 2

Отказ от лечения

20

	n (%)
Ранний отказ от лечения	32 (11)
Поздний отказ от лечения*	30 (11)
Несвязанное сопутствующее заболевание	11 (3,9)
Отказ от лечения по желанию пациента	5 (1,8)
Выявленные побочные действия	
Расстройство кишечника	7 (2,5)
Мышечная боль	2 (0,90)
Миозит	1 (<0,5)
Сыпь	1 (<0,5)
Алопеция	1 (<0,5)
Зуд	1 (<0,5)
Периферический неврит	1 (<0,5)

* Отказ от лечения через 30 сут. Средний период времени до отказа от лечения составил 2,36 лет.

Клинические результаты. Первичные результаты зарегистрировали у 55/532 пациентов, включая 15/282 (5,3%) пациентов из группы лечения колхицином, и 40/250 (16%) пациентов контрольной группы (соотношение рисков (СР) 0,33, доверительный

интервал (ДИ) 95%, 0,18-0,59, $p<0,001$, число пациентов, нуждающихся в лечении, составляло 11). Для первичных клинических результатов проводили анализ чувствительности, скорректированный с учетом приема блокаторов кальциевых каналов и лечения β -блокаторами. Результаты согласуются с результатами первичного анализа.

На фиг. 2 показано время, которое требовалось до регистрации первого клинического явления в каждой группе лечения. Действие колхицина на первичные клинические результаты становилось очевидным на раннем этапе, и возрастающее благоприятное действие колхицина наблюдали на протяжении всего периода испытаний. Результаты первичного анализа согласуются во всех исследуемых подгруппах (фиг. 3). Доказательства различных эффектов лечения на основании любых клинических или терапевтических переменных не наблюдали.

Снижение числа первичных клинических результатов в значительной степени было обусловлено уменьшением числа присутствовавших пациентов с диагнозом ОКС, (13/282 (4,6%) по сравнению с 34/250 (13,4%), соотношение рисков (СР) 0,33, ДИ 95%, 0,18-0,63, $p<0,001$). Остановку сердца во внебольничных условиях и не-кардиоэмболический ишемический инсульт регистрировали в редких случаях, при этом число таких явлений также было ниже в группе лечения (табл. 3).

Таблица 3

Первичные клинические результаты и их компоненты

	Контрольная группа (n=250)	Группа лечения (n=282)	СР	ДИ 95%	p
Первичные клинические результаты $<0,001$	40 (16)	15 (5,3)	0,33	0,18-0,59	
Компоненты первичных клинических результатов					
Острый коронарный синдром $<0,001$	34 (13,6)	13 (4,6)	0,33	0,18-0,63	
ВН остановка сердца 0,534	2 (0,8)	1 (0,35) ¹	0,47	0,04-5,15	
Не-кардиоэмболический инсульт 0,184	4 (1,6)	1 (0,35)	0,23	0,03-2,03	
Компоненты ОКС					
Обусловленные стентированием	4 (1,6)	4 (1,4)	Нет данных		
Не связанные со стентированием $<0,001$	30 (12)	9 (3,2)	0,26	0,12-0,55	
ОИМ, не связанный со	14 (5,6)	4 (1,6)	0,25	0,08-0,76	

	стентированием 0,014				
	НС, не связанная со стентированием 0,011	16 (12)	5 (2,4)	0,27	0,10-0,75
5					

	ВН	Внебольничная
	ОКС	Острый коронарный синдром
	ОИМ	Острый инфаркт миокарда
10	НС	Нестабильная стенокардия

¹Нелетальная

Среди 47 пациентов, у которых был установлен диагноз ОКС, у 8 пациентов (17%) (у 2 пациентов в каждой группе регистрировали острый тромбоз стента и у 2 пациентов в каждой группе регистрировали значительный стеноз внутри стента) заболевание было 15 связано со стентированием. Результаты дополнительного анализа подтвердили, что у пациентов, рандомизированных в группу лечения, наличие ОКС, несвязанного с заболеванием, обусловленным стентированием, было менее вероятно (9/282 (3,2%) по сравнению с 30/250 (12%), соотношение рисков 0,26, ДИ 95%, 0,12-0,55, p<0,001), при этом ОКС связывали с ОИМ (4/282 (1,4%) по сравнению с 14/250 (5,6%), соотношение рисков 20 0,25, ДИ 95%, 0,08-0,76, p=0,014) или НС (5/282 (1,8%) по сравнению с 16/250 (6,4%), соотношение рисков 0,27, ДИ 95%, 0,10-0,75, p=0,011, фиг. 4, табл. 3.)

