



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91355** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 9/20**  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЙНИХ РОЗЛАДІВ

1

(21) a200709807  
(22) 19.01.2006  
(24) 26.07.2010  
(86) PCT/EP2006/000431, 19.01.2006  
(31) 05001893.6  
(32) 31.01.2005  
(33) EP  
(46) 26.07.2010, Бюл.№ 14, 2010 р.  
(72) МІССЕЛЬВІТЦ ФРАНК, DE, КУБІТЦА ДАГМАР, DE, ПАРК СОН-МІ, DE, ВЕЛІНГ КЛАУС, DE  
(73) БАЄР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE  
(56) US 2003/153610 A1 14.08.2003  
KUBITZA DAGMAR ET AL: "Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct Factor Xa inhibitor in healthy male subjects." BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 811a, XP009050847 & 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003  
KUBITZA DAGMAR ET AL: "Single dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct factor Xa inhibitor in healthy male subjects." BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16),

2

page 813a, XP009050848 & 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971  
UA 200607192 A, пріоритет 27.11.2003  
(57) 1. Спосіб лікування тромбоемболійного розладу шляхом призначення 5-хлор-N-((5S)-2-оксо-3-[4-{3-оксо-4-морфолініл}феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду як прямого інгібітора фактора Ха не більше ніж один раз на день щонайменше протягом п'яти послідовних днів у вигляді пероральної лікарської форми пацієнту, який має в цьому потребу, який **відрізняється** тим, що вищеназваний інгібітор призначається у формі таблетки швидкого вивільнення та доза активного інгредієнта становить 5, 10, 20 або 30 мг.  
2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що доза активного інгредієнта становить 10 або 20 мг.  
3. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що тромбоемболійним розладом є інфаркт міокарду з елевацією ST-сегмента (STEMI), інфаркт міокарду без елевації ST-сегмента (NSTEMI), нестабільна стенокардія, судинна реоклюзія після ангіопластики або аортокоронарного шунтування, легеневі емболії, тромбози глибоких вен або інсульти.

Представлений винахід стосується області згортання крові, зокрема способу лікування тромбоемболійних розладів шляхом призначення прямого інгібітора фактора Ха один раз на день у вигляді пероральної лікарської форми пацієнту, який має в цьому потребу, де інгібітор фактора Ха має концентрацію у плазмі крові, при якій його період напіврозпаду відповідає інтервалу між дозами, що

призначаються двічі або тричі на день, а саме 10 годинам або менше.

Згортання крові - це захисний механізм організму, який допомагає "закривати" уражені місця в стінках кровоносних судин швидко і надійно. Завдяки цьому можна уникнути втрати крові або звести її до мінімуму. Гемостаз після хірургічного втручання на кровоносних судинах здійснюється

(19) **UA** (11) **91355** (13) **C2**

переважно системою згортання, в якій запускається ферментний каскад складних реакцій плазмових білків. В цьому процесі задіяні численні фактори згортання крові, кожен з яких перетворює, при активуванні, відповідно наступний неактивний прекурсор в його активну форму. В кінці каскаду вступає в дію перетворення розчинного фібриногену в нерозчинний фібрин, що приводить до утворення згустка крові. У згортанні крові традиційно розрізняють внутрішній і зовнішній шляхи, які закінчуються в шляху об'єднаної реакції. В цьому процесі фактор Ха, який утворюється з про ферментного фактору X, грає ключову роль, оскільки він зв'язує два шляхи коагуляції. Активована серинова протеаза Ха розщеплює протромбін до тромбіну. Утворений тромбін, у свою чергу, розщеплює фібриноген до фібрину, волокнисто-го/желатинового коагулянту. Крім того, тромбін є потужним ефектором агрегації тромбоцитів, який також значною мірою сприяє гемостазу.

Підтримання нормального гемостазу - балансу між кровотечею та тромбозом - підкоряється складному регулярному механізму. Безконтрольна активація системи коагуляції або дефектне інгібування процесів активації може викликати утворення місцевих тромбів або емболій в судинах (артеріях, венах) або в серцевих порожнинах. Це може приводити до серйозних розладів, як наприклад, інфаркт міокарду, стенокардія (включаючи нестійку стенокардію), судинні реоклюзії і рестенози після ангіопластики або аортокоронарного шунтування, інсульт, транзиторні ішемічні напади, периферійні артеріальні оклюзивні розлади, легеневі емболії або тромбози глибоких вен; тут нижче ці розлади разом також згадуються, як тромбоемболійні розлади. Крім того, у випадку коагулопатії споживання, гіперкоагуляція може систематично викликати генералізований тромбогеморагічний синдром.

