

Преимущество статинов компании KRKA в России

Вводный семинар для новых
сотрудников компании KRKA

Москва, июнь - 2005 г.

Разработка статинов компании KRKA ...



1996 - ловастатин (ХОЛЕТАР®)



1999 – симвастатин (ВАЗИЛИП®)



2002 – аторвастатин (АТОРИС®)

KRKA - единственная компания выпускающая 3 статина



таблетки 10, 20 и 40 мг
симвастатин



таблетки 20 и 40 мг
ловастатин

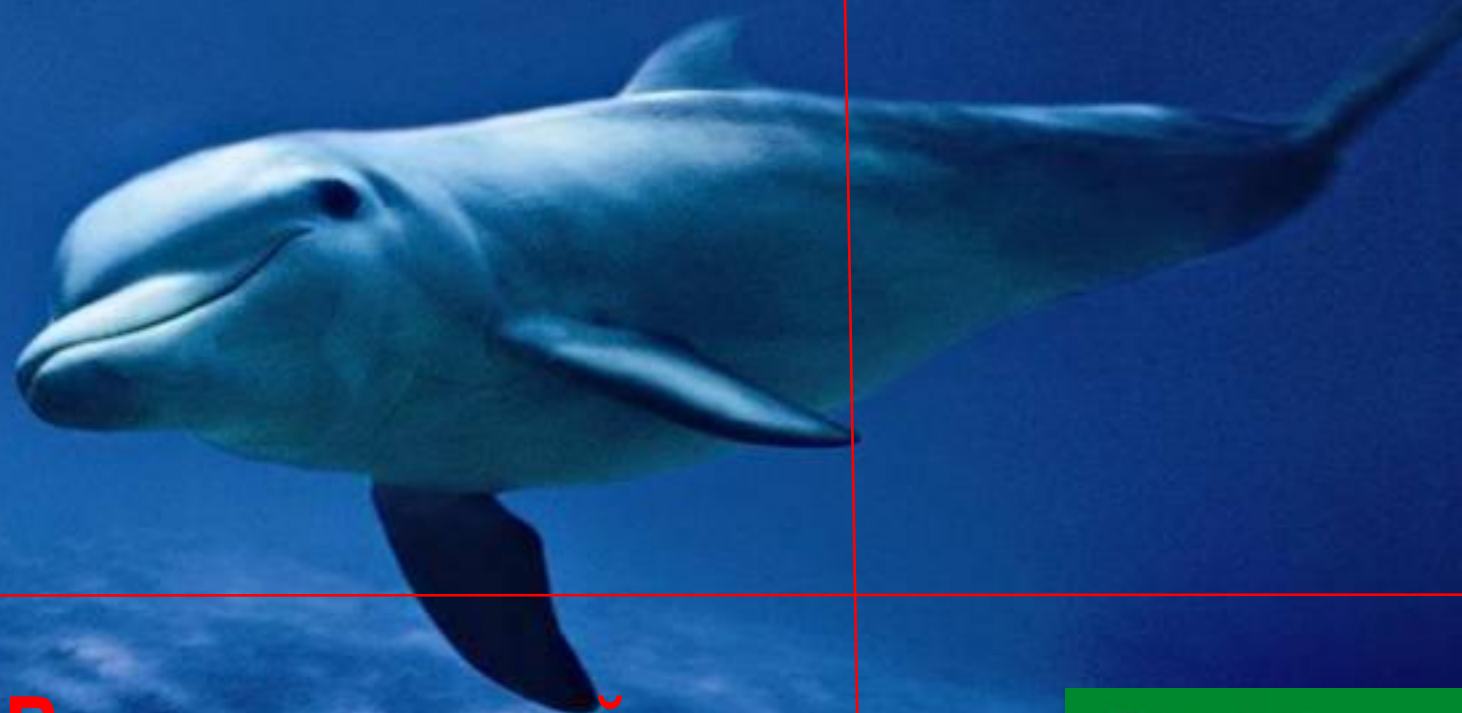


таблетки 10 и 20 мг
аторвастатин



СИМВАСТАТИН

таблетки по 10 мг, 20 мг и 40 мг



Вазилип®. Ваш сердечный друг



В бесконечной борьбе с болезнями, в стремлении к счастливой жизни и долголетию люди ищут себе союзника, сердечного друга, всегда готового прийти на помощь.

