



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80399 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/7024
A61P 9/10 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ СПЕЦИФІЧНИХ ДОЗ НАТРІЙ-ФОНДАПАРИНУКСУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КОРОНАРНИХ СИНДРОМІВ

1

(21) 2004032373
(22) 07.11.2002
(24) 25.09.2007
(86) РСТ/EP02/12482, 07.11.2002
(31) 01204323.8
(32) 13.11.2001
(33) EP
(46) 25.09.2007, Бюл. №15, 2007р.
(72) Ленсінг Антоні Вільгельмус, NL
(73) ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, GB
(56) WO 98/56365 A 17.12.98
AU 698456 B 29.10.98
Van De Werf, F.: "New data in treatment of acute coronary syndromes" American Heart Journal, vol.142, no.2 (suppl.), 2001, pages s16-s21, XP001064754
(57) 1. Застосування 2,5 мг пентасакхариду метил О-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(β -D-глюкопіранозил сечова кислота)-(1 \rightarrow 4)-О-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-3,6-ди-О-сульфо- α -D-

2

глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(2-О-сульфо- α -L-ідопіранозил сечова кислота)-(1 \rightarrow 4)-2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення медикаменту для лікування гострих коронарних синдромів (ГКС).
2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що пентасакхарид має форму його деканатрієвої солі.
3. Застосування за п. 1 або 2 для лікування ГКС без підвищення ST-сегмента.
4. Спосіб лікування хворих на ГКС, який включає введення згаданому хворому дози 2,5мг пентасакхариду метил О-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(β -D-глюкопіранозил сечова кислота)-(1 \rightarrow 4)-О-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-3,6-ди-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(2-О-сульфо- α -L-ідопіранозил сечова кислота)-(1 \rightarrow 4)-2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид або його фармацевтично прийнятної солі.

Винахід стосується нового застосування специфічних доз натрій-фондапаринуксу при виробництві медикаментів для лікування гострих коронарних синдромів.

Гострі коронарні синдроми (ГКС) - це велика медична проблема, що призводить до значної кількості госпіталізацій (1 мільон у США / від 2 до 2,5 мільонів в світі) [Braunwald E., et al. Department of Health and Human Services 1994; 10: 154 / Cannon C.P., Journal of Thrombosis and Thrombolysis 1995; 2: 205-218] та високих показників смертності /повторних інфарктів від 10% за 3 місяці до 17% за 24 місяці (кілька досліджень було проведено у шістдесяті та сімдесяті роки) [Bertrand M.E., et al. European Heart Journal 2000; 21:1406-1432].

Існують патологічні та ангіографічні дані стосовно того, що ГКС виникають завдяки розриву або ерозії атеросклеротичної бляшки на фоні коронарного тромбозу різного ступеню. У хворих на ГКС без підвищення ST-сегмента («Нестабільна

стенокардія / або гострий інфаркт міокарду (ГІМ)) без виявлення Q - зубця.) процес лікування спрямований на полегшення ішемії та пов'язаних з цим симптомів. Протитромбозні препарати є важливим компонентом терапевтичного процесу, як було рекомендовано на погоджувальній конференції ACCP [Cairns J.A., et al. Chest 2001; 119:228S-252S].

Було показано, що комбінація гепарину (UFH) та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) поліпшувала клінічне лікування хворих на ГКС без підвищення ST-сегмента [The RISC group. Lancet 1990; 336: 827-830 / Theroux P., et al Circulation 1993; 88 (part 1): 2045-2048 / Cohen M., et al. Am J Cardiol 1994; 89: 81-88 / Oler A., et al JAMA 1996; 276: 811-815]. Згідно мета-аналізу Eikelboom J.W., et al [Lancet 2000; 355: 1936-1942] свідчить, що додавання UFH або гепарину з низькою молекулярною вагою (ГНМВ) до АСК протягом 7 днів, що зменшує кількість ІМ або смертей до, приблизно, 50% у хворих на ГКС з без підвищення ST-сегмента. Мета-аналіз

(13) C2

(11) 80399

(19) UA

двох окремих випробувань із застосуванням еноксапарину дозволяє свідчити про перевагу еноксапарина над UFH [Antman E.M., et al Circulation 1999; 100: 1602-1608]. Зараз еноксапарин має найширше застосування з найбільш використовуваних у світі ГНМВ для лікування гострої фази ГКС без підвищення ST-сегмента. Як гепарин UFH, так і ГНМВ мають вплив на кілька етапів процесу коагуляції крові, інгібуючи фактор Ха та тромбін (фактор Па). Фактор Ха каталізує генерацію тромбіна, а потім тромбін регулює останній етап коагуляційного процесу. Головною функцією тромбіну є розщеплення фіброногену для створення фібринових мономерів, які утворюють нерозчинний гель шляхом зшивання, тим самим ініціюючи розвиток тромбозу.