Такі тромбоемболійні розлади є найчастішою причиною захворюваності і смертності в більшості промислово розвинених країн. За статистикою щорічно випадки венозної тромбоемболії мають місце мінімум у 1 з 1000 осіб [White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 107 (Suppl.1), 14-18 (2003)]. Щороку приблизно 1,3-4,1 осіб з 1000 переживають перший напад хвороби [Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Anderson, C.S. *Lancet Neurol.* 2, 43-53 (2003)], і приблизно 5 з 1000 осіб переносять інфаркт міокарду [Fang, J., Alderman, M.H. *J. Med* 113, 208-214 (2002)].

Антикоагулянти, тобто речовини, що інгібують або запобігають згортанню крові, які відомі з рівня техніки мають різні, часто серйозні недоліки. Відповідно, на практиці, ефективний метод лікування або профілактики тромбоемболійних розладів є дуже складним і незадовільним.

У терапії і профілактиці тромбоемболійних розладів, перш за все використовують гепарин, який призначають парентерально (внутрішньовенно або підшкірно). Внаслідок більш сприятливої фармакокінетики перевагу на сьогодні все частіше віддають гепарину з низькою молекулярною масою. Оскільки гепарин одночасно інгібує ряд фак-

торів каскаду коагуляції крові, його дія не є селективною. Окрім того, має місце високий ризик кровотечі.

Другий клас антикоагулянтів - це антагоністи вітаміну К. Вони включають, наприклад, 1,3-інданіони, і зокрема сполуки, такі як, наприклад, варфарин, фенпрокумон, дикумарол і інші похідні кумарину, які неселективно інгібують синтез різних продуктів відповідних вітаміну К-залежних факторів коагуляції в печінці. Проте, внаслідок механізму дії, початок дії дуже повільний (затримка початку дії 36-48 годин). Сполуки можуть призначатися перорально; проте, внаслідок високого ризику кровотечі і вузького терапевтичного індексу, необхідно проводити індивідуальний моніторинг пацієнта, що займає багато часу.

Недавно був описаний новий підхід до лікування і профілактики тромбоемболійних розладів. Цей новий терапевтичний підхід націлений на інгібування фактора Ха [див. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Sturzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, „Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents" (Останні досягнення у цільовому застосуванні антитромботичних агентів) *Drugs Fut.* 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, "Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning" (Підходи до антикоагуляції: обґрунтування позиціонування мішеней) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, "Serine proteases as targets for antithrombotic therapy" (Серинові протеази як мішені в антитромботичній терапії) *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, "New anticoagulant therapy" (Нова терапія з використанням антикоагулянтів) *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77]. Було продемонстровано, що на тваринних моделях ефективними інгібіторами фактора Ха є різні як пептидні, так і не пептидні сполуки.

Загалом пероральне призначення є переважним призначенням лікарського засобу, при цьому бажаним є режим з менш частим призначенням ліків. Зокрема, переважним є пероральне призначення лікарського засобу один раз на день внаслідок зручності для пацієнта і з точки зору дотримання режиму. Проте, цієї мети іноді складно досягти залежно від специфічної поведінки і властивостей лікарського засобу, зокрема його періоду напіврозпаду у плазмі крові. "Період напіврозпаду" - це час, який потрібен для зменшення концентрації у плазмі або кількості лікарського засобу в організмі до 50% (Goodman i Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (Фармакологічні основи терапії) 7-е видання, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, стор.27).

Коли лікарський засіб призначають у кількості більшій, ніж терапевтично ефективна кількість, чому зазвичай віддається перевага для того, щоб мінімізувати дію цього засобу на пацієнта з метою уникнення можливих побічних ефектів, лікарський засіб має призначатися приблизно по завершенні кожного періоду напіврозпаду (див., наприклад: Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, в "Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications" (Клі-

нічна фармакокінетика), 3-є вид., Lea and Febiger, Philadelphia 1995, стор.83).

