

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393247** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.16

(22) Дата подачи заявки
2022.05.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/56* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61K 9/46 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(54) ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ВО РТУ, СОДЕРЖАЩИЕ БУДЕСОНИД, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА

(31) 21174941.1

(32) 2021.05.20

(33) EP

(86) PCT/EP2022/063514

(87) WO 2022/243405 2022.11.24

(71) Заявитель:
ДР. ФАЛЬК ФАРМА ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

Вильхельм Рудольф, Мюллер Ральф,
Грайнвальд Роланд, Прёльс Маркус
(DE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к шипучим таблеткам, диспергируемым во рту, содержащим будесонид, которые назначают пациентам, страдающим от эозинофильного эзофагита, причем полное заживление слизистой оболочки (т.е. глубокая эндоскопическая и глубокая гистологическая ремиссия), а также даже глубокая ремиссия заболевания (т.е. глубокая клиническая, и глубокая эндоскопическая, и глубокая гистологическая ремиссия), достигаются с помощью режима лечения, предусматривающего введение указанных шипучих диспергируемых во рту таблеток в течение по меньшей мере шести-двенадцати недель во время индукционного периода, а затем до трех лет в качестве поддерживающего лечения.

A1

202393247

202393247

A1

ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ, ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ВО РТУ, СОДЕРЖАЩИЕ БУДЕСОНИД, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА

5

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) концептуально определен в пересмотренных консенсусных рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЭоЭ как «хроническое антиген-/иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся воспалением слизистой оболочки пищевода с преобладанием эозинофилов, вызывающее симптомы дисфункции пищевода». В настоящее время ЭоЭ определяют как сочетание клинических симптомов дисфункции пищевода, чаще всего дисфагии и боли в груди, а также гистологическим обнаружением не менее 15 эозинофилов в одном поле зрения микроскопа при большом увеличении (hpf – high power microscopic field) при биопсии слизистой оболочки пищевода и врачам следует его диагностировать с учетом всей клинической и патологоанатомической информации; ни один из этих параметров не следует интерпретировать изолированно.

Эозинофильный эзофагит в основном встречается в промышленно развитых странах, таких как Европа, США, Канада и Австралия, с увеличением распространенности и заболеваемости. В недавнем системном обзоре *Navarro P., Arias A. et al., Aliment Pharmacol Ther, 2019;49:1116–1125*, совокупная распространенность ЭоЭ составила 34,4 случая на 100 000 жителей (95% CI, 23,1-47,5), при этом совокупная заболеваемость ЭоЭ составила 6,6/100 000 человеко-лет (95% CI, 3-11,7) у детей и 7,7/100 000 (95% CI, 1,8-17,8) у взрослых. Мужчины болеют чаще, чем женщины: на их долю приходится около 76% взрослых пациентов и 66% пациентов мальчиков. Эозинофильный эзофагит поражает все возрастные группы с пиком в возрасте от 20 до 50 лет.

У взрослых наиболее частыми клиническими симптомами являются периодическая дисфагия при приеме твердой пищи (диапазон: 29-100% в зависимости от серии) и задержка пищи (диапазон: 25-100%). В одном сообщении показано, что ЭоЭ является причиной 50% случаев закупорки пищевода в одном учреждении. Сообщают также о симптомах, подобных

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (диапазон: 7-100%). У некоторых пациентов наблюдают боль в груди, не связанную с глотанием (диапазон: 1-58%), боль в животе (диапазон: 3-25%), диарею и потерю веса. Многие взрослые имеют симптомы, включая периодические нарушения пищевого поведения, задолго до постановки диагноза ЭоЭ.

Эозинофильный эзофагит, как правило, представляет собой хроническое заболевание с персистирующими или рецидивирующими симптомами, но не характеризуется изъязвлением или деструкцией слизистой оболочки и, по-видимому, не ограничивает продолжительность жизни. На сегодняшний день основными выявленными осложнениями являются стриктуры пищевода и небольшой диаметр пищевода, часто приводящие к затруднениям глотания (т. е. дисфагии) вплоть до застревания пищи. При обнаружении таких результатов, рентгенологически или при эндоскопии, следует вызвать высокий индекс подозрения на ЭоЭ и необходимо получить образцы биопсии слизистой оболочки. Рекомендуют тщательное долгосрочное наблюдение. Другие хронические проблемы включают задержку развития и непереносимость питания у детей. Однако, если не лечить в течение длительного времени, в результате ремоделирования пищевода развиваются стриктуры.

Dellon et al. (Gastroenterology, 2012, 143: 321-324) провели рандомизированное исследование для сравнения лечения эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) с помощью распыления и последующего проглатывания с лечением вязкой суспензией для приема внутрь. Пациенты получали будесонид по 1 мг два раза в день либо распылением с последующим проглатыванием, либо в виде вязкой суспензии для приема внутрь в течение восьми недель. После лечения количество эозинофилов заметно улучшилось в группе, получавшей вязкую суспензию перорально, но не в группе, которую распыляли и затем проглатывали. Исследование иллюстрирует важность адекватного воздействия на пищевод для обеспечения эффективности.

Показано весьма благоприятное действие системных и топических кортикостероидов при лечении воспалительных заболеваний. Однако лечение кортикостероидами связано с побочными эффектами. Длительное лечение системными кортикостероидами сопряжено с тяжелыми побочными эффектами, в основном зависящими от продолжительности и дозировки препарата.

Напротив, будесонид действует преимущественно локально из-за его сродства с тканями и высокой степени метаболизма при первом прохождении через печень, а также он продемонстрировал положительное соотношение польза/риск при ЭоЭ. Однако неясно, может ли длительное применение поддерживать клинико-патологическую ремиссию.

Как уже было показано *Dellon et al., Gastroenterology, 2012*, время контакта лекарства со слизистой оболочкой, измеренное с помощью сцинтиграфии, выше в группе, принимавшей вязкую суспензию будесонида для приема внутрь, чем в группе, получавшей будесонид через распыление с последующим проглатыванием, ($P < 0.005$). Вязкая суспензией для приема внутрь обеспечивает значительно более высокий уровень воздействия терапевтического агента на пищевод, что коррелирует с пониженным количеством эозинофилов. При применении такого перорального состава вязкой суспензии и применения будесонида по 1 мг два раза в день 64% пациентов по сравнению с 27% в группе распыления и последующего проглатывания достигли полной гистологической ремиссии (т.е. <1 эозинофила в поле зрения микроскопа при большом увеличении), главным образом, за счет длительного времени контакта.