Из 39 пациентов, рандомизированных в группу лечения, которые не получали 25 лечения после первого месяца из-за выявленной на ранней стадии непереносимости или отказа от лечения, у 4 пациентов (10%) регистрировали ОКС из-за острого тромбоза стента (n=1) и НС (n=3). У пациентов, которые были согласны с лечением, и у которых наблюдали переносимость лечения после первого месяца рандомизации, явления регистрировали 30 значительно реже по сравнению с пациентами из контрольной группы (11/243 (4,5%) по сравнению с 40/250 (16%), соотношение рисков 0,29, ДИ 95%, 0,15-0,56, p<0,001). Результаты всех анализов, проведенных в период лечения, согласуются с результатами, основанными на статистическом анализе всех рандомизированных пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Первичные клинические результаты и их компоненты (анализ в период 35 лечения)

	Первичные клинические	Kонтрольная	Группа	СР	р
		группа (n=250)	лечения (n=243)	ДИ 95%	
35		n, %	n, %		
		40(16)	15(5,3)	0,29	0,15-0,56

результаты <0,001

		Контрольная группа (n=250)	Группа лечения (n=243)	СР ДИ 95%	p
		n, %	n, %		
Компоненты первичных клинических результатов					
10	Острый коронарный синдром <0,001	34 (13,6)	9 (4,6)	0,28	0,13-0,58
	ВН остановка сердца 0,622	2 (0,8)	1 (0,35) ¹	0,55	0,05-6,03
15	Не-кардиоэмболический инсульт 0,242	4 (1,6)	1 (0,35)	0,27	0,03-2,42
Компоненты ОКС					
20	Обусловленные стентированием <0,001	4 (1,6)	3 (1,4)	Нет данных	
	Не связанные со стентированием 0,033	30 (12)	6 (3,2)	0,21	0,03-0,50
25	ОИМ, не связанный со стентированием 0,007	14 (5,6)	4 (1,6)	0,30	0,10-0,91
	НС, не связанная со стентированием	16 (12)	2 (2,4)	0,13	0,03-0,57
30	ВН	Внебольничная			
	ОКС	Острый коронарный синдром			
	ОИМ	Острый инфаркт миокарда			
	НС	Нестабильная стенокардия			
	¹ Нелетальная				

У 10 пациентов в контрольной группе наблюдали летальный исход по сравнению с 4 пациентами из группы лечения колхицином. Из 10 летальных исходов в контрольной группе 5 предположительно были вызваны проблемами с сердцем, 2 летальных исхода последовали во внебольничных условиях в результате остановки сердца, 2 летальных исхода были вызваны кардиогенным шоком после инфаркта миокарда, и 1 летальный исход последовал после проведения коронарного шунтирования. В группе пациентов, получавших лечение колхицином, все 4 летальных исхода у пациентов были вызваны причинами, не связанными с проблемами с сердцем.

Результаты испытания LoDoCo показали, что включение лечения колхицином в дозе 0,5 мг/сут в дополнение к стандартному лечению пациентов с диагнозом стабильной коронарной болезни сердца значительно снижает риск сердечно-сосудистого явления,

включая ОКС, внебольничную остановку сердца и не-кардиоэмболический ишемический инсульт. Преимущество колхицина достигалось на фоне стандартного применения эффективных вторичных профилактических курсов лечения, включая лечение высокими дозами статинов, о чем свидетельствовала низкая частота явлений в контрольной группе.

- 5 Действие включения колхицина становилось очевидным на раннем этапе лечения, продолжало возрастать с течением времени, и, в основном, было обусловлено снижением числа случаев ОКС, не связанного с заболеванием, связанным со стентированием.