У випадку застосування багатьох доз цільова концентрація у плазмі (приблизно стан рівноваги) може бути досягнута після 3-5 періодів напіврозпаду (Donald J. Birkett, в "Pharmacokinetics Made Easy" (Фармакокінетика - це просто), McGraw-Hill Education: 2000; стор.20). У стані рівноваги концентрації лікарських засобів, які зростають і знижуються протягом кожного інтервалу між дозами, з точністю повторюються у кожному інтервалі між дозами (Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (Фармакологічні основи терапії) 7-е вид., Macmillan Publishing Company, New York, 1985, стор.28).

Несподівано нами було виявлено, що у пацієнтів, яким часто призначали лікарський засіб, лише призначення прямого інгібітора фактора Ха один раз на день з періодом напіврозпаду у плазмі крові 10 годин або менше було ефективним порівняно із стандартною терапією, і водночас воно було настільки ж ефективним як і призначення двічі на день (bid).

Таким чином, цей винахід стосується способу лікування тромбоемболійного розладу, який включає призначення прямого інгібітора фактора Ха не більше, ніж один раз в день, щонайменше протягом п'яти послідовних днів в пероральній дозованій формі пацієнту, який потребує такого лікування, де такий інгібітор має період напіврозпаду у плазмі крові 10 годин або менше при його пероральному призначенні пацієнту.

Цей винахід також стосується використання пероральної дозованої форми прямого інгібітора фактора Ха для одержання лікарського засобу для лікування тромбоемболійного розладу, яку призначають один раз в день щонайменше протягом п'яти послідовних днів, де такий інгібітор має період напіврозпаду у плазмі крові 10 годин або менше при його пероральному призначенні пацієнту.

У переважному варіанті втілення винаходу останній стосується 5-Хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксаміду (I), прямого інгібітора фактора згортувальності крові Ха з низькою молекулярною масою, який призначається перорально (див. WO-A 01/47919, включений в опис як посилання), в якості активного інгредієнта.

Сполука (I) є активним спрямованим на сайт конкурентоздатним прямим інгібітором фактора Ха [E. Perzborn, J. Strassburger, Wilmen, J. Pohlmann, S. Roehrig, K.-H. Schlemmer, Straub; J Thromb Haemost 2005; DOI: 10.1111/j. 1538-7836.2005.01166.x]. (I) діє безпосередньо на фактор Ха, тобто незалежно від кофактора (як, наприклад, Антитромбін III, кофактор гепаринів). Антитромботичний ефект пов'язується з інгібуванням фактора Ха.

Більше того, (I) зв'язується з активним сайтом фактора Ха в S1- і S4 кишенях [S. Roehrig і інш. 228-а Національна Зустріч ACS, Філадельфія, 22-26 серпня, 2004, MEDI-156].

Для сполуки (I) було встановлено період напіврозпаду 4-6 годин у стані рівноваги у людей в ході вивчення підвищення багатократної дози (D.

Kubitza та ін., Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of Bay 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects (Аналіз підвищення багатократної дози, предметом якого є фармакодинаміка, безпека і фармакокінетика Bay 59-7939, перорального прямого інгібітора фактора Ха у здорових суб'єктів чоловічої статі). Blood 2003, 102: Abstract 3004).

У клінічному вивченні пацієнтів, які пройшли тотальне ендопротезування тазобедрового суглоба (THR), ефективність сполуки (I) визначають на основі випадків тромбозу глибокої вени (DVT) після THR. Згідно Шостої Конференції-консилиуму ACCP з антитромботичної терапії (Chest 2001; 119: 132S-175S) відсоток (поширеність) DVT після THR є наступним:

	Поширеність (%)	(95% довірительний інтервал)
Плацебо	54,2	(50-58)
Гепарин в малих дозах	30,1	(27-33)
НММГ*	16,1	(15-17)

\* НММГ= Гепарин з низькою молекулярною масою

Через 7-9 днів призначення один раз на день по 30мг сполуки (I) 73 пацієнтам, які проходять хірургію THR, у них спостерігався DVT при показнику 12,3% (Компаратор НММГ склав 16,8%). Призначення сполуки (I) також було безпечним і добре переносилось.

