



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76402 (13) C2
(51) МПК
A61K 31/7072 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ БРИВУДИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ ОПЕРІЗУЮЧОГО ГЕРПЕСУ ТА ВИКЛИКАНОЇ ВІРУСОМ HERPES ZOSTER ПОСТГЕРПЕТИЧНОЇ НЕВРАЛГІЇ

1

(21) 2001074658

(22) 04.07.2001

(24) 15.08.2006

(31) MI2001A000009

(32) 03.01.2001

(33) IT

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Казіні Алессандро, IT, Креа Аттіліо, IT, Штубінські Беттіна, DE

(73) БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, DE, МЕНАРІНІ РІЧЕРКЕ С.П.А., IT

(56) WO A 97/13528 17.04.1997

WO A 00/53167 14.09.2000

Bada M, Shigeta S, De Clereq E. Serum and urine concentrations of oral bromovinyldeoxyuridine in humans as monitored by a bioassay system based on varicella-zoster virus focus inhibitions. - J. Med. Virol. 22 (1), 1987. - P. 17-23.

Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Современные лекарственные препараты. - Москва, 2000. - С. 818-819.

(57) 1. Застосування бривудину для лікування інфекцій оперізуючого герпесу та викликаной вірусом Herpes zoster постгерпетичної невралгії оральним введенням в кількості 125 мг один раз на добу.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що бривудин є активним інгредієнтом фармацевтичної композиції, яка містить також фармацевтично прийнятні носії та ексципієнти.

3. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що бривудин є активним інгредієнтом фармацевтичної композиції, вибраної з групи, яка складається з фармацевтичних композицій, що містять:

125 мг бривудину, 74 мг мікрокристалічної целюлози, 37 мг моногідрату лактози, 6,5 мг повідону K-25, 2,5 мг стеарату магнію, очищеної води до загальної маси 245 мг,

2

125 мг бривудину, 74 мг мікрокристалічної целюлози, 37 мг кукурудзяного крохмалю, 6,5 мг повідону K-25, 2,5 мг стеарату магнію, очищеної води до загальної маси 245 мг,

125 мг бривудину, 74 мг мікрокристалічної целюлози, 37 мг лактози, 6,5 мг повідону K-25, 2,5 мг стеарату магнію, очищеної води до загальної маси 245 мг,

125 мг бривудину, 74 мг мікрокристалічної целюлози, 37 мг кукурудзяного крохмалю, 6,5 мг коповідону VA64, 2,5 мг стеарату магнію, очищеної води до загальної маси 245 мг,

125 мг бривудину, 74 мг мікрокристалічної целюлози, 37 мг лактози, 6,5 мг коповідону VA64, 5,0 мг колідону CL, 2,5 мг стеарату магнію, очищеної води до загальної маси 250 мг,

125 мг бривудину, 122,5 мг мікрокристалічної целюлози/аеросилу, 2,5 мг стеарату магнію, очищеної води до загальної маси 250 мг,

125 мг бривудину, 100,5 мг мікрокристалічної целюлози/аеросилу, 22,0 мг колідону CL, 2,5 мг стеарату магнію, очищеної води до загальної маси 250 мг,

125 мг бривудину, 122,5 мг мікрокристалічної целюлози, 2,5 мг стеарату магнію, очищеної води до загальної маси 250 мг (негайне вивільнення),

125 мг бривудину, 74 мг мікрокристалічної целюлози, 32 мг моногідрату лактози, 5,0 мг аеросилу, 6,5 мг коповідону VA64, 2,5 мг стеарату магнію, 1,5 мг макроголу 6000, 4,5 мг діоксиду титану (таблетки негайного вивільнення з покриттям).

4. Спосіб лікування інфекцій оперізуючого герпесу та викликаной вірусом Herpes zoster постгерпетичної невралгії оральним введенням 125 мг бривудину один раз на добу.

Згідно з винаходом запропоновано фармацевтичні композиції, що містять антивірусний бривудин, для застосування один раз на добу при лікуванні гострої інфекції оперізуючого герпесу та їх

використання при попередженні появи постгерпетичної невралгії.

