

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/4184* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.13

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

(31) 10-2020-0044864

(32) 2020.04.13

(33) KR

(86) PCT/IB2021/053034

(87) WO 2021/209892 2021.10.21

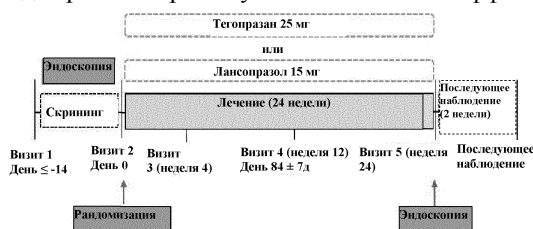
(71) Заявитель:
ЭйчКей ИННО.Эн КОРПОРЕЙШН
(KR)

(72) Изобретатель:

**Ким Сокуи, Чо Ён Хён, Пак Ын Чжи,
Ким Бон Тэ, Ким Хихён, Кан Минчжа,
Сон Гын Сог, Син Нарн, Ким Ын
Чжи, Чо Ынби (KR)**

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, содержащей производное бензимидазола. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может эффективно предупреждать пептическую язву и/или ее рецидив, которые могут быть вызваны введением нестероидного противовоспалительного средства, в течение длительного периода времени при отсутствии побочных эффектов.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для ингибирования возникновения и/или рецидива пептической язвы, содержащей соединение-производное бензимидазола.

Предшествующий уровень техники

Пептическая язва является одним из самых распространенных заболеваний в клинической практике; она вызывает стойкую боль и создает препятствия в повседневной жизни пациента, а в отсутствие лечения может вызывать серьезные осложнения, такие как кровотечение и перфорация, или частые рецидивы.

По мере усовершенствования жизненных стандартов и повышения интереса к здоровью стала широко применяться эндоскопия желудочно-кишечного тракта, а по мере разработки диагностического оборудования и диагностической технологии получено множество достижений в выявлении, диагностике и лечении заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Тем не менее, по мере увеличения объема применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в связи с повышенным распространением скелетно-мышечных и сердечно-сосудистых расстройств из-за старения населения, распространенность пептической язвы и ее осложнений, таких как кровотечение, все же не уменьшилась. В частности, даже после лечения пептической язвы часто возникают ее рецидивы в связи с увеличением объема применения нестероидных противовоспалительных средств. Тем не менее, даже при применении ингибитора секреции желудочного сока для лечения предшествующей пептической язвы рецидивирующая пептическая язва недостаточно хорошо поддается лечению, и рецидивы снова повторяются, а осложнения, такие как кровотечение, могут возникать чаще.

Таким образом, важно безопасно и эффективно предупреждать пептическую язву и/или ее рецидив при отсутствии побочных эффектов даже при приеме нестероидных противовоспалительных средств после лечения пептической язвы.

Документы предшествующего уровня техники

[Патентные документы]

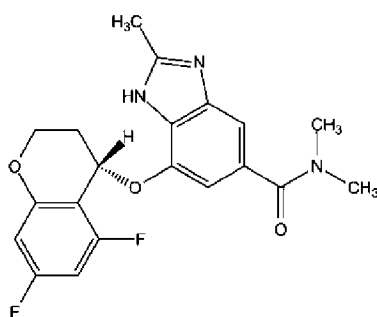
Патент Кореи № 10-1088247

Описание изобретения

Техническая задача

Цель настоящего изобретения состоит в разработке фармацевтической композиции для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, где фармацевтическая композиция содержит тегопразан, который представляет собой соединение, представленное следующей формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль

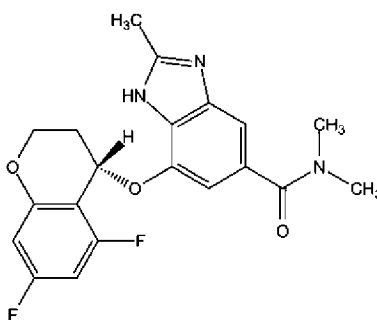
[Формула 1]



Техническое решение

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, содержащая в качестве действующего вещества тегопразан, который представляет собой соединение, представленное следующей формулой I, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь, где фармацевтическая композиция может предупреждать возникновение и/или рецидив пептической язвы, вызванной введением нестероидного противовоспалительного средства

[Формула 1]



Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может эффективно ингибировать пептическую язву и/или ее рецидив. В частности, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может безопасно и эффективно предупреждать пептическую язву и/или ее рецидив, вызванную введением нестероидного противовоспалительного средства, у субъекта, который принимает нестероидное противовоспалительное средство в течение длительного периода времени, при отсутствии побочных эффектов.

Нестероидные противовоспалительные средства применяют в течение длительного периода времени во многих случаях и, в частности, продолжительность и периодичность введения нестероидных противовоспалительных средств продолжают расти вследствие старения населения. Тем не менее, нестероидные противовоспалительные средства могут вызывать пептическую язву, и, особенно в случае субъектов, которые уже перенесли пептическую язву, но получили лечение от нее, на фоне введения нестероидных противовоспалительных средств рецидивы пептической язвы наступают с большей вероятностью и с более тяжелыми симптомами, чем перенесенные ранее.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, содержащая в качестве действующего вещества тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь, характеризуется высокой безопасностью, ее можно вводить в течение длительного периода времени при отсутствии побочных эффектов и можно значительно эффективно предупреждать пептическую язву, возникающую и/или дающую рецидивы в связи с применением нестероидных противовоспалительных средств, в течение длительного периода времени.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может значительно эффективно предупреждать пептическую язву, возникающую и/или дающую рецидивы в связи с применением нестероидных противовоспалительных средств, при отсутствии влияния на генетический полиморфизм CYP2C19 и побочных эффектов.

В настоящем изобретении тегопразан, представляющий собой соединение, представленное формулой 1, также называется (S)-4-(5,7-дифторхроман-4-илокси)-N,N,2-триметил-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид.

Ссылка на тегопразан в настоящем описании может относиться к тегопразану, его оптическому изомеру, их фармацевтически приемлемой соли, их гидрату или

сольвату или их смеси. Таким образом, в настоящем описании фармацевтическая композиция, содержащая тегопразан, может относиться к композиции, содержащей тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь.

В настоящем изобретении пептическая язва представляет собой дефект слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Как правило, пептическая язва относится к заболеванию, при котором дефект слизистой оболочки с некрозом по гистологическим данным проходит через мышечный слой слизистой оболочки до подслизистой оболочки или собственно мышечной оболочки. Пептическая язва может включать язвы, возникающие в желудке и/или двенадцатиперстной кишке. В настоящем изобретении термин «пептическая язва» может использоваться взаимозаменяемо с термином «язва желудка» и/или «язва двенадцатиперстной кишки», термином «язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки» и термином «язва желудка/двенадцатиперстной кишки».

В настоящем изобретении термин «субъект» может относиться к млекопитающим, включая человека, и конкретно может относиться к человеку. В настоящем изобретении субъект может представлять собой лицо, подверженное риску развития пептической язвы (язвы желудка и/или язвы двенадцатиперстной кишки), связанной с нестероидным противовоспалительным средством (НПВС). Например, субъект может представлять собой лицо, нуждающееся в постоянном приеме нестероидного противовоспалительного средства.

В примерах настоящего изобретения субъект может представлять собой лицо, перенесшее пептическую язву по меньшей мере один раз до введения фармацевтической композиции, но получившее лечение. Конкретно субъект может представлять собой лицо, перенесшее пептическую язву по меньшей мере один раз до применения фармацевтической композиции, но получившее лечение, и подверженное высокому риску развития пептической язвы, связанной с нестероидным противовоспалительным средством. В настоящем изобретении появление или лечение пептической язвы может быть определено с помощью эндоскопии.

В примерах настоящего изобретения возникновение пептической язвы определяют при подтверждении наличия язвы и/или кровоточащего очага поражения в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта (например, в желудке или двенадцатиперстной кишке). Например, возникновение пептической язвы можно

определить, если с помощью эндоскопии диагностирована активная стадия (A1 и/или A2) или стадия заживления (H1 и/или H2) в соответствии с классификацией Sakita-Miwa.

В примерах настоящего изобретения можно определить, что пептическая язва не развивается, если наличие язвы и/или кровоточащего очага поражения в желудочно-кишечном тракте (например, в желудке или двенадцатиперстной кишке) не подтверждается с помощью эндоскопии. Например, можно определить, что пептическая язва не развивается, если стадия рубцевания (S1 и/или S2) в соответствии с методом классификации Sakita-Miwa или наличие язвы и/или кровоточащего очага поражения не подтверждается с помощью эндоскопии.