Дозу сполуки (I), що призначалась раз на день, також порівнювали з різними дозами сполуки (I), які призначали двічі на день (bid). Порівнюючи сумарні щоденні дози було встановлено, що ефективність призначення однієї дози раз на день з одного боку та виражена кровотеча, що є очікуваним побічним ефектом з іншого боку, достатньо співпадають з очікуваними ефектами від призначення доз двічі на день (подальші деталі наведені в експериментальній частині).

Цей винахід також стосується упакованої фармацевтичної композиції, що містить контейнер, що містить таблетку швидкого вивільнення, яка містить 5-Хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксамід, при цьому такий контейнер додатково містить інструкції із застосування такої таблетки швидкого вивільнення для лікування тромбоемболійного розладу.

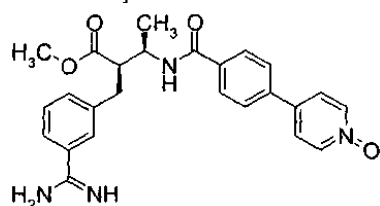
У переважному варіанті винаходу така упакована фармацевтична композиція включає контейнер, що містить таблетку швидкого вивільнення, яка містить 5-Хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксамід, при цьому такий контейнер додатково містить інструкції із застосування такої таблетки швидкого вивільнення при призначенні один раз на день.

Відповідно до іншого переважного варіанту втілення винаходу, цей винахід стосується однієї з наступних сполук:

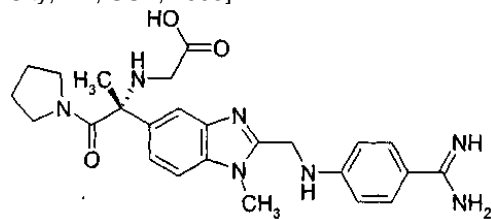
AX-1826 [S. Takehana та ін. Japanese Journal of Pharmacology 2000, 82 (Suppl. 1), 213P; T. Kayahara та ін. Japanese Journal of Pharmacology 2000, 82 (Suppl. 1), 213P]

HMR-2906 [XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis (Конгрес Міжнародного товариства тромбозу і гемостазу), Washington D.C., USA, 14-21 Aug 1999; Generating greater value from our products and pipeline (Підвищення цінності нашої продукції і мереж). Aventis SA Company Presentation, 05 Feb 2004]

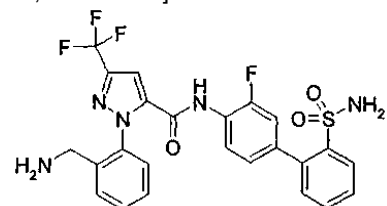
Otamixaban (FXV-673, RPR-130673) [V. Chu та ін. Thrombosis Research 2001, 103, 309-324; K.R. Guertin та ін. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1671-1674]



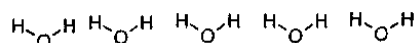
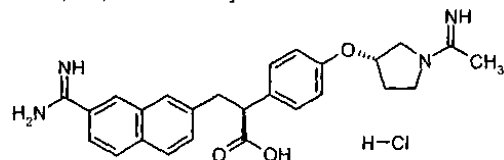
BIBT-986 (проліки: BIBT-1011) [[American Chemical Society - 226th National Meeting, New York City, NY, USA, 2003]



DPC-602 [J.R. Pruitt та ін. J. Med. Chem. 2003, 46, 5298-5313]



DX-9065a [T. Nagahara та ін. J. Med. Chem. 1994, 37, 1200-1207]

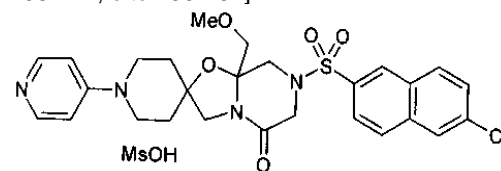


DU-176b [Y. Morishima та ін. Blood 2004, 104, 11, ASH 2004 (Abst 1862); T. Fukuda та ін. Blood 2004, 104, 11, ASH 2004 (Abst 1852); T. Furugohri та ін. Blood 2004, 104, 11, ASH 2004 (Abst 1851)]