Greuter et al. (American Journal of Gastroenterology, 2017, 112(10), 1527-1535) описывают длительное лечение эозинофильного эзофагита путем проглатывания топических кортикостероидов. В этом исследовании кортикостероиды, приготовленные для лечения астмы, использовали не по назначению в виде вязких растворов кортикостероидов. Вязкие суспензии, содержащие 1,0 мг флутиказона или будесонида, вводили два раза в день. Сообщают, что «глубокой ремиссии» (сочетания клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии) достигают в среднем после 89 недель лечения. В деталях, понятие «глубокая ремиссия» означает «длительную клиническую ремиссию: отсутствие каких-либо симптомов, связанных с ЭоЭ (дисфагия и загрудинная боль, не связанная с глотанием), при неограниченном питании в течение как минимум 6 месяцев; эндоскопическая воспалительная ремиссия: полное отсутствие признаков воспаления, в частности белого экссудата, бороздок и отека; гистологическая воспалительная ремиссия: максимальное количество эозинофилов составляет <5 эозинофилов/hpf». Однако это определение все же допускает некоторое воспаление (т.е. 1-4 эозинофила/hpf) и

некоторые эндоскопические признаки стриктурного заболевания и поэтому является менее строгим, чем определения ремиссии, используемые для настоящего изобретения. Примеры, представленные ниже, ясно демонстрируют превосходную эффективность действий по настоящему изобретению по сравнению с опубликованным уровнем техники.

5 Таблетки, диспергируемые во рту, например описанные в EP2886108 и EP3086782, представляют собой хорошо воспринимаемые фармацевтически составы, подходящие для воздействия на пищевод, которые позволяют небольшим количествам будесонида после распада диспергируемой во рту таблетки достигать пищевода в течение периода от примерно 2 минут до 20 минут, предпочтительно примерно за 2-5 минут. Примеры, описанные в этих двух европейских патентах, предпочтительно используются согласно настоящему изобретению.

15 В настоящем изобретении будесонид предпочтительно вводят в виде шипучих таблеток, диспергируемых во рту, которые содержат 0,5 мг, или 1,0 мг, или 2,0 мг будесонида. Шипучее действие обусловлено солью, по меньшей мере, одной фармацевтически приемлемой кислоты, которая в водной среде, в частности во рту, содержащем слюну, может выделять газ, которым предпочтительно является CO₂, в сочетании с другой кислотой. Шипучая таблетка содержит соль еще одной слабой кислоты или еще одну слабую кислоту, которая снижает значение pH в водном растворе. Предпочтительно используемая шипучая таблетка, диспергируемая во рту, имеет массу от 100 до 200 мг, предпочтительно от 130 до 150 мг. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения диспергируемая во рту шипучая таблетка содержит сукралозу вместо аспартама в количестве примерно от 0,1 до 25 1,0% по массе в расчете на массу диспергируемой во рту шипучей таблетки. Соль фармацевтически приемлемой кислоты может выделять газ в водную среду полости рта (слюну) вместе с кислотой. Важным компонентом шипучей таблетки, диспергируемой во рту, является по меньшей мере один из карбонатов, выбранный из группы, состоящей из NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₂ и CaCO₃ 30 или их смесей. Соль другой фармацевтически приемлемой слабой кислоты, которая снижает значение pH в водном растворе (в слюне), представляет собой динатрийцитрат, моносодийцитрат или их смесь.

Шипучую таблетку, диспергируемую во рту, которую предпочтительно используют согласно настоящему изобретению, кладут на кончик языка и разрыхлители медленно движутся под действием реакции между слюной и шипучей системой. Таблетка сравнительно небольшая, диаметром около 5-10 мм и высотой 1,5-3,0 мм. Таблетки готовят путем приложения соответствующего давления в процессе таблетирования, чтобы прочность на излом составляла примерно от 10 Н до 100 Н, а хрупкость составляла не более 5%.

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – хроническое воспалительное заболевание пищевода. Для диагностики ЭоЭ учитывают следующие критерии:

- наличие симптомов нарушения функции пищевода и преимущественное эозинофильное воспаление пищевода;
- эндоскопические оценки, в частности, эндоскопические признаки, связанные с ЭоЭ, такие как отек, кольца, экссудат, продольные бороздки и/или стриктуры.

Эозинофил – это воспалительная клетка поздней фазы, которая играет важную роль в восстановлении и ремоделировании тканей. Эозинофильное воспаление может вызвать фиброз с последующим сужением просвета и образованием стриктур, что в конечном итоге приводит к нарушению функций пищевода. Предполагают, что ЭоЭ представляет собой прогрессирующее фибростенотическое заболевание, поскольку имеются признаки связи степени фиброза с продолжительностью заболевания. По мере прогрессирования заболевания можно наблюдать сочетание воспалительных и фиброзных признаков.

Одним из потенциальных диагностических инструментов для оценки активности и прогрессирования заболевания, который дает информацию о ремоделировании пищевода, является эндоскопическая визуализация. Характерные аномалии пищевода для ЭоЭ, которые можно увидеть во время эндоскопии, включают:

- отеки (потеря сосудистой маркировки)
- кольца (трахеализация)
- экссудат (белые бляшки)
- продольные бороздки (вертикальные линии) и
- стенозы.

Эти особенности можно оценить и классифицировать по их наличию и интенсивности, используя утвержденную эндоскопическую эталонную оценку (называемую EREFS), опубликованную *Hirano et al., Gut, 2013;62(4):489-495*.

Основные особенности

- 5 Фиксированные кольца (также называемые концентрическими кольцами, гофрированным пищеводом, гофрированными кольцами, кольцевидным пищеводом, трахеализацией)
- Степень 0: нет
 - Степень 1: легкая (незначительные круговые гребни)
- 10 ● Степень 2: умеренная (отчетливые кольца, не мешающие прохождению стандартного диагностического эндоскопа для взрослых (наружный диаметр 8–9,5 мм)
- Степень 3: тяжелая (четкие кольца, не позволяющие провести диагностический эндоскоп).
- 15 Экссудаты (также называемые белыми пятнами, бляшками)
- Степень 0: нет
 - Степень 1: легкая (поражения охватывают $\leq 10\%$ площади поверхности пищевода)
 - Степень 2: тяжелая (поражения занимают $>10\%$ площади поверхности
- 20 пищевода)
- Бороздки (также называемые вертикальными линиями, продольными бороздами)
- Степень 0: отсутствуют
 - Степень 1: присутствуют
- 25 Отек (также называемый уменьшением сосудистых отметин, бледностью слизистой оболочки)
- Степень 0: отсутствует (присутствует отчетливая васкуляризация)
 - Степень 1: потеря четкости или отсутствие сосудистых отметин.
- Стриктур
- 30 ● Степень 0: отсутствует
- Степень 1: присутствует

Незначительная особенность

Так называемый «креп-бумажный» пищевод (хрупкость или разрыв слизистой оболочки при прохождении диагностического эндоскопа, но не после расширения пищевода).

- 5
- Степень 0: отсутствует
 - Степень 1: присутствует

Суммарная оценка колеблется в пределах 0-9 баллов.