В настоящем изобретении термин «рубец язвы» может относиться к обесцвеченному рубцу, в котором поврежденные язвой ткани, такие как слизистые оболочки и мышечные слои, восстанавливаются, и только регенерировавший эпителий сохраняет красный цвет, в результате чего виден рубец красного цвета или небольшое обесцвеченное пятно в его центре.

В примерах настоящего изобретения возникновение пептической язвы можно определить при наличии изжоги, рефлюкса желудочного сока и/или боли или дискомфорта в эпигастральной области.

В примерах настоящего изобретения можно определить, что пептическая язва не возникла или была вылечена, если симптомы изжоги, рефлюкса желудочного сока и боли или дискомфорта в эпигастральной области не проявляются.

В настоящем изобретении выражение «предупреждение пептической язвы и/или ее рецидива» может включать предупреждение пептической язвы и/или ее рецидива, либо ингибирование, либо задержку возникновения пептической язвы и/или ее рецидива. Например, выражение «предупреждение пептической язвы» может включать предупреждение, ингибирование или задержку появления пептической язвы у субъекта, а выражение «предупреждение рецидива пептической язвы» может включать предупреждение, ингибирование или задержку начала развития пептической язвы у субъекта, который перенес пептическую язву, но получил лечение. Субъект может представлять собой лицо, подверженное риску развития пептической язвы, связанной с нестероидным противовоспалительным средством. Конкретно субъект может представлять собой лицо, нуждающееся в постоянном приеме нестероидного противовоспалительного средства.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, где фармацевтическая композиция содержит тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь, где пептическая язва и/или ее рецидив могут быть вызваны применением нестероидного противовоспалительного средства.

В настоящем изобретении фармацевтическую композицию применяют для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива путем введения субъекту фармацевтической композиции, содержащей тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве от 25 мг до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания), где пептическая язва и/или ее рецидив могут быть вызваны применением нестероидного противовоспалительного средства. Конкретно фармацевтическая композиция может содержать тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве от 25 мг до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания). В настоящем изобретении «количество от 25 мг до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания)» можно использовать взаимозаменяемо с «количеством от 25 мг до 50 мг на основе тегопразана (в форме свободного основания)».

В примерах настоящего изобретения субъект может представлять собой лицо, перенесшее пептическую язву по меньшей мере один раз до применения фармацевтической композиции. В частности, субъект может представлять собой лицо, у которого с помощью эндоскопии диагностирована язва в желудочно-кишечном тракте, например, в желудке и/или двенадцатиперстной кишке, по меньшей мере один раз, два раза или два или более раз до введения фармацевтической композиции. Более конкретно, субъект может представлять собой лицо, у которого с помощью эндоскопии диагностирована язва желудочно-кишечного тракта, такая как язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, по меньшей мере один раз, по меньшей мере два раза или по меньшей мере три раза в течение 5 лет до введения фармацевтической композиции. Например, субъект может представлять собой лицо, у которого с помощью эндоскопии диагностирована активная стадия (A1 и/или A2) или стадия заживления (H1 и/или H2) язвы в соответствии с классификацией Sakita-Miwa в течение 5 лет до применения фармацевтической композиции, или которое испытывало изжогу, рефлюкс

желудочного сока и/или боль или дискомфорт в эпигастральной области в связи с язвой в течение 5 лет до введения фармацевтической композиции.

В примерах настоящего изобретения степень, число появлений, продолжительность и/или причина пептической язвы, которую перенес субъект до введения фармацевтической композиции, могут быть разными. Например, пептическая язва, перенесенная субъектом до введения фармацевтической композиции, может быть вызвана введением нестероидного противовоспалительного средства или не связана с ним.

В примерах настоящего изобретения субъект может представлять собой человека, получившего лечение от пептической язвы после появления пептической язвы и до введения фармацевтической композиции. В частности, у субъекта когда-либо развилась пептическая язва, но до введения фармацевтической композиции у субъекта было определено с помощью эндоскопии, что он находится в таком состоянии, в котором язва и кровоточащий очаг поражения в пищеварительном тракте, например, в желудке или двенадцатиперстной кишке, отсутствуют, либо присутствует только рубец язвы. Более конкретно субъект может находиться в таком состоянии, в котором язва и кровоточащий очаг поражения в желудке или двенадцатиперстной кишке отсутствуют, либо присутствует только рубец язвы, как определено с помощью эндоскопии до введения фармацевтической композиции, в частности в течение 4 недель, например, 2 недель до введения фармацевтической композиции после диагностики пептической язвы, либо субъект может представлять собой человека, у которого не проявляются симптомы, такие как изжога, рефлюкс желудочного сока и боль или дискомфорт в эпигастральной области, до введения фармацевтической композиции. Например, в результате подтверждения с помощью эндоскопии до введения фармацевтической композиции субъект может находиться в таком состоянии, когда язва и кровоточащий очаг поражения отсутствуют или находятся на стадии рубцевания (S1 и/или S2) в соответствии с классификацией Sakita-Miwa, или представлять собой человека, у которого не проявляются симптомы, такие как изжога, рефлюкс желудочного сока и боль или дискомфорт в эпигастральной области.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может эффективно предупреждать рецидив пептической язвы независимо от степени, продолжительности, числа появлений или причины пептической язвы, которую перенес субъект до введения фармацевтической композиции. Например, фармацевтическая композиция по

настоящему изобретению может эффективно предупреждать, задерживать или ингибировать рецидив пептической язвы независимо от степени тяжести, продолжительности, числа появлений или причины пептической язвы, которую перенес субъект до введения фармацевтической композиции.

В примерах настоящего изобретения субъект может представлять собой человека, имеющего основное заболевание. Например, субъект может представлять собой человека, имеющего скелетно-мышечное расстройство в качестве основного заболевания.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция может быть предназначена для одновременного введения с нестероидным противовоспалительным средством. В частности, фармацевтическую композицию можно вводить одновременно с нестероидным противовоспалительным средством. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить одновременно с нестероидным противовоспалительным средством, чтобы эффективно и безопасно предупреждать в течение длительного периода времени возникновение и/или рецидив пептической язвы в связи с введением нестероидного противовоспалительного средства. Кроме того, не только в случае отсутствия у субъекта основного заболевания, но также и в случае, когда субъект имеет основное заболевание, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может эффективно и безопасно предупреждать пептическую язву или ее рецидив в течение длительного периода времени без побочных эффектов.

Кроме того, даже при одновременном введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению с нестероидным противовоспалительным средством фармакокинетические характеристики каждого из композиции и нестероидного противовоспалительного средства могут не подвергаться влиянию. Например, даже при одновременном введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению с нестероидным противовоспалительным средством она может проявлять достаточный фармакологический эффект без ухудшения эффективности каждого из действующих веществ, тегопразана фармацевтической композиции и нестероидного противовоспалительного средства.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция и нестероидное противовоспалительное средство могут быть по отдельности независимо включены в отдельные единичные лекарственные формы и введены одновременно. Альтернативно, в примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция

может быть также включена в одну единичную лекарственную форму, содержащую нестероидное противовоспалительное средство. Конкретно фармацевтическая композиция и нестероидное противовоспалительное средство могут быть включены в комбинированную (комплексную) лекарственную форму и введены одновременно.

В примерах настоящего изобретения единичная лекарственная форма может представлять собой таблетку или капсулу. Например, если единичная лекарственная форма представляет собой таблетку, эту таблетку можно готовить путем таблетирования смеси или гранул, содержащих фармацевтическую композицию, нестероидное противовоспалительное средство или их смесь. Например, если единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может представлять собой капсулу, заполненную гранулами, пеллетами или таблетками, содержащими фармацевтическую композицию, нестероидное противовоспалительное средство или их смесь, и в данном случае таблетка может представлять собой минитаблетку.

В настоящем изобретении термин «единичная дозированная лекарственная форма» может использоваться взаимозаменяемо с термином «единичная лекарственная форма».

В примерах настоящего изобретения субъект может представлять собой человека, который принимает нестероидное противовоспалительное средство в течение 4 или более недель, либо 8 или более недель, конкретно 10 или более недель, более конкретно 12 или более недель, даже более конкретно 24 или более недель.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическую композицию и нестероидное противовоспалительное средство можно вводить субъекту одновременно, либо последовательно, либо отдельно с промежутком времени менее 1 суток. Конкретно фармацевтическую композицию можно вводить одновременно с нестероидным противовоспалительным средством, либо можно вводить постоянно до или после введения нестероидного противовоспалительного средства.