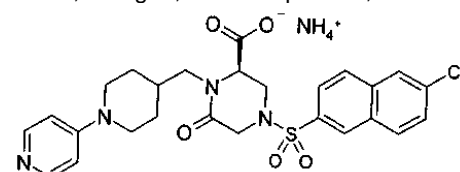
813893 [Proteinase Inhibitor Design - Fourth SCI-RSC Symposium, Proteinase 2004: Strategies for New Medicines (Part I), London]

KFA-1982 (prodrug of KFA-1829) [T. Koizumi та ін. Journal of Thrombosis and Hemostasis 2003, 1 Suppl 1, P2022]

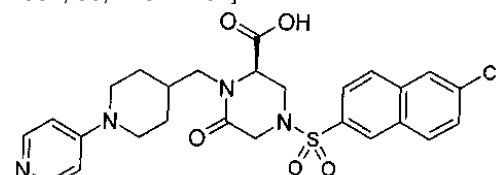
M-55532 [H. Nishida та ін. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-251; H. Nishida та ін. Chem. Pharm. Bull. 2004, 52, 406-412, dito 459-462]



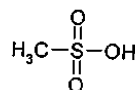
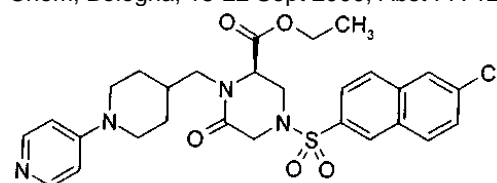
M-55555 [H. Nishida та ін. 16th Int Symp Med Chem, Bologna, 18-22 Sept 2000, Abst PA-125]



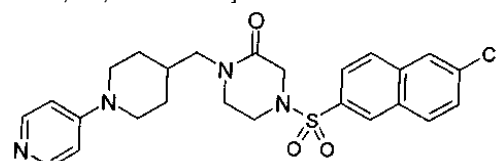
M-55551 [H. Nishida та ін. Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, 1187-1194]



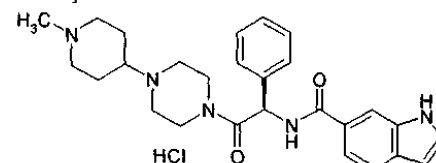
M-55190 [H. Nishida та ін. 16th Int Symp Med Chem, Bologna, 18-22 Sept 2000, Abst PA-125]



M-55113 [H. Nishida та ін. Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 1237-1244]



LY517717 [S. Young, Medicinal Chemistry-12th RSC-SCI Symposium, 7-10 September 2003, Cambridge, UK; M. Wiley та ін. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-252 & 254]



YM-150 [Research and development pipeline. Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd, Company World Wide Web site, 11 Feb 2004]

Відповідно до іншого переважного втілення цей винахід стосується прямих інгібіторів, націлених на активний сайт фактора Ха, які зв'язуються з активним сайтом фактора Ха в S1- і S4 кишенях, як це робить сполука (I). Таке зв'язування також спостерігається у сполук, які описані в наступних джерелах, які, а зокрема сполуки, що в них описані, включені в цю заявку як посилання:

M. Nazare та ін. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 4191-4201; dito 2801-2805; Y.-M. Choi-Sledeski та ін. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 681-690;

M. Adler та ін. *Biochemistry* 2002, 41, 15514-15523; Y.L. Chou та ін. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 507-511;

M.L. Quan та ін. *J. Med. Chem.* 2004, online ASAP jm0497949; DPC602: J.R. Pruitt та ін. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 5298-5313; DPC 423: D.J.P. Pinto та ін. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 566-578;

N. Haginoya, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5167-5182;

S. Young, *Medicinal Chemistry - 12th RSC-SCI Symposium*, 7-10 September 2003, Cambridge, UK; M. Wiley та ін. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-252 & 254;

W.W.K.R. Mederski та ін. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 3763-3769;

P. Zhang та ін. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 983-987, dito 989-993;

H. Nishida та ін. *Chem. Pharm. Bull.* 2004, 52, 406-412, dito 459-462;

J.A. Willardsen та ін. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4089-4099.

У контексті цього винаходу вжиті у ньому терміни і скорочення мають нижчевказані значення.

"Лікування" означає терапевтичне та/або профілактичне лікування тромбоемболійних розладів.

Термін "прямий інгібітор" фактора Ха означає інгібітор, який діє безпосередньо на фактор Ха, незалежно від кофермента (як, наприклад, Антитромбін III, кофермент гепаринів). Антитромботичний ефект, таким чином, полягає в інгібуванні фактора Ха.