Протягом останніх 10 років значно зросло число клінічно корисних ліків для хіміотерапії вірусних

(13) C2
(11) 76402
(19) UA

захворювань. Після його появи в 1982 році ацикловір широко застосовували перорально при лікуванні гострого оперізуючого герпесу в імунокомпетентних пацієнтів. Однак, головний недолік терапії ацикловіром обумовлено його обмеженою біопридатністю, потребою в частому прийомі великих доз, що часто призводить до поганої відповідності вимогам.

Це вимагає розробки нових антивірусних засобів (пенцикловір) та таких так званих проліків, як валацикловір (проліки ацикловіру) та фамцикловір (проліки пенцикловіру). Для довідки, фамцикловір забезпечує найзручніше лікування гострого оперізуючого герпесу в пацієнтів похилого віку в дозах три таблетки чи капсули на добу в порівнянні з п'ятьма таблетками на добу для ацикловіру та шістьма таблетками на добу для валацикловіру. Фамцикловір полегшує гострі симптоми та прояви оперізуючого герпесу, як і ацикловір, та забезпечує захист проти подовженого асоційованого з оперізуючим герпесом болю чи PHN. Внаслідок меншої частоти та величини доз без зростання ризику несприятливих випадків у порівнянні з ацикловіром таке лікування є переважним та зручнішим, особливо для пацієнтів похилого віку. Рекомендовані добові дози знаходяться в межах 750-1500мг [Degref et al., 1994, Int.Antimicrob. Agents 4, 241-246; Tying et al., 1995, Ann.Intern.Med., 123, 89-96; Dworkin et al., 1995, Antivira Res., 26, 244-248; Dworkin et al., 1996, Pain 67, 241-251; Dworkin et al., 1998, Antivira Research. 33, 73-85].

Бривудин, нуклеозидний аналог, є потужним віростатичним засобом з селективною активністю проти вірусу вітряної віспи (VZV) та вірусу герпесу типу 1 (HSV-1) [De Clercq et al., 1979, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 76, 2947-2951; De Clercq et al., 1980, J. Infect. Dis., 141, 563-574]. При тому, що інгібується синтез вірусної ДНК, клітинні функції залишаються в основному незмінними. Подовжене протягом останніх років удосконалення бривудину спрямоване на лікування VZV в імунокомпетентних пацієнтів.

На базі результатів спрямованих та неспрямованих досліджень бривудин у 1990 році зареєстрували в Німеччині для лікування інфекції VZV та HSV-1 в імунокомпетентних пацієнтів у дозах по 125мг 3 чи 4 рази на добу [De Clercq et al., 1980, Br. Med. J., 281, 1178; Tricot et al., 1986, J. Med. Virology., 18, 11-20; Wutzler et al., 1995, J. Med. Virology., 46, що надійшовши на ринок на території Німеччини в 1992 році].

Нещодавно велике багатонаціональне дослідження імунокомпетентних пацієнтів з оперізуючим герпесом було несподівано статистично виявлено, що дозувальний режим у 125мг бривудину разом на добу є кращим значно в порівнянні зі пероральним лікуванням 800мг ацикловіру 5 разів на добу з огляду на дерматологічні граничні показники (5-Но-в/0078BC). Спостереження після дослідження за пацієнтами віком 50 років чи більше, яких досліджували і які почували PHN після закін-

чення дослідів, показало значно нижчий прояв PHN після лікування бривудином у порівнянні з ацикловіром (5-Но[а+в+с]PHN/0078BC).

Тому бривудин несподівано виявляє можливість лікування пацієнтів з оперізуючим герпесом прийомом одної таблетки масою 125мг на добу замість лікування високими і частими дозами ацикловіру, валацикловіру чи фамцикловіру. Лікування прийомом одної таблетки масою 125 мг на добу є ще дивовижнішим з огляду на попереднє лікування 4-разовим прийомом по 125мг на добу, як встановлено в Німеччині в 1990 році для лікування інфекції VZV та HSV-1 в імунокомпетентних пацієнтів. При цьому одноразовому добовому прийомі досягають наступних дивовижних результатів, як зменшення випадків постгерпетичної невралгії.

Для виявлення ефективності та безпечності бривудину для імунокомпетентних дорослих пацієнтів з оперізуючим герпесом нещодавно виконано три великих кардинальних дослідження (5-Но-а, 5-Но-в та 5-Но-с) згідно зі стандартом GCP. Усі чотири дослідження були перспективними подвійно-сліпими рандомізованими паралельними проектами.