В примерах настоящего изобретения в том случае, когда фармацевтическая композиция предназначена для одновременного введения с нестероидным противовоспалительным средством, фармацевтическая композиция и нестероидное противовоспалительное средство могут быть включены в отдельные единичные лекарственные формы и введены одновременно, либо фармацевтическая композиция и нестероидное противовоспалительное средство могут быть включены в одну единичную лекарственную форму и введены одновременно.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическую композицию и нестероидное противовоспалительное средство можно вводить одновременно в течение 4 или более недель, либо 8 или более недель, конкретно 10 или более недель, более конкретно 12 или более недель. Например, фармацевтическую композицию можно вводить одновременно с нестероидным противовоспалительным средством в течение 12–24 недель.

При одновременном введении композиции по настоящему изобретению с нестероидным противовоспалительным средством она может эффективно предупреждать пептическую язву и/или ее рецидив, вызванные нестероидным противовоспалительным средством.

В примерах настоящего изобретения субъект может представлять собой человека, который принимает нестероидное противовоспалительное средство до введения фармацевтической композиции. Конкретно субъект может представлять собой человека, который принимает нестероидное противовоспалительное средство с 4 недель до введения фармацевтической композиции. Например, нестероидное противовоспалительное средство можно вводить субъекту с 4 недель до введения фармацевтической композиции, а затем фармацевтическую композицию и нестероидное противовоспалительное средство можно вводить одновременно в течение 4–24 недель.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство можно вводить субъекту перорально.

В примерах настоящего изобретения основание для введения нестероидного противовоспалительного средства субъекту специально не ограничено, и независимо от основания для введения нестероидного противовоспалительного средства композиция по настоящему изобретению эффективно предупреждает пептическую язву, вызванную нестероидным противовоспалительным средством. Например, субъект может представлять собой человека, которому вводят нестероидное противовоспалительное средство для контроля боли, в частности человека, которому вводят нестероидное противовоспалительное средство для контроля боли, связанной с хроническим скелетно-мышечным заболеванием, более конкретно человека, которому вводят нестероидное противовоспалительное средство для контроля боли, связанной с артритом, таким как остеоартрит или ревматоидный артрит.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство может представлять собой неселективное нестероидное противовоспалительное средство (неселективный НПВС), селективный или неселективный ингибитор ЦОГ-2 (ингибитор ЦОГ-2), аспирин или их смесь. Конкретно нестероидное противовоспалительное средство может быть выбрано из салицилатов, производных пропионовой кислоты, производных уксусной кислоты, производных эноловой кислоты (оксикамы), производных антраниловой кислоты (фенаматы), селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибы), сульфонанилидов, клониксина или их смесей. Более конкретно нестероидное противовоспалительное средство может включать одно или более, выбранное из группы, состоящей из производных пропионовой кислоты, производных уксусной кислоты и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибы). Более конкретно нестероидное противовоспалительное средство может быть выбрано из ацеклофенака, ацеметацина, алминопрофена, амфенака, апазона, аспирина, бромфенака, буфексамака, целекоксиба, холина салицилата, цинноксикама, клониксина, дексибупрофена, декскетопрофена, диклофенака, дифлунизала, эморфазона, фенопрофена, флуфенаминовой кислоты, флурбипрофена, ибупрофена, имидазола салицилата, индометацина, лорноксикама, локсопрофена, меклофемата, мелоксикама, мефенаминовой кислоты, морнифлумата, набуметона, напроксена, нефопама, нимесулида, оксапрозина, фенилбутазона, пироксикама, пранопрофена, проглуметацина, рофекоксиба, салсалата, салицилата, сулиндака, талнифлумата, теноксикама, тиапрофеновой кислоты, толфенаминовой кислоты, толметина, вальдекоксиба, залтопрофена, салициловой кислоты, мелоксикама, изоксикама, дроксикама, флуфенаминовой кислоты, толфенаминовой кислоты, лумиракоксиба, фирококсиба, парекоксиба, их фармацевтически приемлемых солей или их смесей. В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство может включать без ограничений по меньшей мере одно, выбранное из группы, состоящей из напроксена, ацеклофенака и целекоксиба.

В примерах настоящего изобретения выражение «предупреждение пептической язвы и/или ее рецидива» означает, что состояние, при котором язва или кровоточащий очаг поражения отсутствуют, поддерживается в течение определенного периода времени или постоянно в течение постоянного введения или после завершения введения нестероидного противовоспалительного средства. Конкретно выражение «предупреждение пептической язвы и/или ее рецидива» означает, что состояние, при

котором наличие язвы или кровоточащего очага поражения в пищеварительном тракте не подтверждено эндоскопией, или на эндоскопии наблюдается только рубец язвы, поддерживается в течение определенного периода времени или постоянно в течение постоянного введения или после завершения введения нестероидного противовоспалительного средства. Например, выражение «предупреждение пептической язвы и/или ее рецидива» означает, что либо состояние, при котором наличие язвы или кровоточащего очага поражения в пищеварительном тракте, не подтверждено эндоскопией, либо состояние классифицируется как стадия рубцевания (S1 и/или S2) по классификации Sakita-Miwa, поддерживается в течение определенного периода времени или постоянно в течение постоянного применения или после завершения применения нестероидного противовоспалительного средства.

В примерах настоящего изобретения выражение «предупреждение пептической язвы и/или ее рецидива» означает, что состояние, при котором симптомы, вызванные пептической язвой, не появляются, поддерживается в течение определенного периода времени или постоянно в течение постоянного введения или после завершения введения нестероидного противовоспалительного средства. Например, выражение «предупреждение пептической язвы и/или ее рецидива» означает, что состояние, при котором изжога, рефлюкс кислоты желудочного сока или боль или дискомфорт в эпигастральной области в результате пептической язвы не появляются, поддерживается в течение определенного периода времени или постоянно в течение постоянного введения или после завершения введения нестероидного противовоспалительного средства.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для предупреждения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки и/или ее рецидива, содержащая в качестве действующего вещества тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь, где язва желудка или двенадцатиперстной кишки и/или ее рецидив могут быть вызваны введением нестероидного противовоспалительного средства.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция может содержать тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве от 25 мг до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания). Конкретно фармацевтическая композиция

может содержать тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль в количестве 25 мг или 50 мг в пересчете на тегопразан.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическую композицию можно вводить один раз в сутки. Конкретно тегопразан можно вводить один раз в сутки в течение от 4 недель до 24 недель, в частности, один раз в сутки в течение от 4 недель до 12 недель. Конкретно фармацевтическую композицию, содержащую тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль в количестве от 25 мг до 50 мг в пересчете на тегопразан, можно вводить один раз в сутки в течение от 4 недель до 24 недель, более конкретно один раз в сутки в течение от 4 недель до 12 недель.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическую композицию можно включать в единичную лекарственную форму, и в том случае, когда ее включают в единичную лекарственную форму, такую как таблетка или капсула, эту единичную лекарственную форму можно вводить один раз в сутки независимо от рациона. Конкретно фармацевтическую композицию, содержащую тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве от 25 мг до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания) можно включать в единичную лекарственную форму.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция может быть также включена в единичную лекарственную форму, отдельную от нестероидного противовоспалительного средства. В примерах настоящего изобретения фармацевтическую композицию и нестероидное противовоспалительное средство можно вводить субъекту одновременно, либо последовательно, либо отдельно с промежутком времени менее 1 суток. Конкретно фармацевтическую композицию можно вводить одновременно с нестероидным противовоспалительным средством, либо можно вводить постоянно до или после введения нестероидного противовоспалительного средства.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция может быть включена в одну единичную лекарственную форму, содержащую нестероидное противовоспалительное средство, и ее вводят субъекту одновременно.

В том случае, когда фармацевтическая композиция включена в единичную лекарственную форму, такую как таблетка или капсула, эту единичную лекарственную форму можно вводить один раз в сутки и можно вводить независимо от рациона. Более конкретно фармацевтическую композицию, содержащую тегопразан, его оптический

изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве 25 мг или 50 мг в пересчете на тегопразан (форма свободного основания), можно включать в единичную лекарственную форму, и в том случае, когда фармацевтическая композиция включена в единичную лекарственную форму, такую как таблетка или капсула, эту единичную лекарственную форму можно вводить один раз в сутки и можно вводить независимо от рациона.