Для специалистов в соответствующей области техники представляется очевидным, что возможны многочисленные варианты и модификации в дополнение к уже описанным в 10 данном контексте, которые не выходят за пределы основных концепций изобретения. Все такие варианты и модификации следует рассматривать в объеме настоящего изобретения, который следует определять, исходя из приведенного выше описания.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

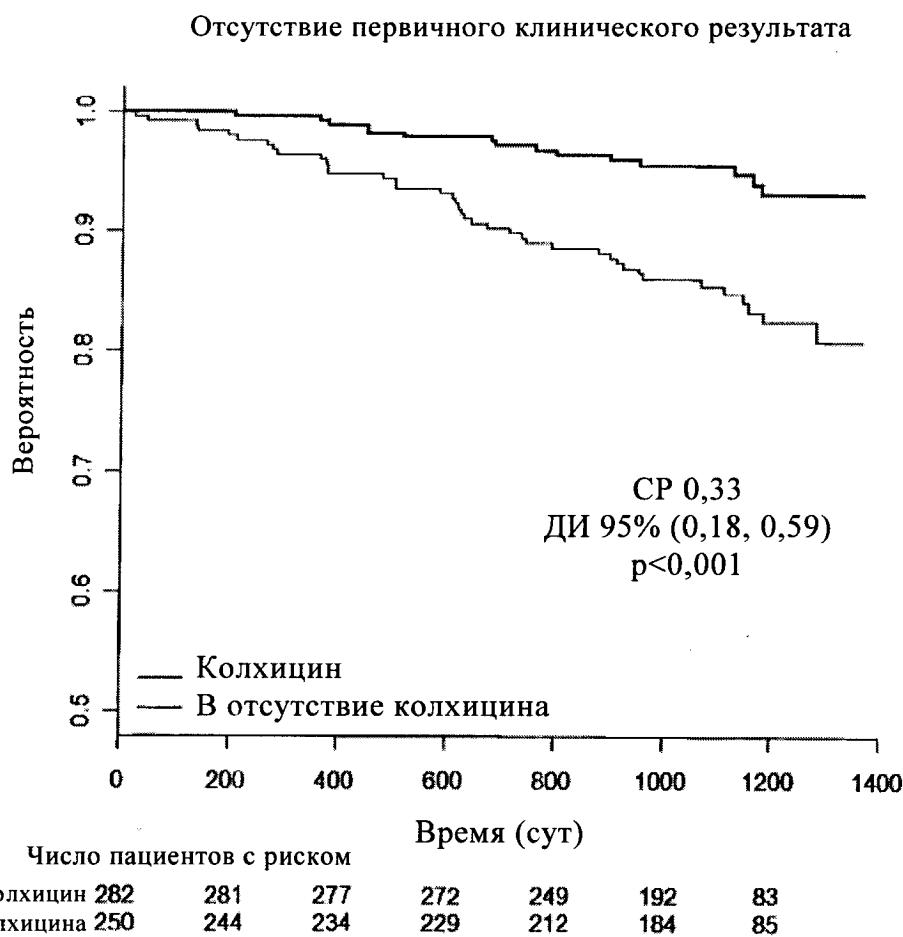
1. Композиция колхицина, содержащая:
 - a) колхицин и/или его соль,
 - b) один или более фармацевтически приемлемых носителей, адьювантов или наполнителей,
 - c) краситель,
 - d) вспомогательное вещество, эксципиент, носитель или разбавитель,
 - e) по меньшей мере один сахар,
 - f) стеарат магния,
 - g) поверхностно-активное вещество (ПАВ),
 - h) связующее,
 - i) крахмал,
 - j) тальк,
 - k) диоксид титана,
 - l) покрытие и
 - m) воду.
2. Композиция по п. 1, где один или более фармацевтически приемлемых носителей, адьювантов или наполнителей включает по меньшей мере один полиакрилат.
3. Композиция по п. 1, где вспомогательное вещество, эксципиент, носитель или разбавитель включает один или более из глицерина, этанола, многоатомного спирта, гликоля, глицина, смесей частичных глицеридов растительных насыщенных жирных кислот, полиэтиленгликоля иmono- или диглицерида.
4. Композиция по п. 1, где связующее представляет собой повидон.
5. Композиция по п. 1, где крахмал представляет собой кукурузный крахмал или майсовый крахмал.
6. Композиция по п. 1, где композиция содержит сахарозу.
7. Композиция по п. 1, содержащая один или более полиакрилатов, по меньшей мере один глицерид, сахарозу, стеарат магния, краситель, полиэтиленгликоль, повидон, многоатомный спирт, ПАВ, тальк, диоксид титана, дезинтегрирующий агент, воду и покрытие.
8. Композиция по п. 1, где колхицин присутствует в количестве от 0,5 до 0,7 мг.
9. Композиция по п. 1, где колхицин присутствует в количестве 0,5 мг.
10. Композиция по п. 1, где сахар выбран из одного или более из декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита и фруктозы.