Новий протитромботичний продукт, натрій фондапаринукс [описаний у Chemical Synthesis у розділі, що стосується Glycosaminoglycans, Supplement to Nature 1991, 350, 30-33], що є чистим інгібітором фактора Ха, має переваги над ЛНМВ, такі, що спостерігаються при введенні під шкіру, але без наявності біологічного моніторингу, і мають додаткову перевагу, таку як цілком контрольований хімічний синтез. У раніше проведених клінічних випробуваннях було показано, що натрій фондапаринукс є ефективним при ГКС. [Pentalysе study, Eur Heart J, 2001; 22: 1716-1724].

Для лікування хворих на ГКС вибрана доза UFH або ГНМВ є завжди в три або чотири рази вищою, ніж доза, що необхідна для профілактики глибокого венозного тромбозу (ГВТ) [див., наприклад., Turpie A.G.G., et al. Arch Intern Med / Vol. 161, June 25, 2001 та посилання, що там цитуються]. Оскільки доза натрію фондапаринуксу для профілактики ГВТ складає 2,5мг [Turpie A.G.G., et al. N Engl J Med 2001; 344: 619-25 / Eriksson B.L., et al N Engl J Med 2001; 345: 1298-1304 / Bauer K.A., et al. N Engl J Med 2001; 345: 1305-10], то доза для лікування ГКС буде, згідно з загальною практикою, близько 7,5 -10мг на день. Несподівано і на противагу загальній практиці у цій сфері було виявлено, що така низька доза, як 2,5мг пентасакхариду - метил О-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо-α-D-глюкопіранозил)-(1→4)-О-(β-D-глюкопіранозил сечова кислота)-(1→4)-О-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-3,6-ді-О-сульфо-α-D-глюкопіранозил)-(1→4)-О-(2-О-сульфо-α-L-ідопіранозил сечова кислота)-(1→4)-2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо-α-D-глюкопіранозид або його фармацевтично прийнятної солі (зокрема, його деканатрієвої солі фондапаринуксу натрію) є ефективною та безпечною для лікування хворих на ГКС.

Фармацевтично прийнятною сіллю є сіль з проті-іонами, подібними до іонів лужних або земельних металів, таких як натрій, кальцій або магній.

Оскільки терапевтичний курс для ГКС складається з комбінації антитромботичної та (в сторону зростання) антитромбоцитарної терапії, яка, разом з інвазивними процедурами, може привести до збільшення ризику розвитку кровотечі, то дозою, якій надається перевага, є найнижча доза антикоагулянту, що є ефективною та безпечною. Доза, що

пропонується в цьому винаході, є особливо переважною для лікування ГКС без підвищення ST-сегмента (що відноситься до нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без виявлення Q-зубців). Доза пентасакхариду, що пропонується у цьому винаході, вводиться шляхом підшкірної ін'єкції пацієнту, який проходить лікування. Краще, якщо це буде людина.

Пентасакхарид може застосовуватися як фармацевтична композиція, яка складається з уже згаданого пентасакхариду разом з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами та, необов'язково, іншими терапевтичними агентами. Термін "прийнятний" означає бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції і тому нешкідливим для реципієнта.

Фармацевтична композиція для парентерального введення дози пентасакхариду у цьому винаході може бути у однократній або кількох дозових упаковках, тобто рідина для ін'єкцій у визначених кількостях може знаходитися у запечатаних пляшечках або ампулах і зберігатися в умовах сухого заморожування (ліофілізованою), з додаванням, при необхідності, стерильного рідкого носія, наприклад, води.

У суміші з такими фармацевтично прийнятними домішками та рідиною, як це, наприклад, описується у стандартному посиланні, Genaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences, [18th ed., Mack Publishing Company, 1990, див. особливо Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture], пентасакхарид може застосовуватися як рідка композиція, як препарат для ін'єкцій у формі розчину, суспензії або емульсії. Можуть бути використані водні суспензії, ізотонічні сольові розчини та стерильні розчини для ін'єкцій, що містять фармацевтично прийнятні диспергувальні засоби та / або змочувальні агенти, такі як пропілен гліколь або бутиленгліколь. Кращою композицією є ізотонічний сольовий розчин пентасакхариду. Згідно винаходу, фармацевтична композиція може бути представлена у формі ветеринарної композиції; такі композиції можуть бути виготовлені згідно традиційних для цієї галузі засобів. Далі винахід ілюструє такий приклад.