В примерах настоящего изобретения термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, образованной с любой неорганической или органической кислотой или любым основанием, которая не вызывает серьезного раздражения у субъекта и не нарушает биологическую активность и физические свойства соединения. В качестве соли можно использовать соль, обычно используемую в данной области техники, такую как соль присоединения кислоты, образованную фармацевтически приемлемой свободной кислотой, или соль присоединения основания, образованную свободным основанием. Конкретно фармацевтически приемлемая соль может представлять собой соль присоединения кислоты, выбранную из группы, состоящую из соли ацетат, соли адипат, соли аспартат, соли бензоат, соли безилат, соли бикарбонат/карбонат, соли бисульфат/сульфат, соли борат, соли камсилат, соли цитрат, соли цикламат, соли эдисилат, соли эсилат, соли формиат, соли фумарат, соли глюцептат, соли глюконат, соли глюкуронат, соли гексафторфосфат, соли гибензат, соли гидрохлорид/хлорид, соли гидробромид/бромид, соли гидройодид/йодид, соли изетионат, соли лактат, соли малат, соли малеат, соли малонат, соли мезилат, соли метилсульфонат, соли нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, соли пальмитат, соли памоат, соли фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, соли пироглутамат, соли сахарат, соли стеарат, соли сукцинат, соли таннат, соли тартрат, соли тозилат, соли трифторацетат и соли ксинафоат.

Альтернативно конкретные примеры фармацевтически приемлемой соли включают соли щелочных металлов, такие как соль лития, соль натрия и соль калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция и соль магния; соль аммония; и соли органических оснований, такие как соль триэтиламина, соль диизопропиламина или соль циклогексиламина. Фармацевтически приемлемая соль может конкретно представлять собой соль щелочного металла, более конкретно соль натрия.

Тем не менее фармацевтически приемлемая соль не ограничена перечисленными выше, и можно без ограничений использовать любую общепринятую соль без ограничений, если она представляет собой соль, которая может проявлять фармакологическую активность тегопразана. Конкретно фармацевтически приемлемая соль может представлять собой соль тегопразана пидолат или соль тегопразана малат.

Фармацевтическая композиция для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, содержащая тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в соответствии с настоящим изобретением может дополнительно содержать фармацевтически приемлемые добавки или обычно используемые подходящие носители, эксципиенты, разрыхлители, связывающие вещества, смазывающие вещества или разбавители.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые добавки» может включать носители, эксципиенты, разрыхлители, связывающие вещества, смазывающие вещества или разбавители, которые не раздражают организм и не нарушают биологическую активность и свойства соединения, подлежащего введению. Виды добавок, которые можно использовать в настоящем изобретении, конкретно не ограничены, и можно использовать любые фармацевтически приемлемые добавки, обычно используемые в данной области техники. Не имеющие ограничительного характера примеры добавок включают маннитол, целлюлозу микрокристаллическую, натрия кроскармеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат или их смеси. В дополнение к этому можно добавлять и использовать другие общепринятые добавки, такие как антиоксиданты, буферные растворы и/или бактериостатические агенты.

Фармацевтическая композиция для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, содержащая тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением можно включать в лекарственную форму для перорального введения. Конкретно фармацевтическая композиция может быть включена в лекарственную форму в виде таблетки или капсулы. Таблетка или капсула может быть такой же, как описано выше, если не имеется противоречий.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для одновременного введения для предупреждения возникновения и/или рецидива пептической язвы, содержащая: нестероидное противовоспалительное средство; и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль,

где фармацевтическая композиция может эффективно и безопасно предупреждать пептическую язву или ее рецидив, вызванные введением нестероидного противовоспалительного средства, в течение длительного периода времени, при отсутствии побочных эффектов.

В примерах настоящего изобретения фармацевтическая композиция для одновременного введения может содержать тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве от 25 мг до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания). Конкретно фармацевтическая композиция для одновременного введения может содержать тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве 25 мг или 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания).

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно включать в отдельные лекарственные формы. В этом случае единичную лекарственную форму нестероидного противовоспалительного средства и единичную лекарственную форму тегопразана или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить субъекту одновременно, либо последовательно, либо отдельно с промежутком времени менее 1 суток. Субъект может представлять собой субъекта, который перенес пептическую язву, но находится в состоянии, в котором он получил лечение пептической язвы до введения фармацевтической композиции для одновременного введения. В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно независимо включать в лекарственные формы таблетки или капсулы. Таблетка или капсула может быть такой же, как описано выше, если не имеется противоречий.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно включать в одну единичную лекарственную форму и вводить субъекту одновременно. Субъект может представлять собой субъекта, который перенес пептическую язву, но находится в состоянии, в котором он получил лечение пептической язвы до введения фармацевтической композиции для одновременного введения. В примерах настоящего изобретения единичная лекарственная форма может представлять собой таблетку или

капсулу. Таблетка или капсула может быть такой же, как описано выше, если не имеется противоречий.

В настоящем изобретении предложена комбинация для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, содержащая: нестероидное противовоспалительное средство; и тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь.

Эта комбинация может эффективно и безопасно предупреждать в течение длительного периода времени пептическую язву и/или ее рецидив, вызванные нестероидным противовоспалительным средством.

В примерах настоящего изобретения комбинация может содержать нестероидное противовоспалительное средство; и тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве от 25 мг до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания). Конкретно комбинация может содержать нестероидное противовоспалительное средство; и тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве 25 мг или 50 мг в пересчете на тегопразан.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту одновременно, либо последовательно, либо независимо с промежутком времени менее 1 суток.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно включать в отдельные единичные лекарственные формы или вводить субъекту в одной единичной лекарственной форме.

Единичная лекарственная форма, субъект и т. п. могут быть по существу такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

В настоящем изобретении предложена комбинация для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, содержащая: нестероидное противовоспалительное средство; и тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь.

В настоящем изобретении предложен способ предупреждения пептической язвы путем введения фармацевтически эффективного количества фармацевтической

композиции по настоящему изобретению, которая содержит тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь, субъекту, который перенес пептическую язву, но получил лечение его пептической язвы.

В описанных выше способах фармацевтическая композиция по настоящему изобретению субъект, пептическая язва и т. п. являются по существу такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

В соответствии со способами по настоящему изобретению возможно безопасно и эффективно предупреждать пептическую язву и/или ее рецидив, вызванный введением нестероидного противовоспалительного средства, в течение длительного периода времени, в отсутствие побочных эффектов, несмотря на нестероидное противовоспалительное средство, который вводят одновременно с фармацевтической композицией.

В настоящем изобретении термин «фармацевтически эффективное количество» относится к количеству, достаточному для лечения заболевания, при разумном соотношении «польза - риск», применимом к любому медикаментозному лечению. Уровень фармацевтически эффективного количества фармацевтической композиции можно определять в зависимости от факторов, включающих тип пациента, тяжесть заболевания, активность лекарственного средства, чувствительность к лекарственному средству, продолжительность введения и лекарственные средства, применяемые в комбинации с композицией, а также другие факторы, хорошо известные в области медицины. Важно вводить композицию в минимальном количестве, которое может проявлять максимальный эффект, не вызывая побочных эффектов, с учетом всех описанных выше факторов, и которое может легко определить специалист в данной области техники.

В способах предупреждения в соответствии с настоящим изобретением возможно эффективно и безопасно предупреждать в течение длительного периода времени возникновение или рецидив пептической язвы в связи с введением нестероидного противовоспалительного средства путем введения субъекту тегопразана, его оптического изомера, их фармацевтически приемлемой соли, их гидрата или сольвата или их смеси один раз в сутки в количестве от 25 до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания). Конкретно, возможно эффективно и безопасно предупреждать в течение длительного периода времени возникновение или

рецидив пептической язвы в связи с введением нестероидного противовоспалительного средства путем введения субъекту тегопразана, его оптического изомера, их фармацевтически приемлемой соли, их гидрата или сольвата или их смеси один раз в сутки в количестве 25 или 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания).

В настоящем изобретении предложен способ предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива путем одновременного введения тегопразана или его фармацевтически приемлемой соли с нестероидным противовоспалительным средством.

В способе по настоящему изобретению тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь можно вводить одновременно с нестероидным противовоспалительным средством субъекту, который перенес пептическую язву, но получил лечение от этой пептической язвы до введения тегопразана или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки в количестве от 25 мг до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания), конкретно 25 мг или 50 мг в пересчете на тегопразан.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту одновременно или последовательно, либо вводить их независимо с разницей по времени в пределах 1 суток.