Термін "тромбоемболійні розлади" включає, зокрема, розлади, такі як цілий спектр проявів гострого коронарного синдрому, таких як інфаркт міокарду з елевацією ST-сегмента (STEMI) (також відомий, як інфаркт міокарду з зубцем Q), інфаркт міокарду без елевації ST-сегмента (NSTEMI) (також відомий як IM без Q-зубця), і нестабільна стенокардія (UA), а також стабільна стенокардія, судинна реоклюзія і рестеноз після ангіопластики або аорто-коронарного шунтування, периферійні закупорки артерій, легеневі емболії, або тромбози глибоких вен, нирковий тромбоз, транзиторні ішемічні напади і інсульт, пригнічення росту пухлини і розвитку метастаз, лікування поширюваної внутрішньосудинної коагуляції (DIC) і так званого "Синдрому економкласу", особливо у пацієнтів з ризиком венозного тромбозу, атеросклерозів, запальних захворювань, таких як ревматичні захворювання скелетно-м'язової системи, хвороби Альцгеймера, уповільнення старечої дистрофії м'язів, діабетичної ретинопатії, діабетичної нефропатії та інших капілярних захворювань.

Також до цього переліку входять розлади, що походять від кардіогенної тромбоемболії, наприклад ішемічна хвороба мозку, інсульт, системна емболія і ішемічні напади, особливо у хворих на гостру, непостійну або постійну аритмію серця, як наприклад мерехтіння передсердь або розлади, що супроводжують імпульсну терапію, або у хворих з пороком серця або із штучними серцевими клапанами.

Окрім того, до цього переліку також входять розлади, похідні від тромбоемболійних ускладнень, які можуть виникнути у хворих на мікроангіопатійну гемолітичну анемію, екстракорпоральну циркуляцію, наприклад гемодіаліз, або у хворих з протезними серцевими клапанами, а також тромбоемболійні ускладнення, такі як венозна тромбоемболія у пацієнтів з пухлинами, зокрема у пацієнтів, що зазнають хірургічних втручань, проходять хіміотерапію або радіотерапію.

Віддається перевага лікуванню спектру проявів гострого коронарного синдрому, таких як інфаркт міокарду з елевацією ST-сегмента (STEMI), інфаркт міокарду без елевації ST-сегмента (NSTEMI), нестабільна стенокардія, судинна реоклюзія після ангіопластики або аорто-коронарного шунтування, периферійна закупорка артерій, легеневі емболії або тромбози глибоких вен, транзиторні ішемічні напади і інсульти.

Особливо віддається перевага лікуванню спектру проявів гострого коронарного синдрому, таких як інфаркт міокарду з елевацією ST-сегмента (STEMI), інфаркт міокарду без елевації ST-сегмента (NSTEMI), нестабільна стенокардія, судинна реоклюзія після ангіопластики або аорто-коронарного шунтування, легеневі емболії або тромбози глибоких вен.

Термін "пероральна дозована форма" вживається в широкому розумінні на позначення фармацевтичних продуктів, які призначаються пероральним шляхом. Як відомо фахівцям у цій галузі техніки, пероральні форми включають такі форми, як рідкі рецептури, гранули, гелеві капсули, тверді желатинові капсули або саше, наповнені гранулами, а також таблетки, які швидко вивільняють активну сполуку, або у змінній формі.

Перевага віддається таблеткам, зокрема таблеткам із швидким вивільненням активної сполуки. У контексті цього винаходу, таблетками швидкого вивільнення активної речовини є ті таблетки, які відповідно до методики за Фармакопеею США, в якій використовують апарат 2 (лопатка), мають значення Q (30 хвилин) 75%.

Особлива перевага віддається таблеткам швидкого вивільнення, які містять 5-Хлор-N-(((5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолініл)феніл]-1,3-оксазолідин-5-іл)метил)-2-тіофенкарбоксамід як активний інгредієнт. Одержання таких таблеток, наприклад, описане в заявці РСТ/04/01289, опис якої включений в цю заявку як посилання.

Кількість активного інгредієнта у композиції залежить від тяжкості стану і від пацієнта, що лікується, та від використовуваної сполуки. У випадку із сполукою (I) в якості активного інгредієнта може застосовуватись доза від 1 до 100мг, переважно 2-50мг, особливо переважно 5-30мг.