Суммарная оценка EREFS «0 баллов» определяет «глубокую эндоскопическую ремиссию», то есть полное отсутствие каких-либо
10 воспалительных или фибростенотических признаков ЭоЭ. Эндоскопическую оценку особенностей пищевода при эозинофильном эзофагите проводят в соответствии с содержанием *Hirano et al.* Глубокой эндоскопической ремиссии согласно настоящему изобретению достигают при достижении общей оценки EREFS 0 баллов. Таким образом, высокие стандарты применяют к определению
15 глубокой эндоскопической ремиссии, поскольку все перечисленные выше признаки должны быть оценены как 0. Это определение «глубокой эндоскопической ремиссии» гораздо более строгое и его труднее достичь, чем приведенное выше определение, опубликованное *Greuter et al. (American Journal of Gastroenterology, 2017, 112(10), 1527-1535)*.

20 Поскольку эндоскопическое определение позволяет только визуально оценить воспалительные и фиброзные признаки слизистой оболочки, но не подходит для выявления изменений функции органа, то есть самого пищевода, в дополнение к эндоскопии для изучения изменений функции пищевода можно использовать объективную и измеряемую систему. Эндолуменальный зонд для
25 функциональной визуализации просвета (EndoFLIP®, фирма Crospon Ltd., Голуэй, Ирландия) представляет собой коммерческий катетер для визуализации просвета, который становится новым стандартом для оценки размеров просвета и соответствия требованиям. Баллонный катетер размещают рядом с эндоскопом во время осмотра пациента и наполняют жидкостью до низкого давления
30 растяжения 40 мм рт. ст. или до 60 мл. Устройство содержит цилиндрический мешок, который можно надувать проводящей жидкостью, одновременно измеряя площадь поперечного сечения (CSA – cross-sectional area), давление внутри

мешка и приложенный объем для расчета растяжимости пищевода, что имитирует его функцию.

Предполагают, что оценка растяжимости пищевода с использованием зонда для визуализации функционального просвета (FLIP – functional lumen imaging probe) представляет объективную меру для описания процессов фибростенотического ремоделирования у пациентов с ЭоЭ и влияния на эти процессы фибростенотического ремоделирования при лечении по настоящему изобретению. Считают, что при отсутствии лечения хроническое воспаление при ЭоЭ прогрессирует до фибростенотических изменений, проявляющихся в виде характерного кольцевидного и стриктурированного пищевода, что может привести к механической обструкции пищевода и связанным с ней симптомам, в частности дисфагии.

Терапевтический успех лечения может быть определен достижением глубокой эндоскопической ремиссии, определяемой как модифицированная оценка EREFS, равная «0 баллов», и ее физиологическим последствием, т.е. увеличением растяжимости пищевода, измеренной с помощью метода EndoFLIP®. В функциональном зонде для визуализации просвета (FLIP) используют импедансную планиметрию высокого разрешения для визуализации трехмерной аппроксимации внутрипросветной анатомии пищевода во время объемного растяжения. Часто у пациентов с ЭоЭ растяжимость пищевода снижается по сравнению со здоровой популяцией.

Настоящее изобретение обеспечивает схему лечения с применением шипучих таблеток, диспергируемых во рту, содержащих будесонид, как описано в настоящем изобретении, для применения в лечении эозинофильного эзофагита, где глубокую эндоскопическую ремиссию (EREFs=0 баллов) и глубокую гистологическую ремиссию (0 эозинофилов/hpf) достигают за счет применения шипучей таблетки, диспергируемой во рту, два раза в день в течение по меньшей мере шести недель (42 дней), а также для поддержания в течение по меньшей мере 48 недель. Глубокую эндоскопическую ремиссию и глубокую гистологическую ремиссию обозначают в контексте настоящего изобретения как «полное заживление слизистой оболочки».

Добавлением к определению «полное заживление слизистой оболочки» является полное отсутствие основных клинических симптомов ЭоЭ (т.е. проблем

с глотанием (дисфагия) и болей при глотании (одинофагия)), которые оба оценены как «0» каждый по числовой рейтинговой шкале 0–10 баллов (NRS – Numerical Rating Scales; где 0 баллов означает «отсутствие симптомов вообще» и 10 баллов означают «самый тяжелый симптом») каждый день в течение
5 последних 7 дней, что приводит к наиболее строгому определению конечной точки для достижения одновременно глубокой клинической, глубокой эндоскопической и глубокой гистологической ремиссии, которые в контексте настоящего изобретения обозначают как «глубокая ремиссия заболевания»).

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего
10 изобретения схема лечения включает период индукции и период поддержания. Удивительно, но во время индукционного периода длительностью 6-12 недель уже достигается полное заживление слизистой оболочки. В течение индукционного периода пациента лечат шипучими таблетками,
15 диспергируемыми во рту, как описано в настоящем изобретении, причем два раза в день, предпочтительно утром и вечером, вводят таблетку, содержащую 1 мг будесонида. В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения индукционную терапию можно проводить путем введения один раз в день шипучей таблетки, диспергируемой во рту, содержащей 2 мг будесонида.

После индукционного периода следует поддерживающий период, который
20 длится от 48 недель до 3 лет. В период поддерживающего лечения шипучие таблетки, диспергируемые во рту, предпочтительно принимать два раза в день вместе с таблеткой будесонида по 1 мг. В другом варианте осуществления диспергируемую во рту таблетку, содержащую 0,5 мг будесонида, вводят два
25 раза в день. В альтернативном варианте поддерживающее лечение можно проводить путем введения один раз в день шипучей таблетки, диспергируемой во рту, содержащей либо 1 мг, либо 2 мг будесонида.

Одним из наиболее замечательных эффектов, достигаемых при
использовании настоящей схемы лечения, является то, что можно избежать и
частично обратить вспять фиброstenотические изменения пищевода. Это
30 важный аспект, поскольку как только в пищеводе начинается процесс преобразования тканей, лечение пациента может стать очень трудным и могут возникнуть длительные симптомы дисфункции пищевода, включая частые болюсные закупорки.

Другим неожиданным эффектом является полное заживление слизистой оболочки и даже глубокая ремиссия заболевания, которые могут быть достигнуты с помощью настоящего изобретения после короткого периода индукции и поддерживаться в течение длительного времени.

5 Режим дозирования по настоящему изобретению включает введение пациенту шипучей таблетки, диспергируемой во рту, в дозах 0,5 мг или 1,0 мг будесонида два раза в день или 2 мг будесонида один раз в день. Применение предпочтительно осуществляют в режиме дозирования, при котором два раза в день применяют 1 мг будесонида в виде одной диспергируемой во рту таблетки, содержащей 1 мг будесонида. В другом варианте можно принимать две 10 таблетки, содержащие 0,5 мг будесонида, утром и одну таблетку, содержащую 1 мг будесонида, или две таблетки, содержащие 0,5 мг будесонида, вечером. Индукционную терапию следует проводить в течении периода от шести недель (42 дней) до 12 недель (84 дня) для индукции глубокой эндоскопической ремиссии и, кроме того, полного заживления слизистой оболочки. За 15 индукционным лечением следует поддерживающее лечение продолжительностью от 48 недель до 3 лет по решению лечащего врача.