В воплощениях настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту одновременно, либо последовательно, либо независимо с промежутком времени менее 1 суток.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно включать в отдельные единичные лекарственные формы или вводить субъекту в одной единичной лекарственной форме.

Фармацевтическая композиция, единичная лекарственная форма, субъект, пептическая язва и т. п. могут быть по существу такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

В настоящем изобретении предложено применение фармацевтической композиции по настоящему изобретению для предупреждения пептической язвы, где

фармацевтическая композиция содержит тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь.

В настоящем изобретении предложено применение фармацевтической композиции по настоящему изобретению для предупреждения рецидива пептической язвы путем введения субъекту, который перенес пептическую язву, но получил лечение от нее, фармацевтической композиции, содержащей тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь.

При применении по настоящему изобретению фармацевтическая композиция содержит тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь в количестве от 25 до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания), конкретно 25 мг или 50 мг в пересчете на тегопразан, и ее можно вводить один раз в сутки, таким образом, эффективно и безопасно предотвращая в течение длительного периода времени возникновение или рецидив пептической язвы вследствие введения нестероидного противовоспалительного средства.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту одновременно, либо последовательно, либо независимо с промежутком времени менее 1 суток.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно включать в отдельные единичные лекарственные формы или вводить субъекту в одной единичной лекарственной форме.

Фармацевтическая композиция, единичная лекарственная форма, субъект, пептическая язва и т. п. могут быть по существу такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

В настоящем изобретении предложено применение фармацевтической композиции для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, где фармацевтическая композиция содержит нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь.

При применении по настоящему изобретению фармацевтическая композиция содержит тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль,

их гидрат или сольват или их смесь в количестве от 25 до 50 мг в пересчете на тегопразан (в форме свободного основания), конкретно 25 мг или 50 мг в пересчете на тегопразан, и ее можно вводить один раз в сутки, таким образом, эффективно и безопасно предотвращая в течение длительного периода времени возникновение или рецидив пептической язвы вследствие введения нестероидного противовоспалительного средства.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту одновременно, либо последовательно, либо независимо с промежутком времени менее 1 суток.

В примерах настоящего изобретения нестероидное противовоспалительное средство и тегопразан или его фармацевтически приемлемую соль можно включать в отдельные единичные лекарственные формы или вводить субъекту в одной единичной лекарственной форме.

Фармацевтическая композиция, единичная лекарственная форма, субъект, пептическая язва и т. п. могут быть по существу такими же, как описано выше, если не имеется противоречий.

Признаки, упоминаемые в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, могут быть в равной степени применимыми к фармацевтической композиции для одновременного применения, комбинации, способа предупреждения и применения, если не имеется противоречий.

Эффекты, обеспечивающие преимущества

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для предупреждения пептической язвы и/или ее рецидива, содержащей тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват или их смесь. Эта фармацевтическая композиция может эффективно и безопасно предупреждать в течение длительного периода времени пептическую язву и/или ее рецидив, вызванные нестероидным противовоспалительным средством.

Описание графических материалов

На ФИГ. 1 схематически показана процедура клинического исследования, проведенного с использованием фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Способ осуществления изобретения

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на примеры. Тем не менее, эти примеры служат для более подробного описания настоящего изобретения, и объем настоящего изобретения не ограничен этими примерами.

Пример получения 1: Получение лекарственной формы (1) - тегопразан 25 мг, таблетки

Была получена дозированная лекарственная форма, содержащая 25 мг (S)-4-[(5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)окси]-N,N,2-триметил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид в качестве действующего вещества. Действующее вещество смешивали с маннитолом, целлюлозой микрокристаллической и натрия кроскармеллозой. Наполнители содержались в количестве от 1 до 99% масс/масс (маннитол: 25 мг и целлюлоза микрокристаллическая: 40 мг) в пересчете на суммарную массу готовой дозированной лекарственной формы, а разрыхлитель содержался в количестве от 1 до 20% масс/масс (натрия кроскармеллоза: 5 мг) в пересчете на суммарную массу готовой дозированной лекарственной формы.

Смесь гранулировали путем добавления буферного раствора, содержащего гидроксипропилцеллюлозу и воду очищенную, и использовали связывающее вещество в количестве от 4 до 40% масс/масс (4 мг гидроксипропилцеллюлозы) в пересчете на массу действующего вещества.

Гранулы высушивали и сортировали по размеру, и к гранулам добавляли целлюлозу микрокристаллическую, натрия кроскармеллозу, кремния диоксид коллоидный и магния стеарат и смешивали вместе.

Разбавитель использовали в количестве от 1 до 10% масс/масс (1 мг диоксида кремния коллоидного) в пересчете на суммарную массу готовой дозированной лекарственной формы, а смазывающее вещество использовали в количестве от 1 до 10% масс/масс (1 мг магния стеарата) в пересчете на общую массу готовой лекарственной формы. Полученную в результате смесь прессовали в таблетки.

Таблетки покрывали пленкообразователем. Пленкообразователь использовали в количестве от 2 до 6% масс/масс (3 мг) в пересчете на суммарную массу готовой дозированной лекарственной формы.

Пример получения 2: Плацебо для тегопразана 25 мг

Плацебо для тегопразана 25 мг готовили так же, как в примере получения 1, за исключением того, что действующее вещество тегопразан не использовали.

Пример получения 3: Получение лекарственной формы лансопризола 15 мг

В качестве лекарственной формы лансопризола использовали лансопризол 15 мг, капсулы (15 мг лансопризола), приобретенный в компании Jeil Pharmaceutical Co., Ltd.

Пример получения 4: Плацебо для лансопризола 15 мг

Плацебо для лансопризола 15 мг получали таким же способом, как при получении препарата Ланстон (Lanston), капсулы, за исключением того, что действующее вещество лансопризол не использовали и добавляли фармацевтически приемлемый эксципиент.

Пример 1

1. Отбор субъектов исследования

Для оценки безопасности тегопризана и его эффекта предупреждения гастродуоденальной язвы у пациентов, нуждающихся в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), было спланировано рандомизированное, двойное слепое, контролируемое по активному препарату клиническое исследование.

Критерии включения

Если не указано иное, в данное клиническое исследование были включены субъекты, удовлетворяющие следующим критериям отбора.

(1) Возраст 20 лет или старше на дату получения письменного информированного согласия;

(2) Возраст 60 лет или старше, либо 20 лет или старше и наличие гастродуоденальной язвы (язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки) в анамнезе на визите скрининга

- наличие гастродуоденальной язвы относится к случаю, где при эндоскопии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, выполненной на момент скрининга, подтвержден ее рубец, или где диагноз был подтвержден результатами эндоскопии в прошлых медицинских записях;

(3) необходимость в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств (неселективных НПВС, селективных ингибиторов ЦОГ-2) в течение 24 недель или более после рандомизации без изменения типа и дозы лекарственного средства в связи со скелетно-мышечными заболеваниями (например, остеоартритом, ревматоидным артритом и т. д.)

- включают участников, принимающих индометацин, напроксен, ацеклофенак, диклофенак, пироксикам, мелоксикам, ибупрофен, локсопрофен, целекоксиб и т. д., и не включают участников, принимающих ацетаминофен и аспирин (тем не менее тех, кто принимает низкие дозы аспирина, не исключают);

(4) способность понять инструкции по применению и следовать им и возможность участия в исследовании на протяжении всего его периода;

(5) добровольное решение и подписание письменного информированного согласия на участие в клиническом исследовании; и

(6) медицинская неспособность к зачатию или согласие на достоверный метод медицинской контрацепции в течение периода клинического исследования.

Критерии не включения

Лиц, соответствующих любому из перечисленных ниже критериев, не включали в данное клиническое исследование.