Пацієнтів спостерігали протягом щонайменше 35 днів для оцінки розсмоктування сипу та припинення болю в гострій фазі. Усі пацієнти були імунокомпетентними. Реєстрували тільки пацієнтів віком 18 років і більше.

Первинним параметром для оцінки ефективності був "час від початку лікування до останнього висипання нових везикул" у всіх трьох дослідженнях. Цей параметр відповідає вірусній реплікації в шкірі, а тому відображає віростатичну потужність ліків. Це відомо з літератури і прийнято як найдостовірнішу клінічну ознаку в плані інших шкіряних проявів. Наступними параметрами для оцінки розсмоктування сипу були "час від початку лікування до початку покривання кіркою" та "час від початку лікування до повної втрати корок". Оцінювали також розповсюдження уражень шкіри та наявність інших ускладнень. За літературними даними найчастіше використовуваними вимірами для оцінки користі антивірусної терапії при оперізуючому герпесі є довжина часу наявності сипу на шкірі, а також наявності і інтенсивності болю протягом гострої фази інфекції. Пізніше, однак, збільшеної важливості для оцінки користі антивірусної терапії набула постгерпетична невралгія. Тому для оцінки можливої дії бривудину на зменшення випадків постгерпетичної невралгії способом попередження на залучених до дослідження пацієнтах віком 50 років чи більше були додатково проведені післядослідні подвійно-сліпі спостереження.

В таблиці представлено проведені на імунокомпетентних пацієнтах випробування. Проведені на імунокомпетентних пацієнтах неспрямовані дослідження, що забезпечують попередні свідчення про можливу корисність бривудину, не обговорено.

Код дослідження	Таблиця. Огляд клінічних випробувань	
	Опис	Засоби лікування та добова доза (7-дів лікування, якщо не сказано інше)
5-Но-а	Визначення дози (фаза II)	Бривудин 125 мг × 1 Бривудин 62,5 мг × 1 Бривудин 31,25 мг × 1 Ацикловір 800 мг × 5
5-Но-б	Дослідження підкріплювальної ефективності (фаза III)	Бривудин 125 мг × 1 Ацикловір 800 мг × 5
5-Но-с	Дослідження підкріплювальної ефективності (фаза III)	Бривудин 125 мг × 1 протягом 3 дів Ацикловір 800 мг × 5
5-Но-а+b-PHN	Спостереження PHN після дослідження	Бривудин 125 мг × 1 Ацикловір 800 мг × 5
5-Но-с-PHN	Спостереження PHN після дослідження	Бривудин 125 мг × 1 протягом 3 дів Ацикловір 800 мг × 5

Ці клінічні випробування представлено нижче в хронологічному порядку.

Дослідження 5-Но-а. Оскільки концентрація бривудину в плазмі людини, що отримує 125мг раз на добу, у 10-50 разів перевищує IK_{50} для клінічних штамів вітряної віспи, а крім того, дані фармакокінетики людини свідчать, що концентрації бривудину в плазмі підтримуються вище IK_{50} протягом 24 годин після разового прийому 125мг бривудину, було зроблено розумне припущення, що застосування 125мг бривудину раз на добу достатнє для лікування оперізуючого герпесу.

Проведене на 642 пацієнтах дослідження 5-Но-а (фаза II) дало тому оцінку прийому 125мг бривудину раз на добу протягом 7 дів пацієнтами з гострим оперізуючим герпесом у порівнянні з 800мг × 5 ацикловіру протягом 7 дів з огляду на первинний параметр "час від початку лікування до останнього висипання нових везикул", а також з огляду на усі вторинні параметри, включаючи "час від початку лікування до припинення болю (слабка інтенсивність чи відсутність)" як більш релевантний вторинний параметр. Статистичний аналіз первинного параметру ефективності та больового параметру продемонстрував, що 125мг бривудину раз на добу діють не гірше від ацикловіру. Для параметру "час від початку лікування до повної втрати корок" переваги можна досягти у способі дослідження. Графічне відображення розрахованих за пропорційною моделлю ризиків Кокса співвідношення ризиків для групи 125мг × 1 бривудину у порівнянні з 800мг × 5 ацикловіру представлено на Фіг.1.