Приклад

Дослідження дозового ранжування натрій фондапаринуксу у пацієнтів з нестабільною стенокардією

Було проведено подвійне сліпе рандомізоване упорядковане дослідження з контрольованою дозою, паралельно випробовуючи чотири рівня дозових доз фондапаринуксу натрію (2.5, 4.0, 8.0 та 12.0мг) та режим дозування еноксапарину (1мг/Кг - двічі на добу). Ефективність (складові параметри - смертність, ПМ, рецидивна ішемія) та безпечність відповідних доз фондапаринуксу натрію оцінювалися у хворих на нестабільну стенокардію / без виявлення Q-зубців ІМ. Далі порівнювалися безпечність та ефективність чотирьох різних рівнів доз натрій фондапаринуксу та 1мг/кг еноксапарину двічі на день.

1. Оцінка ефективності

Основний показник ефективності складався із комплексу наступних наслідків ішемії, починаючи з

першого призначеного дня введення активних ліків до, та включаючи, день 9 (з дня 1, як першого дня введення активних ліків):

- Смерть з будь-якої причини, за винятком смерті, що пов'язана з кровотечею
- Гострий інфаркт міокарду (ГІМ), згідно з визначенням, яке надано у протоколі
- Симптоматична повторна ішемія (крім наслідків ішемії під час або у будь-який час після КАШ (коронарного артеріального шунтування) або ПТКА (підшкірної трансклюмінальної коронарної ангіопластики) або будь-якої іншої форми ішемії впродовж 48-годинного постійного моніторингу ЕКГ з 12-відведеннями (дані випадків смерті).

Якщо був зафіксований один з вище згаданих випадків, їх подвійна комбінація розглядалась як невдале лікування. І навпаки, якщо жодного з вищезгаданих випадків не було зафіксовано, лікування вважалось успішним.

Аналіз ефективності

Первинний аналіз параметрів ефективності проводився за популяційним протоколом (ПП).

Вибір пацієнтів для виключення з популяції для аналізу ефективності визначався до того, як дослідження було закодовано.

Первинний Аналіз Ефективності

Результати первинного аналізу ефективності наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Первинна оцінка ефективності згідно з протокольним визначенням інфаркту міокарда, починаючи з першого дня призначеного для введення дози до дня 9- згідно Протоколу клінічного випробування, виключаючи хворих з не визначеними причинами смерті та без кінцевого результату до Дня 9

	Фондапаринукс натрію					Еноксапарин (N=189)
	2.5 мг (N=203)	4мг (N=177)	8мг (N=173)	12мг (N=187)	Всі (N=740)	
Сумарний показник n (%)	61(30.0%)	77(43.5%)	71(41.0%)	65(34.8%)	274(37.0%)	76(40.2%)
Смертність (не від кровотечі)	2(1.0%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)	1(0.5%)	9(1.2%)	1 (0.5%)
ГІМ n (%)	1(0.5%)	3(1.7%)	5 (2.9%)	4(2.1%)	13(1.8%)	3(1,6%)
Симптоматична рецидивна ішемія n (%)	26(12.8%)	33(18.6%)	29(16.8%)	28(15.0%)	116(15.7%)	36(19.0%)
Рецидивна ішемія (дані смертності) n	47(23.2%)	63(35.6%)	55(31.8%)	56(29.9%)	221(29.9%)	59(31.2%)

Реакції на дозу для первинного показника відносно чотирьох груп фондапаринуксу натрію не спостерігалося.

Вторинний Аналіз Ефективності

Аналіз вторинних показників надано у Таблиці 2.

Таблиця 2

Клінічні результати згідно з протокольним визначенням інфаркту міокарда, починаючи з першого дня введення дози до Дня 9 - згідно Протоколу клінічного випробування, включаючи хворих з не встановленими причинами смерті

	Фондапаринукс натрію				Еноксапарин (N=206)
	2.5мг (N=210)	4мг (N=185)	8мг (N=183)	12мг (N=199)	
Смерть (не пов'язана з кровотечею) n (%)	2(1.0%)	5 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ГІМ n (%)	1 (0.5%)	3(1.6%)	5 (2.7%)	4(2.0%)	3(1.5%)
Рецидивна ішемія n (%) (Симптоматична)	26(12.4%)	33 (17.8%)	29(15.8%)	28(14.1%)	36(17.5%)
Смерть або ГІМ n (%)	3(1.4%)	8 (4.3%)	6 (3.3%)	5 (2.5%)	4(1.9%)
Смерть або ГІМ або рецидивна ішемія n (%) (Симптоматична)	27(12.9%)	39(21.1%)	33 (18.0%)	30(15.1%)	38(18.4%)

2. Оцінка безпечності

Первинною оцінкою безпечності був випадок сильної кровотечі після першого введення активних ліків до дня 9, як визначено Центральним Вирішальним Комітетом. Випадки будь-якої сильної або несильної кровотечі розцінювалися як вторинний показник безпечності.