(1) Наличие гастродуоденальных язв, соответствующих активной фазе (A1, A2) и фазе заживления (H1, H2) в соответствии с классификацией Sakita-Miwa, подтвержденное на эндоскопии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, выполненной во время скрининга;

(2) наличие желудочно-кишечного кровотечения, перфорации, стеноза пищевода, язвенного стеноза, пилорического стеноза, варикозного расширения вен пищевода и желудка, длинный сегмент пищевода Барретта (ДСПБ), превышающий 3 см, диспластические изменения пищевода всех степеней тяжести и злокачественных опухолей, подтвержденное на эндоскопии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, выполненной во время скрининга;

(3) наличие симптомов, таких как одинофагия, боль, дисфагия, кровотечение, потеря массы тела, анемия и кровавый стул (за исключением геморроя), которые являются «предупреждающими симптомами», которые могут указывать на злокачественные заболевания желудочно-кишечного тракта (тем не менее, при проявлении предупреждающих симптомов могут быть включены лица с отрицательным результатом диагностики по данным эндоскопии);

(4) перенесение в прошлом серьезной операции, которая может повлиять на секрецию желудочной кислоты, такой как резекция верхнего желудочно-пищеводного протока, подавление секреции кислоты желудочного сока, резекция слизистой оболочки желудка и т. д. (за исключением простой операции по поводу перфорации,

метакарпофалэктомии, холецистэктомии и резекции доброкачественной опухоли с помощью лапароскопии);

(5) наличие синдрома Золлингера - Эллисона или других расстройств секреции кислоты желудочного сока в настоящее время или в анамнезе;

(6) пациенты с тяжелой неконтролируемой гипертензией (диастолическое артериальное давление (АД) в положении сидя (сиДАД) не менее 110 мм рт. ст. или систолическое АД в положении сидя (сиСАД) не менее 180 мм рт. ст. во время скрининга);

(7) пациенты с наличием тяжелой сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности (II–IV степени по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)), ишемической болезни сердца (нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда), болезни периферических артерий или сердечно-сосудистого заболевания, либо перенесшие операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ), и с обоснованной невозможностью назначения нестероидных противовоспалительных средств;

(8) наличие тяжелых отклонений анализа крови или расстройств системы свертывания крови;

(9) наличие воспалительных заболеваний (воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона или язвенный колит, панкреатит и т. д.);

(10) наличие подтвержденного положительного результата теста на H. pylori, проведенного во время скрининга;

(11) необходимость постоянного приема кортикостероидов, антитромботических агентов и антикоагулянтов в период исследования (тем не менее, допускается прием аспирина в низкой дозе (100 мг или менее в сутки), который применяли в целях предупреждения сердечно-сосудистого заболевания до участия в клиническом исследовании);

(12) пациенты с клинически значимым нарушением функции печени (уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (гамма-ГТ) и общего билирубина, более чем в два раза превышающие верхнюю границу диапазона нормы для каждой лаборатории);

(13) пациенты с клинически значимым нарушением функции почек (уровни креатинина в крови, более чем в два раза превышающие верхнюю границу диапазона нормы для каждой лаборатории);

(14) наличие клинически значимых отклонений на электрокардиограмме (ЭКГ);

(15) наличие злокачественных опухолей в анамнезе за последние 5 лет

- включение в исследование возможно при наличии диагностированной полной ремиссии (полная ремиссия (CR), полная патоморфологическая ремиссия (pCR)) опухоли и по прошествии 5 лет или более без рецидива со дня диагностики и при наличии более 3 лет без рецидива после полного удаления опухоли посредством эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (резекция слизистой оболочки (EMR), иссечение подслизистой оболочки (ESD));

(16) пациенты с наличием реакций гиперчувствительности на лекарственное средство для клинического исследования и компоненты бензимидазолов или нестероидных противовоспалительных средств, планируемых для применения в комбинации во время клинического исследования, в настоящее время или в анамнезе;

(17) пациенты с бронхиальной астмой, ринитом, полипами носа, ангионевротическим отеком, крапивницей или аллергическими реакциями на аспирин или другие нестероидные противовоспалительные средства (включая ингибиторы ЦОГ-2) в анамнезе;

(18) пациенты, принимающие лекарственные средства, содержащие ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (атазанавир или нелфинавир), или рилпивирин;

(19) субъекты, у которых планируется операция, требующая госпитализации, или которым требуется хирургическое лечение в период участия в клиническом исследовании;

(20) участие в другом клиническом исследовании и введение лекарственного средства для другого клинического исследования в течение 4 недель в пересчете на дату введения лекарственного средства для данного клинического исследования

- в данном клиническом исследовании могут участвовать субъекты, которые участвовали или участвуют в неинтервенционных исследованиях (неинтервенционные исследования, такие как наблюдательные исследования, исследования методом опросов и анкетирования и т. д.), которые определены исследователем как не оказывающие влияния на оценку эффективности и безопасности данного клинического исследования

- в данном клиническом исследовании могут участвовать субъекты, выбывшие на скрининге после подписания согласия на участие в других клинических исследованиях, но не получавшие лекарственные средства этих клинических исследований;

(21) беременные или кормящие женщины;

(22) пациенты, злоупотреблявшие алкоголем в анамнезе;

(23) в дополнение к вышеперечисленному, наличие клинически значимых результатов теста, которые исследователь посчитал неприемлемыми для данного теста в результате медицинского обоснования.

2. Дизайн клинического исследования

Клиническое исследование было проведено двойным слепым, рандомизированным методом многоцентрового клинического исследования с контролем по активному препарату, и процедура клинического исследования может быть схематически проиллюстрирована на ФИГ. 1.

Субъектам, выполнившим визит клинического исследования, присваивали скрининговый номер на визите первого дня (визит 1) в порядке подписания согласия, и они проходили скрининговый тест (эндоскопия) и отбор субъектов в исследование на основании данных медицинского анамнеза и гастроскопии. Субъекты, отобранные в клиническое исследование, были назначены путем рандомизации (визит 2) и классифицированы в 2 группы (195 человек в каждой группе).

Каждая группа принимала лекарственное средство в течение 24 недель и проходила эндоскопию.

3. Доза и способ введения

Как показано в таблице 1, две классифицированные группы принимали одну таблетку и одну капсулу.

Таблица 1

Исследуемая группа	Пример получения 1 + пример получения 4
Контрольная группа	Пример получения 2 + пример получения 3

Как показано в таблице 1 выше, исследуемая группа принимала тегопразан 25 мг, таблетки (пример получения 1)/плацебо лансопразола 15 мг (пример получения 4) внутрь, а контрольная группа принимала плацебо тегопразана 25 мг (пример получения 2)/лансопразол 15 мг, капсулы (пример получения 3) внутрь.

Субъекты, назначенные путем рандомизации в каждую группу, принимали нестероидные противовоспалительные средства в соответствии с дозировкой и режимом, назначенным каждому субъекту в период клинического исследования, а также вели дневники участника клинического исследования со дня начала приема препарата. Субъекты, назначенные путем рандомизации в каждую группу, принимали назначенное лекарственное средство исследования один раз в сутки в определенное время, начиная со следующего дня (день 1) после назначения. Дневники участника исследования вели со дня начала приема лекарственного средства клинического исследования.

В день визита для эндоскопии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта нестероидные противовоспалительные средства и лекарственное средство клинического исследования не принимали.

Визиты на неделе 4 (визит 3), неделе 12 (визит 4) и неделе 24 (визит 5) каждый субъект выполнял натошак и не принимал лекарственное средство клинического исследования. На визите 3 и визите 4 после планового обследования назначали новое лекарственное средство клинического исследования и нестероидное противовоспалительное средство, которое было назначено ранее (или вновь назначено).

Визит через 24 недели после приема лекарственного средства, на котором проводили эндоскопию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, выполняли с целью проверки возникновения язвы, а также нежелательных реакций, клинических лабораторных исследований (гематологический анализ, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализы мочи и т. д.), исследования жизненно важных показателей (артериальное давление в положении сидя, частота сердечных сокращений, температура тела), электрокардиограммы, врачебного осмотра и оценки симптомов и т. д. Субъекты вступали в период п/н (последующего наблюдения) за безопасностью после приема лекарственного средства клинического исследования в течение до 24 недель и проходили последующее наблюдение (разговор по телефону или визит) в течение 2 недель после последнего приема лекарственного средства.