Бривудин має лінійне співвідношення доза-дія. Перевагу над плацебо продемонстровано у статистично та клінічно значущому ступені на імунокомпетентних пацієнтах з гострим оперізуючим герпесом. Лікування 125мг бривудину раз на добу протягом 7 дів є щонайменше таким же ефективним, як лікування 800мг × 5 ацикловіру протягом 7 дів з огляду на період існування везикул та гострого болю. Ці результати разом з попередніми фармакокінетичними міркуваннями приводять до вибору з альтернативи для лікування застосування 125мг бривудину раз на добу.

Дослідження 5-Но-б. Дослідження 5-Но-б (фаза III) провели на 1227 пацієнтах для забезпечення надійної статистики для порівняння дії 125мг бривудину раз на добу протягом 7 дів на імунокомпетентних пацієнтів з оперізуючим герпесом у порівнянні з 800мг × 5 ацикловіру протягом 7 дів. Окремо оцінювали також підгрупу пацієнтів віком

50 років і більше.

Графічне відображення розрахованих за пропорційною моделлю ризиків Кокса співвідношення ризиків для групи 125мг × 1 бривудину у порівнянні з 800мг × 5 ацикловіру представлено на Фіг.2.

Дослідження 5-Но-с: Зменшення часу лікування. Для оцінки ефективності лікування 125мг бривудину раз на добу протягом 3 дів пацієнтів з оперізуючим герпесом провели інше велике дослідження, використовуючи той же план дослідження, як дослідження 5-Но-б. Дію 125мг бривудину раз на добу протягом 3 дів (а потім плацебо протягом 4 дів) порівнювали з дією 800 мг 5 разів на добу ацикловіру протягом 7 дів.

Оцінку провели на 1336 пацієнтах. Результати свідчать, що цей дозувальний режим бривудину не має недоліків стосовно лікування ацикловіром в стандартному дозуванні відносно параметру первинної ефективності. Переваги, однак, не встановлено.

Ці дані разом зі зменшенням часу лікування підтримують тому висновок, що бривудин дійсно ефективно лікує при прийомі раз на добу оперізуючий герпес у імунокомпетентних пацієнтів та підтримують обгрунтованість отриманих в попередніх дослідженнях результатів.

Параметр первинної ефективності. Для первинного параметру можна було б встановити перевагу групи бривудину у порівнянні з ацикловіром. Спосіб підтверджуючого тестування мав статистичну значущість 5%. Оцінене співвідношення ризику складало 1,14 (для популяції на протокол), що свідчить про дію, яка на 14% краща для лікованих 125мг × 1 бривудину пацієнтів (кінцеві результати отримано швидше) у порівнянні з лікованими ацикловіром пацієнтами. Відповідна дескриптивна величина для "часу від початку лікування до останнього висипання нових везикул оперізуючого герпесу" була на 25% меншою для бривудину (значення: 13,5 годин) ніж для ацикловіру (значення: 18 годин).

Отже, для параметру первинної ефективності лікування бривудином надійно продемонстровано статистичну значущість переваги над лікуванням ацикловіром.

Параметри вторинної ефективності. Статистичні тести для усіх параметрів вторинної ефективності, включаючи клінічно релевантні больові параметри, показали еквівалентність 125мг × 1 бривудину у порівнянні з 800мг × 5 ацикловіру.

Розповсюдження уражень шкіри та інших ускладнень (бривудин: 0, ацикловір: 6) відбувалося у менше 1% пацієнтів в обох групах.

Аналіз підгрупи пацієнтів віком 50 років та більше дав подібні до отриманих для всієї популяції результати з ефектом лікування на 18% кращим для параметру первинної ефективності лікування пацієнтів бривудином у порівнянні з лікуванням ацикловіром.

Перевагу бривудин над ацикловіром можна продемонструвати підтверджуючою статистикою для первинного параметру ефективності. Відсутність недоліків можна продемонструвати з рівнем значущості 5% для усіх параметрів вторинної ефективності, включаючи больові параметри.