 Дезинтеграция каждой шипучей таблетки, диспергируемой во рту, происходит в промежуток времени от по меньшей мере 2 мин до примерно 10 20 мин, предпочтительно в течение периода времени, продолжающегося по меньшей мере от 2 мин до примерно 5 мин, но может занимать до 20 мин. Такая продленная дезинтеграция шипучей таблетки, диспергируемой во рту, приводит к непрерывному выделению слюны, в которой во время дезинтеграции суспендируется будесонид. В течение этого продленного периода дезинтеграции 25 пациент проглатывает в среднем в 10 раз больше слюны, содержащей будесонид. Предполагают, что встречающиеся в природе мукоадгезивные агенты в слюне обеспечивают стабильное покрытие пищевода, благодаря чему будесонид приводится в тесный контакт с клетками внешней поверхности пищевода, обеспечивая быстрое поглощение будесонида.

30 До сих пор считалось, что остановка и обращение фибростенотического ремоделирования вспять представляет длительный процесс, требующий времени. Таким образом, было неясно, может ли медикаментозное лечение, способное вызвать и, кроме того, поддерживать глубокую эндоскопическую

ремиссию в течение более длительного периода, также остановить и частично
обратить вспять фибростенотическое ремоделирование. Однако достижение
глубокой эндоскопической ремиссии повышает вероятность остановки процесса
фибростенотического ремоделирования и даже его возврата вспять. Таким
5 образом, можно наблюдать улучшение растяжимости пищевода до нормальных
значений.

Неожиданно было установлено, что схема лечения, а именно по крайней
мере 6-недельное лечение шипучими таблетками, диспергируемыми во рту и
содержащими по 1 мг будесонида, назначаемыми два раза в день пациентам с
10 ЭоЭ с активным заболеванием, также может привести к глубокой
эндоскопической ремиссии у значительно большего числа пациентов по
сравнению с плацебо, как показано на Фиг. 1.

Фигура 1 представляет собой краткое изложение результатов, наблюдаемых
в клиническом исследовании EOS-1, описанном ниже в примерах. На исходном
15 уровне индукционного ремиссионного лечения ни у одного из пациентов не
было глубокой эндоскопической ремиссии (EREFs=0 баллов). Лечение
шипучими таблетками, диспергируемыми во рту, содержащими 1 мг будесонида,
которые вводят два раза в день, приводит к тому, что 42% пациентов достигают
глубокой эндоскопической ремиссии через 6 недель (42 дня после начала
20 лечения) по сравнению с 0% пациентов, получавших плацебо.

Такой неожиданный быстрый успех (т.е. достижение глубокой
эндоскопической ремиссии) целевого лечения шипучими таблетками,
диспергируемыми во рту, также отражается в наблюдаемых быстрых и высоких
показателях (89,8%) глубокой гистологической ремиссии (т.е. «0»
25 эозинофилов/hpf во всех биопсиях), которую достигают при 6-недельном
лечении шипучими таблетками, диспергируемыми во рту и содержащими по 1
мг будесонида два раза в день, по сравнению с 0% при приеме плацебо.

Такое быстрое начало действия и исключительная эффективность могут
быть хорошо объяснены специальной фармацевтической композицией, ее
30 высвобождением и профилем воздействия на пищевод согласно настоящему
изобретению.

В недавнем сцинтиграфическом исследовании неожиданно было показано,
что меченная индием (^{111}In) шипучая таблетка, диспергируемая во рту, которая

содержит 1 мг будесонида, обеспечивает значительно более длительное удержание радиоактивности (а, следовательно, и будесонида) в слизистой оболочке пищевода, чем 5 мл пероральной вязкой суспензии, меченной ^{111}In , с будесонидом (0,2 мг/мл).

5 Репрезентативная картина процентной доли радиоактивности, наблюдаемой с течением времени в пищеводе, показана на Фиг. 2. Исследование проводят на здоровых добровольцах (N=10). Каждый доброволец получает каждый из двух препаратов, при этом распределение индия наблюдали с помощью соответствующей сцинтиграфической камеры. В качестве областей особого
10 интереса определяют ротовую/буккальную область, пищевод и желудок. В разные периоды времени радиоактивность в пищеводе устанавливают по отношению к общей радиоактивности.

Кроме того, а также неожиданно из-за короткого периода лечения, составлявшего всего 6 недель, растяжимость пищевода (т.е. диаметр пищевода)
15 также значительно улучшилась по сравнению с плацебо, как показано на Фиг. 3.

На Фигуре 3 показано изменение растяжимости пищевода по сравнению с исходным уровнем (измеряют в мм). Значения измеряли через 42 дня после начала лечения с помощью тест-системы EndoFLIP. При лечении плацебо растяжимость пищевода уменьшается (что указывает на сужение диаметра
20 пищевода), тогда как растяжимость в группе, получавшей шипучие таблетки, диспергируемые во рту, содержащие 1 мг будесонида, вводимые два раза в день, значительно улучшена (что указывает на увеличение диаметра пищевода).

Такое значительное улучшение диаметра пищевода за такой короткий период времени, составляющий всего лишь 6 недель, можно объяснить
25 исключительно чрезвычайно высокой местной противовоспалительной активностью шипучих таблеток будесонида, диспергируемых во рту. Это достигается за счет способа высвобождения и доставки будесонида из шипучей таблетки, диспергируемой во рту, на слизистую оболочку пищевода и длительного времени его контакта со слизистой оболочкой.

30 Кроме того, что было неожиданно из-за короткого периода лечения, составлявшего всего 6 недель, новая схема лечения шипучими таблетками, диспергируемыми во рту, с дозой 1 мг будесонида при приеме два раза в день приводит к глубокой гистологической ремиссии 90%. Опять же, это вызвано

способом высвобождения и доставки будесонида из шипучей таблетки, диспергируемой во рту, на слизистую оболочку пищевода и длительным временем его контакта со слизистой оболочкой.

5 Помимо неожиданно высокой эффективности в улучшении растяжимости пищевода, а также в индукции глубокой эндоскопической и глубокой гистологической ремиссии, которые были достигнуты уже после 6-недельного курса лечения шипучими таблетками будесонида, содержащими по 1 мг (два
10 (два раза в день), полученные данные по длительному периоду показывают, что шипучие таблетки, диспергируемые во рту, с будесонидом в дозе 1 мг или 0,5 мг (два раза в день) сохраняют терапевтический успех также в течение 48 недель в плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, как представлено в Таблице 1 ниже:

Таблица 1. Курс «глубокой эндоскопической ремиссии» в течение 48 недель поддерживающего лечения (FAS-DB)

	Доля пациентов с глубокой эндоскопической ремиссией в течение 48-недельного поддерживающего лечения		
	0,5 мг будесонида два раза в день n=68	0,1 мг будесонида два раза в день n=68	Плацебо n=68
0 недель	34 (50,0%)	34 (50,0%)	35 (51,5%)
48 недель	36 (52,9%)	39 (57,4%)	4 (5,9%)

15 Кроме того, растяжимость пищевода (т.е. диаметра пищевода) также значительно улучшилась при лечении шипучими таблетками будесонида в течение 1 года поддерживающего лечения по сравнению с плацебо ($p = 0,021$), как показано на фиг. 4. Хотя растяжимость пищевода дополнительно улучшалась
20 и при более низкой дозе будесонида 0,5 мг, следует отметить, что статистическая дисперсия значений, полученных при применении будесонида 0,5 мг, существенно выше при лечении будесонидом 0,5 мг два раза в день. Поэтому предпочтительно назначать шипучие таблетки, диспергируемые во рту и содержащие 1 мг будесонида, два раза в день также во время поддерживающей
25 терапии.