4. Оценка эффективности

А. Первичная оценка эффективности

Процент (%) субъектов, у которых развилась язва желудка и/или язва двенадцатиперстной кишки после 24 недель : процент (%) субъектов, у которых развилась язва желудка и/или язва двенадцатиперстной кишки по результатам эндоскопии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта после 24 недель приема лекарственного средства клинического исследования = (количество субъектов, у которых развилась язва желудка и/или язва двенадцатиперстной кишки после 24 недель приема лекарственного средства клинического исследования/количество субъектов, которые прошли эндоскопию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта после 24 недель приема лекарственного средства клинического исследования) x 100

Если по результатам эндоскопии у субъекта была диагностирована язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки, соответствующая активной стадии (A1, A2) и стадии заживления (H1, H2) в соответствии с классификацией Sakita-Miwa, считали, что у субъекта развилась язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

Таблица 2
Классификация Sakita-Miwa

Стадия	Класс	Проявление
Активная стадия	A1	На эндоскопии видна отечно-набухшая окружающая слизистая оболочка, и регенерирующий эпителий отсутствует.
	A2	Окружающая слизистая оболочка уменьшена, края язвы чистые, по краям язвы видно небольшое количество регенерирующего эпителия. Часто виден ореол краевой зоны красного цвета и круговое отслоение белого цвета по краю язвы. Обычно непосредственно выше края язвы следуют сходящиеся складки слизистой оболочки.
Стадия заживления	H1	Белый налет становится тоньше, и регенерирующий эпителий проходит в основание язвы. Градиент между краями язвы и дном язвы становится ровным. Кратер язвы все еще виден, и края язвы острые. Диаметр дефекта слизистой оболочки составляет от половины до двух третей по сравнению с A1.
	H2	Размер дефекта меньше, чем при H1, и регенерирующий эпителий покрывает большую часть дна язвы. Площадь белого налета составляет

Стадия	Класс	Проявление
		примерно от одной четверти до одной трети по сравнению с A1.
Стадия рубцевания	S1, S2	Регенерирующий эпителий полностью покрывает дно язвы. Белый налет исчезает. Первоначально область регенерации имеет выраженный красный цвет. При близком рассмотрении можно увидеть множество капилляров. Эту стадию называют «красным рубцом» (S1). В течение периода от нескольких месяцев до нескольких лет краснота уменьшается до цвета окружающей слизистой оболочки. Эту стадию называют «белым рубцом» (S2).

В. Вторичные переменные оценки эффективности

Процент (%) субъектов без желудочно-кишечных симптомов, связанных с приемом НПВС, через 4, 12 и 24 недели

(1) Процент (%) субъектов без изжоги

(2) Процент (%) субъектов без рефлюкса кислоты желудочного сока

(3) Процент (%) субъектов без боли или дискомфорта в эпигастральной области

5. Дополнительные оцениваемые переменные

Изменения концентрации гемоглобина (Hb) в крови после 4, 12 и 24 недель по сравнению с исходным уровнем

Исходное и среднее значение, стандартное отклонение, медианное, минимальное и максимальное значения концентрации гемоглобина (Hb) в крови проверяли через 4 недели, 12 недель и 24 недель после приема лекарственного средства клинического исследования.

6. Анализ и оценка в подгруппах

А. Частота (%) гастродуоденальной язвы в соответствии с наличием гастродуоденальной язвы в анамнезе

Частоту гастродуоденальной язвы в соответствии с наличием гастродуоденальной язвы в анамнезе проверяли через 24 недели после приема лекарственного средства клинического исследования.

В. Частота (%) гастродуоденальной язвы в зависимости от неселективных НПВС и селективных ингибиторов ЦОГ-2

Частоту гастродуоденальной язвы в зависимости от приема неселективных НПВС и селективных ингибиторов ЦОГ-2 проверяли через 24 недели после приема лекарственного средства клинического исследования.

С. Частота (%) гастродуоденальной язвы в зависимости от одновременного приема аспирина в низкой дозе

Частоту гастродуоденальной язвы в зависимости от одновременного приема аспирина в низкой дозе проверяли через 24 недели после приема лекарственного средства клинического исследования.

7. Оценка безопасности

Нежелательные реакции, клинические лабораторные исследования (гематологический анализ, биохимический анализ крови, коагулограмма и анализ мочи), жизненно важные показатели (артериальное давление в положении сидя, частота сердечных сокращений и температура тела), электрокардиограмма и врачебный осмотр

А. Нежелательные реакции

Проверяли количество субъектов клинического исследования, у которых развились нежелательные реакции, нежелательные лекарственные реакции и серьезные нежелательные лекарственные реакции, и частоту нежелательных реакций, нежелательных лекарственных реакций и серьезных нежелательных лекарственных реакций.

В. Клинические лабораторные исследования

Для получения непрерывных данных по показателям гематологического анализа, биохимического анализа крови, коагулограммы и анализа мочи проверяли среднее значение, стандартное отклонение, максимальные и минимальные значения до приема и на последнем визите в период приема лекарственного средства клинического исследования. Для категориальных данных частоту и процент проверяли по таблице сдвигов.

С. Жизненно важные показатели

Для жизненно важных показателей (систолическое артериальное давление в положении сидя, диастолическое артериальное давление в положении сидя, частота сердечных сокращений и температура тела) проверяли среднее значение, стандартное отклонение, максимальные и минимальные значения до приема и на последнем визите в период приема лекарственного средства клинического исследования.

Д. Электрокардиография

Для ЭКГ результаты электрокардиографии до приема и на последнем визите в период приема лекарственного средства клинического исследования выражали в виде частоты и процента по таблице сдвигов и проверяли.

Е. Врачебный осмотр

Для врачебного осмотра результаты по каждому показателю врачебного осмотра до приема и на последнем визите в период приема лекарственного средства клинического исследования выражали в виде частоты и отношения по таблице сдвигов и проверяли.

Пример 2

Для подтверждения эффекта тегопразана для лечения пептических язв, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), проводили оценку противоязвенной активности в биологической модели острой пептической язвы, индуцированной напроксеном, который представляет собой нестероидное противовоспалительное средство, и противоязвенный эффект тегопразана сравнивали с противоязвенным эффектом эзомепразола.

Конкретно, каждое из тегопразана (от 0,1 до 10 мг/кг) и эзомепразола (от 0,3 до 30 мг/кг) вводили перорально каждой крысе линии SD после 72-часового голодания. Через 30 минут каждой крысе вводили напроксен (30 мг/кг) три раза с интервалом 2 часа. Через четыре часа после последнего введения напроксена собирали желудок от каждой крысы.

В результате можно подтвердить, что тегопразан проявляет превосходную противоязвенную активность в модели индуцированной напроксеном пептической язвы, и эффективность тегопразана (ED_{50} , 0,123 мг/кг) была лучше, чем эзомепразола (ED_{50} , 4,116 мг/кг).

Таким образом, можно подтвердить, что тегопразан может предупреждать пептическую язву, вызванную нестероидными противовоспалительными средствами.

Пример 3

Для оценки фармакокинетических взаимодействий между тегопразаном и нестероидными противовоспалительными средствами проводили оценку фармакокинетических параметров при многократном одновременном введении тегопразана с нестероидными противовоспалительными средствами напроксеном, ацеклофенаком и цефекоксибом в рандомизированных открытых перекрестных исследованиях 3 фазы с многократным введением в 6 группах.

[Когорта 1]

Фармакокинетические взаимодействия тегопразана и напроксена при введении в режиме монотерапии или в комбинации оценивали у здоровых взрослых мужчин.

[Когорта 2]

Фармакокинетические взаимодействия тегопразана и ацеклофенака при введении в режиме монотерапии или в комбинации оценивали у здоровых взрослых мужчин.

[Когорта 3]

Фармакокинетические взаимодействия тегопразана и целекоксиба при введении в режиме монотерапии или в комбинации оценивали у здоровых взрослых мужчин.

Результаты этой оценки показаны ниже в таблицах 3–8.

В таблицах 3–8 ниже Группа лечения А представляет собой группу, принимавшую 50 мг тегопразана в режиме монотерапии один раз в сутки в течение 7 суток; Группа лечения В представляет собой группу, принимавшую 500 мг напроксена в режиме монотерапии два раза в сутки в течение 7 суток; Группа лечения С представляет собой группу, принимавшую 50 мг тегопразана (один раз в сутки) одновременно с 500 мг напроксена (два раза в сутки) в течение 7 суток; Группа лечения D представляет собой группу, принимавшую 100 мг ацеклофенака в режиме монотерапии два раза в сутки в течение 7 суток; Группа лечения Е представляет собой группу, принимавшую 50 мг тегопразана (один раз в сутки) одновременно со 100 мг ацеклофенака (два раза в сутки) в течение 7 суток; Группа лечения F представляет собой группу, принимавшую 200 мг целекоксиба в режиме монотерапии два раза в сутки в течение 7 суток; и Группа лечения G представляет собой группу, принимавшую 50 мг тегопразана (один раз в сутки) одновременно с 200 мг целекоксиба (два раза в сутки) в течение 7 суток.

(1) Тегопразан и напроксен

В таблицах 3 и 4 ниже показаны фармакокинетические параметры, полученные при приеме каждого из тегопразана и напроксена или при одновременном приеме тегопразана и напроксена.