Для підгрупи пацієнтів віком 50 років та більше

стосовно первинного параметру ефективності виявлено навіть більшу перевагу для бривудину у порівнянні з ацикловіром.

Спостереження постгерпетичної невралгії після досліджу. Для дослідження прояву постгерпетичної невралгії (PHN) у пацієнтів віком 50 років та більше провели в подвійно-сліпих умовах за стандартом GCP два ретроспективні спостереження після досліджу:

1) вибрані з дослідів 5-Но-а та 5-Но-б (7 дів лікування бривудином проти 7 дів лікування ацикловіром)

2) вибрані з досліджу 5-Но-с (3 доби лікування бривудином проти 7 дів лікування ацикловіром).

Пацієнтів, які при телефонному опитуванні скаржилися на пов'язаний з оперізуючим герпесом біль після закінчення дослідження, запрошували до центру та досліджували для підтвердження прояву PHN та відповіді на питання стосовно характеру болю. PHN визначали як біль у викликаєних оперізуючим герпесом дерматоммах після закінчення індивідуального дослідження (пацієнти після закінчення досліджень 5-Но-а, 5-Но-б та 5-Но-с, коли усі кірки відпали, або через 35 дів після початку лікування, незважаючи на те, що відбувалося спершу).

Дослідження проводили в сліпих умовах (пацієнт та дослідник обидва не знали про застосоване протягом досліджень 5-Но-а, 5-Но-б та 5-Но-с лікування), воно строго підтверджує вірність результатів цих досліджень.

1. Спостереження PHN після лікування бривудином протягом 7 дів Велике число пацієнтів, 608 чоловіків та жінок віком 50 років і більше з досліджень 5-Но-а та 5-Но-б знов ретроспективно досліджували (через 8-17 місяців після лікування) для оцінки корисності бривудину при попередженні появи постгерпетичної невралгії. В групі пацієнтів, яких раніше лікували 125мг бривудину протягом 7 дів, 32,7% опитуваних страждали від постгерпетичної невралгії після закінчення дослідження, в той час як в групі пацієнтів, яких лікували ацикловіром, пропорція складала 43,5%. Тому відносний ризик появи постгерпетичної невралгії був на 25% нижчим в групі із застосуванням 125мг бривудину у порівнянні з групою із застосуванням ацикловіру. Це було статистично значущим зменшенням і може свідчити про клінічно релевантну корисність бривудину.

2. Спостереження PHN після лікування бривудином протягом 3 дів Це дослідження включало пацієнтів віком 50 років і більше, які проходили курс лікування 125мг бривудину протягом 3 дів або стандартного лікування за дозувальною програмою ацикловіру в дослідженні 5-Но-с. Пацієнтів опитували через 3-8 місяців після лікування.

Результати свідчать, що поява постгерпетичної невралгії у пацієнтів, які проходили курс лікування 125мг бривудину раз на добу протягом 3 дів, є порівнянною з появою постгерпетичної невралгії у пацієнтів, які одержували ацикловір в стандартному дозуванні протягом 7 дів (41,6 та 39,7%, відповідно).

Ці додаткові дані підтримують свідоцтво, що 125мг бривудину при прийомі раз на добу протягом 3 дів не мають недоліків у порівнянні з ацик-

ловіром при лікуванні оперізуючого герпесу.

Наступне можна розглянути необмежуваними прикладами представленого винаходу.

Приклад 1: 1 Таблетки з негайним вивільненням 125мг бривудину.

№ Склад	мг/таблетку
1 Бривудин	125,0
2 Мікрокристалічна целюлоза	74,0
3 Моногідрат лактози	37,0
4 Повідон К-25	6,5
5 Стеарат магнію	2,5
6 Очищена вода	245,0

Приклад 2

№ Склад	мг/таблетку
1 Бривудин	125,0
2 Мікрокристалічна целюлоза	74,0
3 Кукурудзяний крохмаль	37,0
4 Повідон К-25	6,5
5 Стеарат магнію	2,5
6 Очищена вода	245,0

Приклад 3

№ Склад	мг/таблетку
1 Бривудин	125,0
2 Порошок целюлози	74,0
3 Лактоза	37,0
4 Повідон К-25	6,5
5 Стеарат магнію	2,5
6 Очищена вода	245,0