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

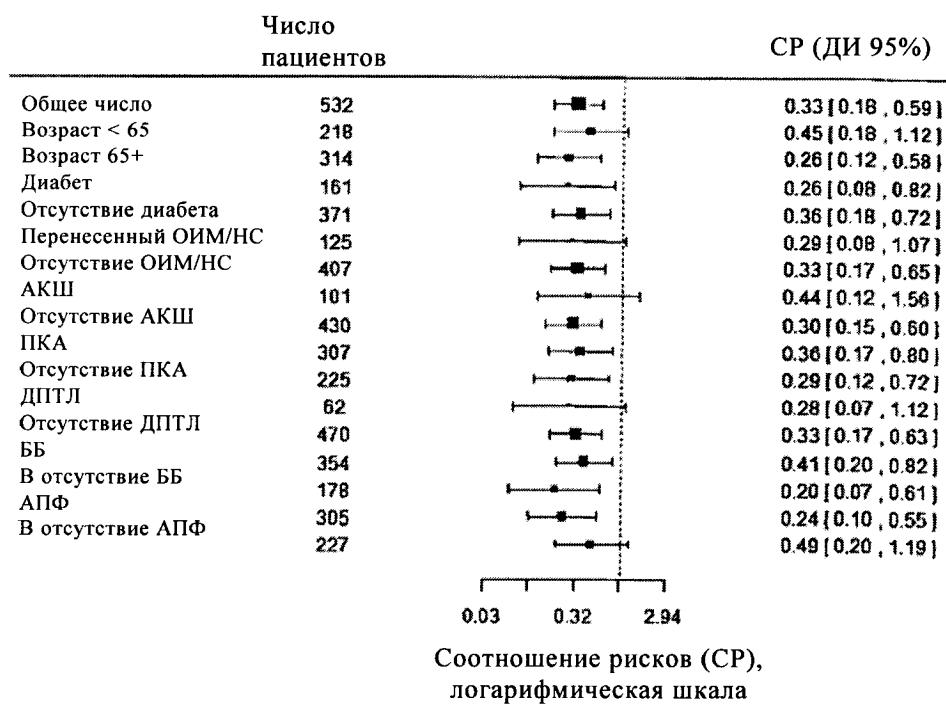
11. Способ сокращения частоты или лечения сердечно-сосудистого явления у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту композиции по п. 1.
12. Способ по п. 11, где субъект имеет или ему был поставлен диагноз коронарной болезни сердца.
13. Способ по п. 11, где композиция содержит от 0,5 до 0,7 мг колхицина.
14. Способ по п. 11, где композиция содержит 0,5 мг колхицина.
15. Способ по п. 11, где сердечно-сосудистое явление представляет собой инфаркт миокарда.
16. Способ по п. 11, где субъект имел перенесенный инфаркт миокарда или ему ранее был поставлен диагноз инфаркта миокарда.
17. Способ по п. 11, где сердечно-сосудистое явление представляет собой острый коронарный синдром, остановку сердца или инсульт.
18. Способ по п. 17, где острый коронарный синдром включает ишемическую боль в груди, острый инфаркт миокарда и/или нестабильную стенокардию.
19. Способ по п. 17, где инсульт включает не-кардиоэмболический ишемический инсульт.

ФИГ. 1

ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4