Таблица 3

Тегопразан				
Фармакокинетический параметр (единица измерения)	Среднее геометрическое, рассчитанное методом наименьших квадратов (LS)		Отношение средних геометрических, рассчитанных методом наименьших квадратов (LS) (Группа лечения С/Группа лечения А)	
	Группа лечения С (N=17)	Группа лечения А (N=17)	Точечная оценка	90% доверительный интервал
AUC _τ (ч*нг/мл)	2674,97	2647,22	1,0105	0,9081 – 1,1244
C _{ss} , макс. (нг/мл)	505,59	512,79	0,9859	0,8281 – 1,1739

[Таблица 4]

Напроксен				
Фармакокинетический параметр (единица измерения)	Среднее геометрическое LS		Отношение средних геометрических LS (Группа лечения С/Группа лечения В)	
	Группа лечения С (N=17)	Группа лечения В (N=17)	Точечная оценка	90% доверительный интервал
AUC _τ (ч*нг/мл)	743,48	742,66	1,0011	0,97217 – 1,0314
C _{ss} , макс. (нг/мл)	95,60	92,34	1,0353	0,9867 – 1,0862

Со ссылкой на таблицы 3 и 4, в результате сравнения одновременного приема тегопразана и напроксена с их приемом в режиме монотерапии можно подтвердить, что одновременный прием не влияет на фармакокинетические свойства тегопразана и напроксена.

(2) Тегопразан и ацеклофенак

В таблицах 5 и 6 ниже показаны фармакокинетические параметры, полученные при приеме каждого из тегопразана и ацеклофенака или при одновременном приеме тегопразана и ацеклофенака.

Таблица 5

Тегопразан				
Фармакокинетический параметр (единица измерения)	Среднее геометрическое LS		Отношение средних геометрических LS (Группа лечения Е/Группа лечения А)	
	Группа лечения Е (N=16)	Группа лечения А (N=16)	Точечная оценка	90% доверительный интервал
AUC _т (ч*нг/мл)	2751,73	2679,62	1,0269	0,9296 – 1,1344
C _{ss} , макс. (нг/мл)	529,98	562,13	0,9428	0,8565 – 1,0378

Таблица 6

Ацеклофенак				
Фармакокинетический параметр (единица измерения)	Среднее геометрическое LS		Отношение средних геометрических LS (Группа лечения Е/Группа лечения D)	
	Группа лечения Е (N=16)	Группа лечения D (N=16)	Точечная оценка	90% доверительный интервал
AUC _т (ч*мкг/мл)	21,22	20,06	1,0578	1,0009 – 1,1180
C _{ss} , макс. (мкг/мл)	10,91	8,30	1,3149	1,0834 – 1,5959

Со ссылкой на таблицы 5 и 6, в результате сравнения одновременного приема тегопразана и ацеклофенака с их приемом в режиме монотерапии можно подтвердить, что одновременный прием не влияет на фармакокинетические свойства тегопразана и ацеклофенака.

В дополнение к этому, что касается ацеклофенака, результаты AUC, которые отражают суммарное количество (степень) лекарственного средства, всасывающегося в организме и достигающего системного кровообращения, схожи между одновременным приемом и приемом по отдельности, и поэтому значимое клиническое изменение не предполагается.

Таким образом, в результате сравнения одновременного приема тегопразана и ацеклофенака с их приемом в режиме монотерапии можно подтвердить, что

одновременный прием не влияет на фармакокинетические свойства тегопразана и ацеклофенака.

(3) Тегопразан и целекоксиб

В таблицах 7 и 8 ниже показаны фармакокинетические параметры, полученные при приеме каждого из тегопразана и целекоксиба или при одновременном приеме тегопразана и целекоксиба.

Таблица 7

Тегопразан				
Фармакокинетический параметр (единица измерения)	Среднее геометрическое LS		Отношение средних геометрических LS (Группа лечения G/Группа лечения A)	
	Группа лечения (N=13)	Группа лечения (N=13)	Точечная оценка	90% доверительный интервал
AUC _T (ч*нг/мл)	3023,94	2990,68	1,0111	0,8641 – 1,1832
C _{ss} , макс. (нг/мл)	676,24	663,83	1,0187	0,8699 – 1,1930

Таблица 8

Целекоксиб				
Фармакокинетический параметр (единица измерения)	Среднее геометрическое LS		Отношение средних геометрических LS (Группа лечения G/Группа лечения F)	
	Группа лечения (N=13)	Группа лечения (N=13)	Точечная оценка	90% доверительный интервал
AUC _T (ч*мкг/мл)	8445,68	7801,65	1,0826	0,9618 – 1,2185
C _{ss} , макс. (мкг/мл)	1346,87	1140,31	1,1811	0,9743 – 1,4319

Со ссылкой на таблицы 7 и 8, в результате сравнения одновременного приема тегопразана и целекоксиба с их приемом в режиме монотерапии можно подтвердить, что одновременный прием не влияет на фармакокинетические свойства тегопразана и целекоксиба.

В дополнение к этому, что касается целекоксиба, результаты AUC, которые отражают суммарное количество (степень) лекарственного средства, всасывающегося в организме и достигающего системного кровообращения, схожи между одновременным приемом и приемом по отдельности, и поэтому значимое клиническое изменение не предполагается.

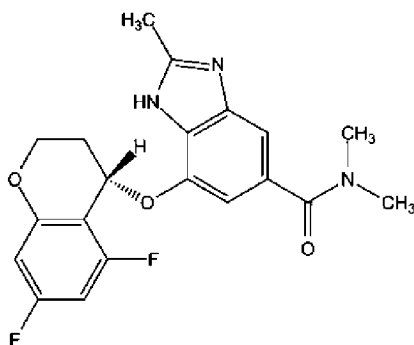
Таким образом, в результате сравнения одновременного приема тегопразана и целекоксиба с их приемом в режиме монотерапии можно подтвердить, что одновременный прием не влияет на фармакокинетические свойства тегопразана и целекоксиба.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для предупреждения пептической язвы, содержащая тегопразан, который представляет собой соединение, представленное следующей формулой I, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват, или их смесь,

где пептическая язва вызвана введением нестероидного противовоспалительного средства (НПВС)

[Формула 1]



2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват, или их смесь в количестве от 25 мг до 50 мг в виде тегопразана.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая тегопразан, его оптический изомер, их фармацевтически приемлемую соль, их гидрат или сольват, или их смесь в количестве 25 мг в пересчете на тегопразан.

4. Фармацевтическая композиция по п. 2, которую вводят субъекту, у которого была пептическая язва до введения фармацевтической композиции.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, где субъект представляет собой человека, получившего лечение пептической язвы до введения фармацевтической композиции.

6. Фармацевтическая композиция по п. 4, где субъект представляет собой человека, принимающего нестероидное противовоспалительное средство.

7. Фармацевтическая композиция по п. 2, предназначенная для предупреждения рецидива пептической язвы.

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая нестероидное противовоспалительное средство.

9. Фармацевтическая композиция по п. 1, которую вводят одновременно с нестероидным противовоспалительным средством.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8 или 9, где нестероидное противовоспалительное средство представляет собой одно или более, выбранное из группы, состоящей из неселективных НПВС и селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2.

11. Фармацевтическая композиция по п. 8 или 9, где нестероидное противовоспалительное средство представляет собой одно или более, выбранное из группы, состоящей из салицилатов, производных пропионовой кислоты, производных уксусной кислоты, производных эноловой кислоты (оксидам), производных антраниловой кислоты (фенаматы), селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибы), сульфонанилидов и клониксина.

12. Фармацевтическая композиция по п. 8 или 9, где нестероидное противовоспалительное средство представляет собой одно или более, выбранное из группы, состоящей из производных пропионовой кислоты, производных уксусной кислоты и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибы).

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где нестероидное противовоспалительное средство представляет собой одно или более, выбранное из группы, состоящей из напроксена, ацеклофенака и целекоксиба.

14. Фармацевтическая композиция по п. 2, которую вводят один раз в сутки.

15. Фармацевтическая композиция по п. 2, приготовленная в единичной лекарственной форме.

16. Фармацевтическая композиция по п. 8 или 9, где фармацевтическая композиция и нестероидное противовоспалительное средство каждый независимо приготовлены в отдельных единичных лекарственных формах или в одной единичной лекарственной форме.

17. Способ предупреждения пептической язвы, вызванной введением нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из п. п. 1–16.

18. Применение фармацевтической композиции по любому из п. п. 1–16 для предупреждения пептической язвы, вызванной введением нестероидного противовоспалительного средства (НПВС).

19. Применение фармацевтической композиции по любому из п. п. 1–16 в изготовлении лекарственного средства для предупреждения пептической язвы, вызванной введением нестероидного противовоспалительного средства (НПВС).

Фиг. 1