Неожиданно во время длительного 2-летнего открытого поддерживающего лечения шипучими таблетками, диспергируемыми во рту и содержащими будесонид, только у 2 из 166 пациентов (1,2%) наблюдают клинический рецидив

или затрудненное прохождение пищи, что требует эндоскопического вмешательства или эндоскопической дилатации. Такое неожиданное изменение в естественном течении заболевания также нашло отражение в том факте, что доля пациентов с глубокой эндоскопической ремиссией в начале этой двухлетней фазы открытого лечения (55 из 82 пациентов (67,1%), которые были эндоскопированы) не ухудшилось в течение этого двухлетнего периода лечения. Более того, было неожиданностью, что при общем лечении в течение 3 лет шипучими таблетками с будесонидом, диспергируемыми во рту, удалось сохранить глубокую гистологическую ремиссию, т.е. 0 эозинофилов/мм² hpf примерно у 40 из 49 пациентов (81,6%) и даже для поддержания полного заживления слизистой оболочки примерно у 39 из 56 пациентов (69,6%).

Более того, 3-летнее непрерывное лечение шипучими таблетками, диспергируемыми во рту, приводит к устойчивому и клинически значимому улучшению растяжимости пищевода, как показано на фиг. 5, что указывает на то, что шипучие таблетки, диспергируемые во рту, содержащие 1 мг или 0,5 мг будесонида и принимаемые два раза в день, способны изменить естественный ход ЭоЭ, остановить и обратить вспять фибростенотическое ремоделирование и успешно предотвратить повторное возникновение таких проявлений.

Кроме того, при 6-недельной индукции ремиссионного лечения с последующим длительным до 3 лет поддерживающим лечением шипучими таблетками будесонида, диспергируемыми во рту, удалось достичь и постоянно поддерживать успех лечения даже по совокупности трех различных критериев глубокой ремиссии модифицировано и адаптировано по данным *Greuter et al. (American Journal of Gastroenterology, 2017, 112 (10), 1527-1535)* у подавляющего большинства пациентов (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Поддержание критериев «глубокой» ремиссии на протяжении 3 лет поддерживающего лечения.

	Всего:
Доля пациентов, сохраняющих глубокую эндоскопическую ремиссию от базового уровня DB до OLE2 EOT [§]	32 (91,4%) n=35
Доля пациентов, сохраняющих глубокую клиническую ремиссию от базового уровня DB до OLE2 EOT [§]	22 (88,0%) n=25
Доля пациентов, сохраняющих глубокую ремиссию, т.е. глубокую клиническую, глубокую эндоскопическую и гистологическую ремиссию от исходного уровня DB до OLE2 EOT ^{#&}	8 (66,7%) n=12

Глубокую эндоскопическую ремиссию определяют следующим образом: общие эндоскопические инструментальные показатели EEsAI (индекс активности эозинофильного эзофагита (EEsAI) соответствуют следующим критериям: фиксированные кольца = «Степень 0: отсутствуют» или «Степень 1: легкая», экссудаты = «Степень 0: отсутствуют», бороздки = «Степень 0: отсутствуют» отсутствует», отек = «Степень 0: отсутствует».

Глубокую клиническую ремиссию определяют как NRS для дисфагии «0» и NRS для боли при глотании «0».

Глубокую ремиссию определяют как состояние пациента, отвечающего следующим трем критериям:

Глубокая клиническая, глубокая эндоскопическая и гистологическая ремиссия (на основании пикового числа <5 эозинофилов/hpf).

Использование наиболее строгого определения понятия «глубокая ремиссия заболевания» [т.е. глубокая клиническая ремиссия: дисфагия и одинофагия, которые обе оценивают как «0» баллов (по числовой рейтинговой шкале NRS от 0 до 10 баллов (где 0 баллов означает «полное отсутствие симптомов», а 10 баллов означают «наиболее тяжелый симптом») каждый день в течение последних 7 дней; глубокая эндоскопическая ремиссия (эндоскопическая эталонная оценка EREFS «0» баллов) и глубокая гистологическая ремиссия (т.е. 0 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении)] и поддерживающее лечение до 3 лет шипучими таблетками с будесонидом, диспергируемыми во рту, удалось достичь и постоянно поддерживать такие очень строгие требования, определенные как «глубокая ремиссия заболевания» у 14 из 20 пациентов (70%).

На Фигуре 5 показано изменение растяжимости пищевода при переходе от скрининга к окончанию лечения во время 3-летнего поддерживающего лечения таблетками будесонида, диспергируемыми во рту. Отдельные данные, представленные в виде точек, отражают разных пациентов. В результате статистического анализа выяснили, что средняя (SD) растяжимость пищевода, измеренная в мм, увеличилась при 3-летнем поддерживающем лечении, при этом растяжимость увеличилась со среднего значения $15,0 \text{ мм} \pm (2,55)$, полученного при скрининге, т.е. до лечения, до $17,2 \text{ мм} \pm (2,17)$ ($P < 0,0001$). Таким образом, на Фигуре 5 представлены доказательства того, что в долгосрочной перспективе

растяжимость пищевода существенно улучшилась при лечении согласно изобретению.

Примеры

5 Результаты, показанные на Фигурах 1-5, получены в результате клинических испытаний, которые проводят следующим образом:

Пример 1. EOS-1 индукция ремиссии

10 **ПРЕДПОСЫЛКИ И ЗАДАЧИ:** это исследование является рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием для оценки эффективности и переносимости состава диспергируемых во рту шипучих таблеток, содержащих будесонид (ВОТ – budesonide orodispersible tablet), т.е. состава по настоящему изобретению, который позволяет доставлять лекарственное средство в пищевод у взрослых с активным ЭоЭ.