Приклад 4

№ Склад	мг/таблетку
1 Бривудин	125,0
2 Мікрокристалічна целюлоза	74,0
3 Кукурудзяний крохмаль	37,0
4 Коповідон VA 64	6,5
5 Стеарат магнію	2,5
6 Очищена вода	245,0

Приклад 5

№ Склад	мг/таблетку
1 Бривудин	125,0
2 Мікрокристалічна целюлоза	74,0
3 Лактоза	37,0
4 Коповідон VA 64	6,5
5 Колідон CL	5,0
6 Стеарат магнію	2,5
7 Очищена вода	250,0

Приклад 6

№ Склад	мг/таблетку
1 Бривудин	125,0
2 Мікрокристалічна целюлоза/аеросил 98/2	122,5
3 Стеарат магнію	2,5
4 Очищена вода	250,0

Приклад 7

№ Склад	мг/таблетку
1 Бривудин	125,0
2 Мікрокристалічна целюлоза	100,5
3 Колідон CL	22,0
4 Стеарат магнію	2,5
5 Очищена вода	250,0

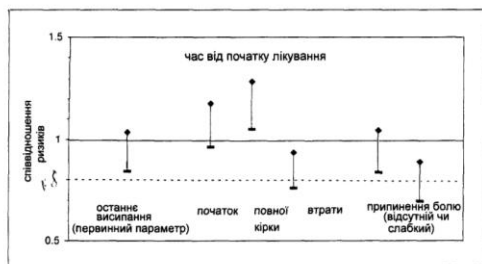
Приклад 8 Капсула з негайним вивільненням

№	Склад	мг/таблетку
1	Бривудин	125,0
2	Мікрокристалічна целюлоза	122,5
3	Стеарат магнію	2,5
4	Очищена вода	250,0

Приклад 9: Покриті таблетки з негайним вивільненням

№	Склад	мг/таблетку
---	-------	-------------

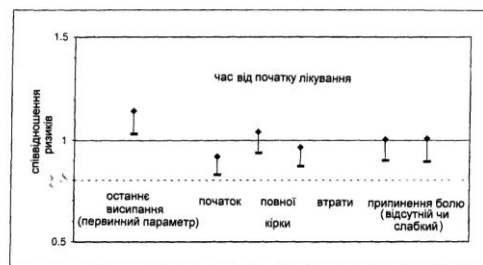
Фіг.1: Співвідношення ризиків та односторонній нижчий довірчий інтервал (ДІ).
Порівняння 125 мг бривудину 1 раз на добу з 800 мг ацикловіру 5 разів на добу
(популяція на протокол)



* Співвідношення ризиків розраховано за регресією Кокса з коваріатами. Співвідношення ризиків, що більше за 1, свідчить про кращу лікувальну дію бривудину у порівнянні з ацикловіром
‡ Нижча межа одностороннього 95% довірчого інтервалу вище лінії 0,8 (пунктир) демонструє відсутність недоліків, а вище лінії 1,0 (злита лінія) демонструє перевагу 125 мг бривудину 1 раз на добу у порівнянні з 800 мг ацикловіру 5 разів на добу.

1	Бривудин	125,0
2	Мікрокристалічна целюлоза	74,0
3	Моногідрат лактози	32,0
4	Аеросил	5,0
5	Коповідон VA 64	6,5
6	Стеарат магнію	2,5
7	Гідроксипропілметилцелюлоза	5,0
8	Макрогол 6000	1,5
9	Діоксид титану	4,5
		256,0

Фіг.2: Співвідношення ризиків та односторонній нижчий довірчий інтервал (ДІ).
Порівняння 125 мг бривудину 1 раз на добу з 800 мг ацикловіру 5 разів на добу (пуляція на протокол)



* Співвідношення ризиків розраховано за регресією Кокса з коваріатами. Співвідношення ризиків, що більше за 1, свідчить про кращу лікувальну дію бривудину у порівнянні з ацикловіром
‡ Нижча межа одностороннього 95% довірчого інтервалу вище лінії 0,8 (пунктир) демонструє відсутність недоліків, а вище лінії 1,0 (злита лінія) демонструє перевагу 125 мг бривудину 1 раз на добу у порівнянні з 800 мг ацикловіру 5 разів на добу.