Термін "один раз на день" добре відомий фахівцям у цій галузі і означає призначення лікарського засобу один раз на день, що включає призначення однієї лікарської форми, а також призначення двох і більше дозованих лікарських форм або одночасно, або послідовно через короткі проміжки часу.

У переважному варіанті втілення винаходу одну дозовану лікарську форму призначають один раз на день.

Винахід ілюструється, але жодним чином не обмежується, наступним прикладом:

Експериментальна частина (клінічні випробування)

#### Приклад 1

Проводилось вивчення доз прямого інгібітора Ха, а саме сполуки (I). Завданням такого вивчення було оцінка безпеки, стерпності і ефективності сполуки (I) в різних пероральних дозах (що призначаються двічі на день і один раз на день) у порівнянні з еноксапарином, який призначають підшкірно для профілактики венозної тромбоемболії у дозі 40мг.

У цьому аналізі були задіяні 642 пацієнти, і тривалість лікування становила 7-9 днів.

До аналізу залучались пацієнти за наступними критеріями: чоловіки старші 18 років і жінки у період після менопаузи, яким рекомендоване первинне тотальне ендопротезування тазобедрового суглоба (THR).

Це був перспективний, вибірковий, первинний, контрольований активним компаратором, багатокентровий і багаторічний аналіз, ціль якого полягала у вивченні підвищення доз з метою доведення зазначених принципів у пацієнтів, яким рекомендоване первинне тотальне ендопротезування тазобедрового суглоба.

Пацієнтам мали послідовно призначати на кожному етапі дозування або сполуку (I), або активний компаратор - лікарську речовину еноксапарин:

- одній групі призначали 2,5мг сполуки (I) двічі на день
- одній групі призначали 5мг сполуки (I) двічі на день
- одній групі призначали 10мг сполуки (I) двічі на день
- одній групі призначали 20мг сполуки (I) двічі на день
- одній групі призначали 30мг сполуки (I) двічі на день
- і одній групі призначали 30мг сполуки (I) один раз на день.

Сполуку (I) призначали перорально у вигляді таблеток швидкого вивільнення. Критеріями оцінки були:

- а) Первинний клінічний результат по ефективності був комплексним клінічним результатом:
- будь-який тромбозу глибокої вени (DVT) (проксимальний і/або периферійний).

- нефатальна легенева емболія (PE).

- смерть від всіх причин.

Первинний клінічний результат оцінювали через 5-9 днів після операції. Аналіз первинного клінічного результату щодо ефективності ґрунтувався виключно на оцінці центральної оціночної комісії, якій було невідомо про призначення лікування.

б) Головний клінічний результат щодо безпеки виражався через індекси випадків сильних кровотеч після першого прийому аналізованого лікарського засобу і не пізніше, ніж через 2 дні після останнього прийому такого засобу. Сильні кровотечі, які мали місце після закінчення цього періоду вивчали окремо.

Аналіз первинного клінічного результату щодо безпеки ґрунтувався виключно на класифікації, яку складав Комітет з безпеки і Комітет з вивчення кровотеч, яким було невідомо про призначення лікування.

#### Результати:

Аналіз демографічних даних може бути узагальнений наступним чином:

Для суб'єктів у віковій категорії «придатний для аналізу безпеки» від 30 до 92 років, з масою тіла від 45 до 150кг, зростом 145-195см і індексом маси тіла (BMI) 17,3-52,7кг/м<sup>2</sup>.

Для суб'єктів у віковій категорії «придатний для аналізу РР (за протоколом)» від 30 до 92 років, з масою тіла від 45 до 150кг, зростом 146-195см і індексом маси тіла (BMI) від 17,3-37,7кг/м<sup>2</sup>.

#### а) Результати ефективності:

7-9-денне лікування сполукою (I) з використанням широкого 12-кратного діапазону доз [від 2,5 до 30мг двічі на день, що відповідає сумарним денним дозам від 5 до 60мг сполуки (I)] запобігало розвитку венозної тромбоемболії (VTE) у дорослих суб'єктів, яким призначене тотальне ендопротезування тазобедрового суглоба, порівняно з еноксапарином, що є підтвердженням принципу застосування сполуки (I) за цим призначенням.