15 **МЕТОДЫ:** EOS-1 является базовым рандомизированным двойным слепым исследованием по индукции ремиссии у 88 взрослых пациентов с ЭоЭ, проведенное в нескольких европейских странах. Пациентов случайным образом распределяют на группы, получавшие ВОТ (1 мг два раза в день; n=59) или плацебо (n=29) в течение 6 недель. Первичной конечной точкой является полная ремиссия, основанная на клинических и гистологических факторах, включая тяжесть дисфагии и одинофагии <2 баллов по шкале от 0 до 10 («0» = отсутствие
20 симптомов; «10» = наиболее тяжелые симптомы) по каждому из 7 дней до окончания двойной слепой фазы и пикового количества эозинофилов <5 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении. Пациентам, которым не удалось достичь полной ремиссии в конце 6-недельной двойной слепой фазы, предлагают 6 недель открытого лечения ВОТ (по 1 мг два раза в
25 день).

30 **РЕЗУЛЬТАТЫ:** через 6 недель у 58% пациентов, получавших ВОТ, наблюдают полную клиническую и гистологическую ремиссию по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($P < 0,0001$). Вторичную конечную точку гистологической ремиссии достигают 93% пациентов, получавших ВОТ, по сравнению ни с одним пациентом, принимавшим плацебо ($P < 0,0001$). Через 12 недель 85% пациентов достигли ремиссии. Шестинедельное и 12-недельное применение ВОТ безопасно и хорошо переносится; у 5% пациентов получавших

ВОТ, развился симптоматический кандидоз легкой степени, который легко излечивался пероральным противогрибковым препаратом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В рандомизированном исследовании взрослых с активным ЭоЭ обнаружили, что шипучие таблетки, диспергируемые во рту, содержащие будесонид, значительно более эффективны, чем плацебо, в индукции 5 клинической и гистологической ремиссии.

Пример 2. EOS-2 испытание на поддержание ремиссии

ПРЕДПОСЫЛКИ И ЗАДАЧИ: Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) является 10 хроническим воспалительным заболеванием. Проглатываемые топические кортикостероиды эффективны для достижения перехода активного ЭоЭ в ремиссию. Однако неясно, эффективны ли эти препараты для длительного поддержания ремиссии.

МЕТОДЫ: EOS-2 является двойным слепым исследованием по сравнению 15 эффективности и безопасности 2 доз шипучих таблеток, диспергируемых во рту, содержащих будесонид (ВОТ; здесь называемых "диспергируемые во рту таблетки будесонида") против плацебо в поддержании ремиссии ЭоЭ в течении 48 недель с последующей 2-летней открытой фазой продления для непрерывной поддерживающей терапии с рекомендуемой дозой ВОТ 0,5 мг два раза в день (при необходимости доза может быть увеличена до 1 мг два раза в день). 20 Поддержание ремиссии определяют как отсутствие клинических и гистологических рецидивов и отсутствие преждевременной отмены по какой-либо причине. Двести четыре взрослых с ЭоЭ в состоянии клинической и гистологической ремиссии из 29 европейских исследовательских центров случайным образом распределены в группы, получающие ВОТ по 0,5 мг два раза 25 в день (n = 68), ВОТ по 1,0 мг два раза в день (n = 68) или плацебо дважды в день (n=68) в течение до 48 недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В конце двойного слепого 48-недельного лечения 73,5% 30 пациентов, получавших ВОТ по 0,5 мг два раза в день, и 75% пациентов, получавших ВОТ по 1,0 мг два раза в день, находятся в стойкой ремиссии по сравнению с 4,4% пациентов в группе плацебо ($P < 0,001$ для обоих сравнений ВОТ с плацебо). Среднее время до рецидива в группе плацебо составляет 87 дней. Частота нежелательных явлений одинакова в группах введения ВОТ и плацебо. Утренние уровни кортизола в сыворотке находятся в пределах нормы

относительно базового уровня и существенно не меняются во время лечения. У четырех пациентов, получавших ВОТ, развились бессимптомные низкие уровни кортизола в сыворотке. Клинически проявляемый кандидоз предположительно имеет у 16,2% пациентов в группе применения ВОТ в количестве 0,5 мг и у 5 11,8% больных в группе применения ВОТ в количестве 1,0 мг; все инфекции излечены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В исследовании 3й фазы до 48 недель лечения ВОТ (0,5 мг или 1,0 мг два раза в день) превосходит плацебо в поддержании ремиссии ЭоЭ. Обе дозы одинаково эффективными и хорошо переносятся.

ФОРМУЛА ИЗОРЕТЕНИЯ

1. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, содержащая будесонид, для применения при лечении эозинофильного эзофагита характеризующаяся тем, что
5 полное заживление слизистой оболочки достигается путем введения шипучей таблетки, диспергируемой во рту, два раза в день в течении по меньшей мере шести недель лечения, которое можно поддерживать до 144 недель.
2. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по п. 1,
10 характеризующаяся тем, что диспергируемая во рту таблетка содержит 0,5 мг будесонида.
3. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по п. 1,
15 характеризующаяся тем, что диспергируемая во рту таблетка содержит 1 мг будесонида.
4. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по п. 1,
характеризующаяся тем, что диспергируемая во рту таблетка содержит 2 мг будесонида и вводится один раз в день.
20
5. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из п.п. 1-4, характеризующаяся тем, что глубокую эндоскопическую ремиссию определяют как 0 баллов по эндоскопической эталонной оценки.
- 25 6. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из п.п. 1-4, характеризующаяся тем, что глубокую гистологическую ремиссию определяют как 0 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении во всех биопсиях.
- 30 7. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по п.п. 1, 2, 5 и 6, характеризующаяся тем, что диспергируемую во рту таблетку, содержащую 0,5 мг будесонида, вводят два раза в день на протяжении 6-12 недель для достижения индукции полного заживления слизистой оболочки.

8. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по п.п. 1, 3, 5 и 6, характеризующаяся тем, что диспергируемую во рту таблетку, содержащую 1 мг будесонида, вводят два раза в день на протяжении 6-12 недель для достижения индукции полного заживления слизистой оболочки.

10

9. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из п.п. 1-7, характеризующаяся тем, что полное заживление слизистой оболочки приводит к повышенной растяжимости пищевода.

15

10. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из п.п. 1-8, характеризующаяся тем, что полное заживление слизистой оболочки представляет собой глубокую эндоскопическую и глубокую гистологическую ремиссию.

20

11. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что глубокая клиническая ремиссия, определенная как «0» баллов по числовой рейтинговой шкале NRS для дисфагии и «0» баллов по числовой рейтинговой шкале NRS для боли при глотании, достигаются по меньшей мере у 85% пациентов, получивших лечение.

25

12. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся тем, что глубокая ремиссия заболевания, представляющая сочетание глубокой клинической ремиссии с дисфагией и одинофагией, которые обе оценивают как «0» баллов (по числовой рейтинговой шкале NRS от 0 до 10 баллов, где 0 баллов означает «полное отсутствие симптомов», а 10 баллов означают «наиболее тяжелый симптом») каждый день в течение последних 7 дней, глубокая эндоскопическая ремиссия с эндоскопической эталонной оценкой EREFS=0 баллов и глубокая

30

гистологическая ремиссия при 0 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении, поддерживается у 70% пациентов, получивших лечение, более 3 лет.

13. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из п.п. 1-10, характеризующаяся тем, что растворение во рту шипучей таблетки, диспергируемой во рту, происходит в промежуток времени от 2 минут до 20 минут под действием слюны.

5

14. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из п.п. 1-10, характеризующаяся тем, что растворение во рту шипучей таблетки, диспергируемой во рту, происходит в промежуток времени от 2 минут до 5 минут под действием слюны.

10

15. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по п.п. 1 и 3, характеризующаяся тем, что суточную дозу 2 мг вводят в виде одной таблетки, содержащей 1,0 мг будесонида, утром и дополнительной таблетки, содержащей 1,0 мг будесонида, вечером.

15

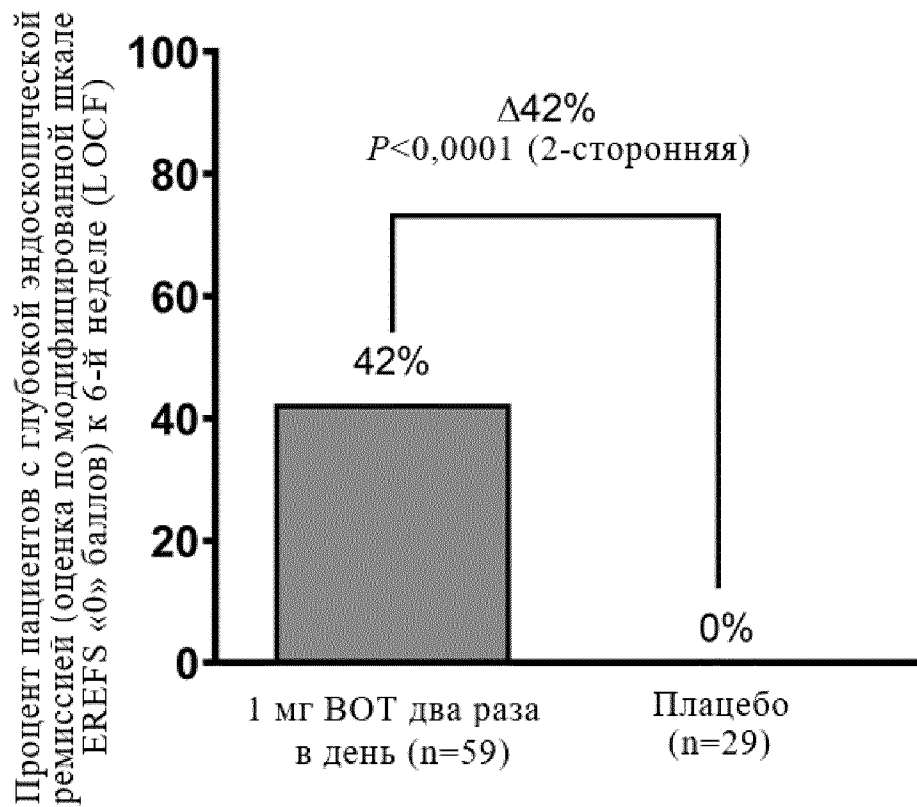
16. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из п.п. 1-12, где полное заживление слизистой оболочки приводит к приемлемой растяжимости пищевода.

20

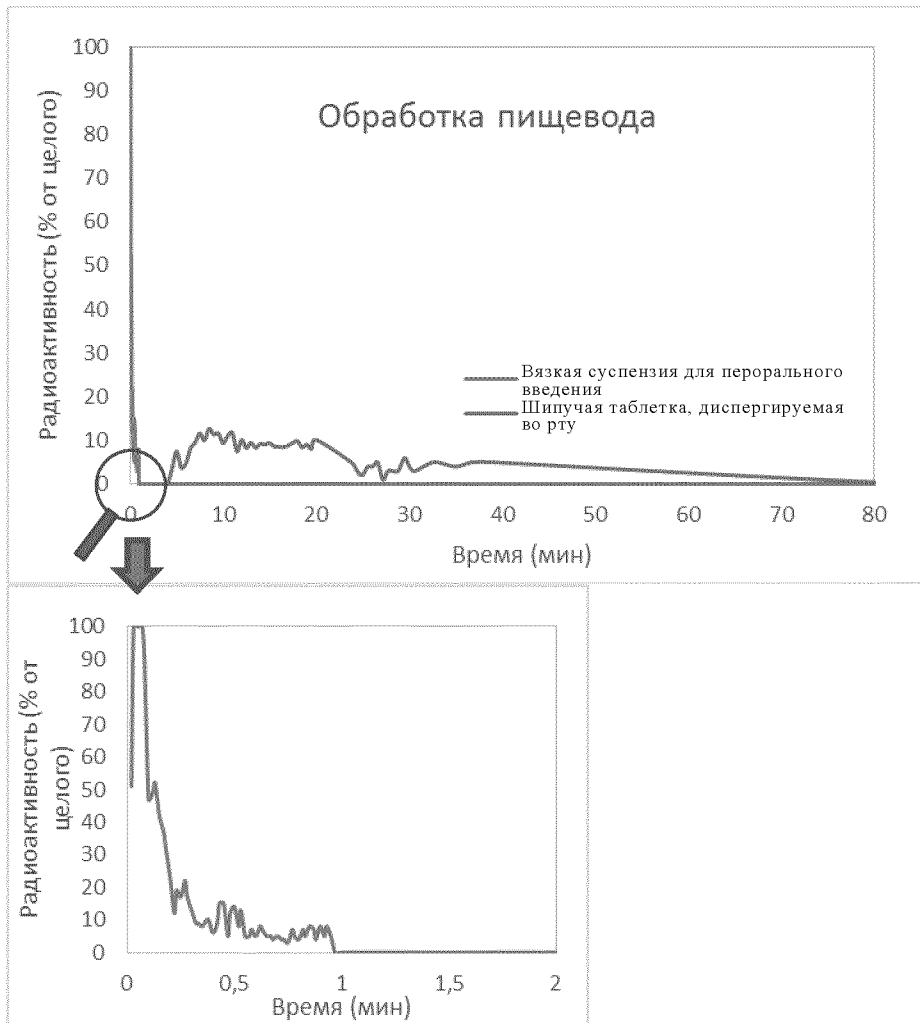
17. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из п.п. 1 и 4, характеризующаяся тем, что суточная доза будесонида составляет 2 мг, которую вводят в поддерживающей фазе.