Інші показники безпечності включають випадки смерті та всі інші шкідливі наслідки (останні тут не наведені).

Аналіз безпечності здійснювався на популяції всіх хворих, що проходили лікування (ХПЛ).

Аналіз Безпечності - Кровотеча Випадки сильної, несильної та інших кровотеч наведені у Таб-

лиці 3.

Таблиця 3

Кількість хворих (%) з зафіксованими випадками кровотеч, починаючи з першого введення дози до дня 9. Вся група хворих, які лікувалися

	Фондапаринукс натрію				Еноксапарин
	2.5мг (N=229)	4мг (N=222)	8мг (N=223)	12мг (N=238)	(N=231)
Випадки сильної кровотечі	0 (0.0%)	3 (1.4%)	4 (1.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Випадки несильної кровотечі п (%)	9 (3.9%)	9 (4.1%)	9 (4.0%)	10 (4.2%)	11 (4.8%)
Інші випадки кровотечі п (%)	9 (3.9%)	12 (5.4%)	12 (5.4%)	11 (4.6%)	11(4.8%)

Ніякої різниці між групами пацієнтів, що приймали лікування, не спостерігалось, ні відносно сильних, несильних або будь-яких інших кровотеч (тобто сильні та/або несильні). Ніяких значних кровотеч не спостерігалось в групах пацієнтів, що приймали 2.5мг фондапаринуксу натрію та тих, хто приймав еноксапарин. Ризик виникнення кровотечі у популяції, що лікувалась з приводу ГКС, є неоднорідним і пов'язаним з випадками ревазуляризації (ПТКА та / або коронарного шунтування). У цьому дослідженні кількість випадків сильної кровотечі була невеликою і більшість їх була пов'язана з коронарними ускладненнями. З 8 сильних кровотеч, що розглядаються в цьому дослідженні, 3 випадки були пов'язані з шунтуванням, а 3 інші - з

коронарною ангіографією. Одна кровотеча (в групі пацієнтів, що приймали 4мг фондапаринуксу натрію) трапилась після тромболітичної терапії. Тому, єдина сильна кровотеча без будь-яких пом'якшувальних факторів - це випадок, який мав місце у групі пацієнтів, які приймали 12мг фондапаринуксу натрію. Про цей тип сильної кровотечі (абдомінальна гематома) повідомлялось у інших дослідженнях, де оцінювали ефективність та безпечність гепарину з низькою молекулярною масою при лікуванні на DVT [Levine M, et al. N Engl J Med 1996; 334:677-81].

Аналіз Безпечності - Випадки смерті

Кількість випадків смерті підсумовано у Таблиці 4.

Таблиця 4

Кількість (%) пацієнтів, які і далі - Вся група пацієнтів, які отримали померли, починаючи з першого введення доз і лікування

	Фондапаринукс натрію				Еноксапарин
	2.5мг (N=229)	4мг (N=222)	8мг (N=223)	12мг (N=238)	(N=231)
Хворі на SAE після першого введення Привело до смерті між першим введенням та днем 30	3 (1.3%)	7 (3.2%)	4 (1.8%)	6 (2.5%)	3 (1.3%)
- Привело до смерті після дня 30	1 (0.4%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (1.3%)
Загальна кількість випадків смерті	4 (1.7%)	10 (4.5%)	6 (2.7%)	7 (2.9%)	6 (2.6%)

Дані про випадки смерті, що мали місце аж до дня 30, також включені до первинних / вторинних показників ефективності.

Ніякої різниці у відсотковому відношенні між групами пролікованих пацієнтів не спостерігалось. Більшість випадків смерті до дня 30 були пов'язані з симптомами коронарної недостатності, як розцінив Центральний Вирішальний Комітет.

Резюме та висновки

*Всі дози фондапаринуксу натрію є ефективними та, принаймні, такими ефективними як 1 мг/кг еноксапарину 2 рази на день при сумарному показнику 37.0% для всіх груп пацієнтів разом, які приймали натрій фондапаринукс, порівнюючи з 40.2% для групи, що приймала еноксапарин.

*Ніякої значної різниці між групами, що приймали натрій фондапаринукс, та групою, що приймала еноксапарин, не було встановлено відносно параметрів безпечності.

* На підставі даних ефективності та безпечності доза 2.5мг натрій фондапаринуксу є оптимальною дозою для лікування хворих на ГКС. Це найнижча з ефективних та безпечних доз. (Як було показано в Таблиці 2, тенденцію до смертельних наслідків або ГІМ в групі пацієнтів, що приймали 2.5мг натрій фондапаринуксу, мала менша кількість пацієнтів у порівнянні з іншими групами, що приймали фондапаринукс натрію).