Зниження показників VTE (первинний комплексний клінічний результат, що включає DVT, PE і смерть) внаслідок призначення сполуки (I) залежало від дози в діапазоні від 2,5 до 20мг, яка призначалась двічі на день. При цьому зазначені показники знизились з 22,2% до 10,2% порівняно з 16,8% у групі, якій призначали еноксапарин. Показник виникнення захворювання у групі, якій призначали 30мг один раз на день, становив 15,1% (Таблиця 1-1).

На основі сумарних денних доз доза в 30мг, що призначається один раз на день, чітко відповідає залежності ефекту від дози, яка спостерігається у діапазоні від 2,5 до 20мг, що призначаються двічі на день, що відповідає сумарним денним дозам від 5 до 40мг.

Таблиця 1-1

Показник первинного клінічного результату  
щодо ефективності і його індивідуальні компоненти (суб'єкти РР)

	Доза сполуки (I) 2,5мг двічі на день (N=63)	Доза сполуки (I) 5мг двічі на день (N=63)	Доза сполуки (I) 10мг двічі на день (N=55)	Доза сполуки (I) 30мг один раз на день (N=73)
Первинна ефективність, комплексний клінічний результат [n (%)]	14 (22,2%)	15 (23,8%)	11 (20,0%)	11 (15,1%)
	Доза сполуки (I) 20мг двічі на день (N=59)	Доза сполуки (I) 30мг двічі на день (N=46)	Епохарарін 40мг один раз на день (N=107)	
Первинна ефективність, комплексний клінічний результат [n (%)]	6 (10,2%)	8 (17,4%)	18 (16,8%)	

Резюме: Вищенаведені дані чітко демонструють ефективність призначення сполуки (I) один раз на день, а саме менше випадків комплексних клінічних результатів, тобто менше випадків DVT, PE або смерті порівняно із станами, що не лікувались, та станами, що лікувались за стандартною схемою терапії. Крім того, призначення один раз на день так само ідеально ефективно, як і призначення двічі на день.

б) Результати щодо безпеки:

Число постоперативних кровотеч збільшилось внаслідок збільшення доз сполуки (I), що свідчить про одноманітну реакцію на дозу (таблиця 1-2).

Проте, важливо відзначити, що смертельних кровотеч та кровотеч у критичних для життя органах, а також клінічних кровотеч, які не піддавались лікуванню, зафіксовано не було. Більшість кровотеч, оцінених як значні, мали відношення до ділянки хірургічного втручання, при цьому звіти про ускладнення у заживленні ран у таких суб'єктів відсутні.

На основі сумарних денних доз доза в 30мг, що призначається один раз на день, чітко відповідає залежності ефекту від дози, яка спостерігається у діапазоні від 2,5 до 30мг, що призначаються двічі на день, що відповідає сумарним денним дозам від 5 до 60мг.

Таблиця 1-2

Відсоток пост оперативних кровотеч (пацієнти з групи по вивченню безпеки)

	Доза сполуки (I) 2,5мг двічі на день (N=76)	Доза сполуки (I) 5мг двічі на день (N=80)	Доза сполуки (I) 10мг двічі на день (N=68)	Доза сполуки (I) 30мг один раз на день (N=88)
Будь-який випадок сильної кровотечі [n (%)]	0 (0,0%)	2 (2,5%)	2 (2,9%)	4 (4,5%)
	Доза сполуки (I) 20мг двічі на день (N=77)	Доза сполуки (I) 30мг двічі на день (N=74)	Еноксапарин 40мг один раз на день (N=162)	
Будь-який випадок сильної кровотечі [n (%)]	5 (6,5%)	8 (10,8%)	0 (0,0%) *	

\* У випадку використання НММГ у подібних тестах спостерігались випадки сильних кровотеч у 1,5 - 5,3% пацієнтів (Шоста Конференція-консилиум АССР з антитромботичної терапії (Chest 2001; 119: 132S-175S).

Резюме: Вищенаведені дані чітко свідчать про безпеку призначення сполуки (I) один раз на день. Кількість випадків сильних кровотеч незначна, приблизно як і у випадку терапії за стандартною

схемою і знову таки повністю відповідає результатам, які досягаються при призначенні дози двічі на день.