25

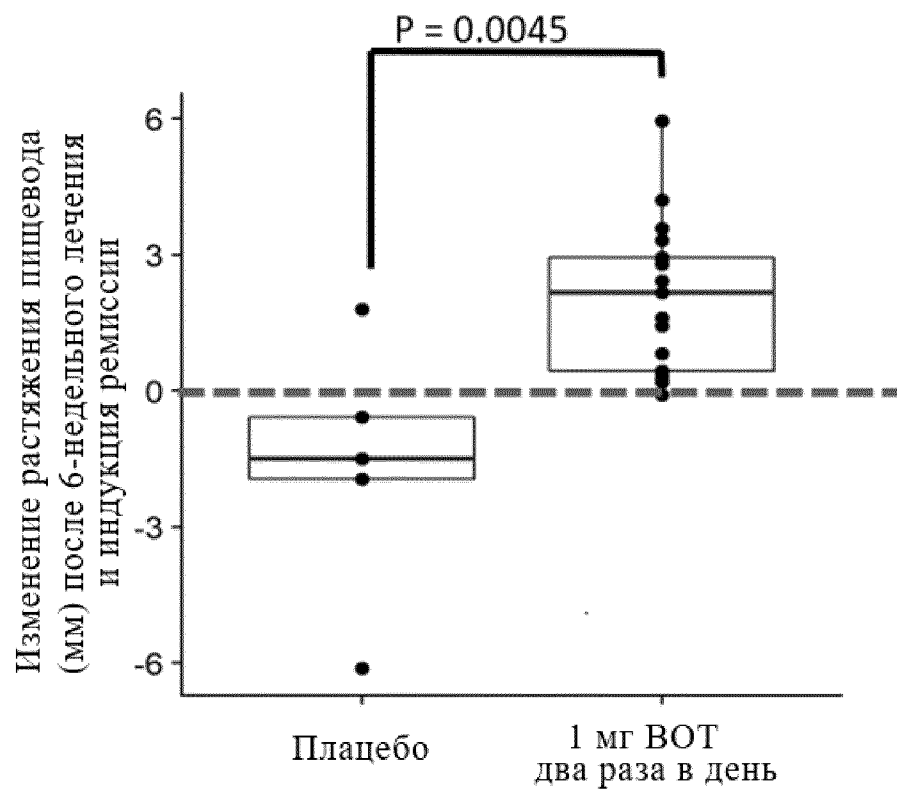
18. Шипучая таблетка, диспергируемая во рту, для применения по любому из п.п. 1-14, где поддерживающее лечение проводят в течение периода времени от шести недель до трех лет.



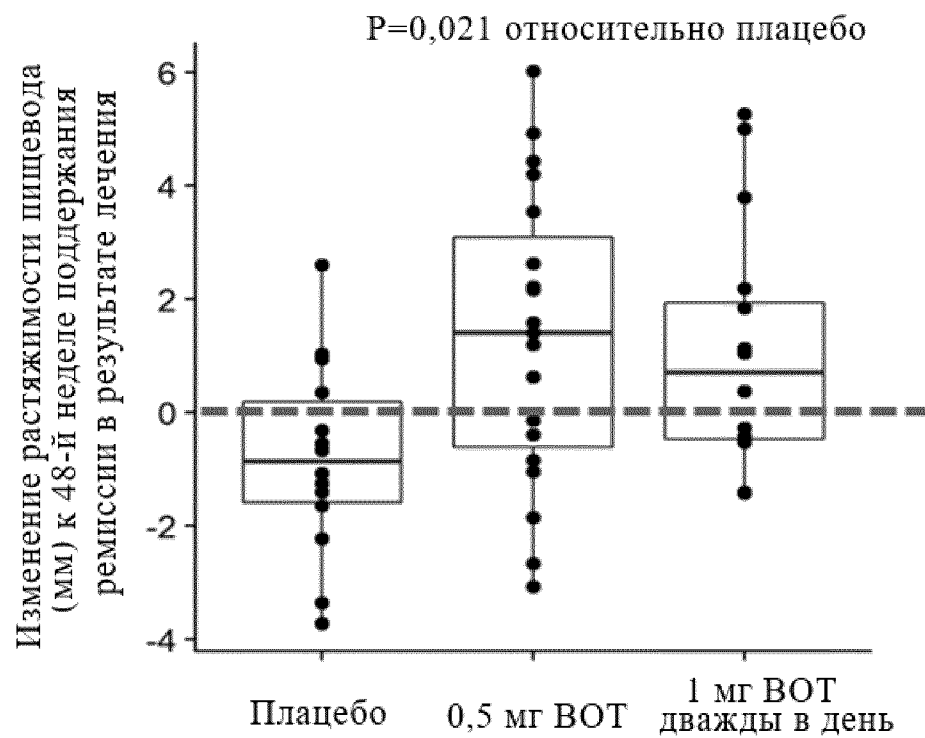
Фигура 1. Процент пациентов с глубокой эндоскопической ремиссией (оценка по модифицированной шкале EREFS «0» баллов) к 6-й неделе (LOCF).



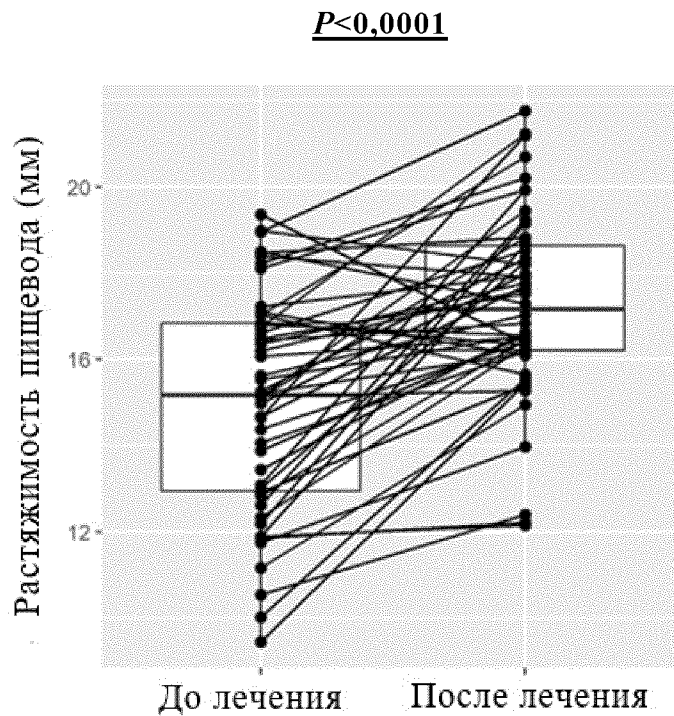
Фигура 2



Фигура 3. Изменение растяжения пищевода (мм) относительно начального уровня после 6-недельного лечения (LOCF).



Фигура 4. Изменение растяжимости пищевода (мм) относительно исходного уровня (поддержание) к 48-й неделе (LOCF).



Фигура 5. Изменение растяжимости пищевода от скрининга (до лечения) к окончанию лечения (после лечения) растяжимости пищевода во время 3-летнего поддерживающего лечения таблетками с будесонидом, диспергируемыми во рту. Средняя (SD) растяжимость пищевода (мм), увеличенная за 3 года поддерживающего лечения с 15,0 мм (2,55) до 17,2 мм (2,17) ($P < 0,0001$).