Вазилип = долголетие (симвастатин продлевает жизнь)

Долголетие = море (море - бессмертно; это абсолютное здоровье)

Море = дельфин (дельфин – символ моря, дружбы и дружелюбия)

Дельфин = Вазилип



О АТОРИС®

Надежный путь к цели

таблетки по 10 мг и 20 мг

аторвастатин



Имидж Холетара

ХОЛЭТАР®

таблетки по 20 мг и 40 мг

ловастатин



ХОЛЭТАР®

Europäisches Patentamt	European Patent Office	Office européen des brevets
Urkunde Certificate Certificat		
Es wird hiermit bescheinigt, daß für die in der beigefügten Patentschrift beschriebene Erfindung ein europäisches Patent für die in der Patentschrift beschriebenen Vorzüge erteilt worden ist.	It is hereby certified that a European patent has been granted in respect of the invention described in the annexed patent specification for the Contracting States designated in the specification.	Il est certifié qu'un brevet européen a été délivré pour l'invention décrite dans le brevet ci-joint, pour les États contractants désignés dans le formulaire de brevet.
Europäisches Patent Nr.	European Patent No.	Brevet européen n°
0702679		
Patentschrift	Prospekt of the Patent	Travaux de brevet
KKKA, Tovarna škrivli, p.o. Cesta barjov 45 68000 Novo Mesto/SI		
		
Druckort, der Month Date of Pressing	08.04.98  Ingi Kober	
Präsident des Europäischen Patentamtes President of the European Patent Office Président de l'Office européen des brevets		



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ПАТЕНТАМ
И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)

ПАТЕНТ

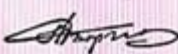
№ 2116312
на **ИЗОБРЕТЕНИЕ**
"Способ выделенки олеолатов"

Патентообладатель (ав): Киса Тосаэки Зироэки, П.О. (Я)

Автор (авторы): Пасика Уайло (Я), Таки Висси (Я),
Мекки Раджи (Я) и Харосаки Хосироки (Я)

Приоритет изобретения 8 июля 1993г.
Дата поступления заявки в Роспатент 8 июля 1994г.
Заявка № 96/01291
Зарегистрирована в Государственном
реестре изобретений 10 июля 1996г.

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР





Собственный новаторский метод синтеза симвастатина получил патентную защиту в США и Европе



United States Patent
Zapadni et al.

(11) Patent No.: US 6,252,091 B1
(12) Date of Patent: Jun. 26, 2001

(54) PROCESS FOR THE PREPARATION OF SIMVASTATIN AND DERIVATIVES THEREOF

(57) Inventors: Silvio Zapadni, Nives meriti, Anton Stinar, Ljubljana; Jaka Gaidarov, Nives meriti, all of (S1)

(71) Assignee: KRKA, Tovarna Zdravil, D.D., Nova mesto (S1)

(*) Status: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: 09/646,100

(22) Filed: Sep. 22, 2000

Related U.S. Application Data

(67) Continuation of application No. 09/239,080, filed on Feb. 24, 1999.

(30) Foreign Application Priority Data

Feb. 24, 1998 (S1) 9800017

(51) Int. Cl.⁷ C07D 309/00

(52) U.S. Cl. 549/242, 549/214

(56) Field of Search 549/214, 262

References Cited

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0022 476 (S1) (S1) (S1)
0033 334 (S1) (S1) (S1)
0037 445 (S1) (S1) (S1)
0099 876 (S1) (S1) (S1)
0044 888 (S1) (S1) (S1)
0087 349 (S1) (S1) (S1)
W1 03/018 (S1) (S1) (S1)
W1 03/018 (S1) (S1) (S1)

OTHER PUBLICATIONS

J. Med. Chemistry 1996 vol. 39 pp. 459-472.
J. Org. Chemistry 1996 vol. 61 pp. 4028-4032.
Analytical Chemistry vol. 50 pp. 1542-1545.
Analytical Chemistry vol. 52 pp. 372-373.

Primary Examiner—Anita Owen
(74) Attorneys Agent, or Firm—Cohen, Patena, Lieberman & Paine

(57) ABSTRACT

A process for the preparation of compounds of formula (I)

wherein:
R₁ is a C₁ to C₁₂ alkyl group and
R₂ is a protecting group or H
which groups comprises:
(a) converting the diol lactone of formula (II)

to the protected diol lactone of formula (III) wherein R₁ is a protecting group

(b) reacting the protected diol lactone (III) to give compound (II) wherein R₁ is a protecting group

(c) optionally removing the protecting group R₁ to give compound (I) wherein R₁ is H, and
wherein steps (a) and/or (b) are carried out in the presence of H₂ and/or H₂O.

14 Claims, 10 Drawings

ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ
№ 002370

Наименование изобретения:
«СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СИМВАСТАТИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ»

Патентообладатель (лиц):
КРКА ТОВАРНА, ЗДРАВILA, D.D. (S1)

Изобретатель (ы):
Зупанчич Сильва, Штарина Антон, Токаршек Ева (S1)

Заявка №: 200000081
Приоритет изобретения: 26 февраля 1998 г.
Дата подачи заявки: 24 февраля 1999 г.
Дата выдачи патента: 23 августа 2002 г.

Настоящим удостоверяется, что изобретательный проект выдан на изобретение, относящееся к предмету изобретения.

При этом удостоверяется, что изобретательный проект разработан на территории государств-участников Евразийской патентной организации - Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Республика Кыргызстан, Республика Молдова, Республика Таджикистан, Республика Узбекистан, Республика Таджикистан, Республика Таджикистан.

БАЙНИКОВ Виктор Иванович
Президент Евразийского патентного ведомства

Окончательный результат развития компании КРКА – это Европейское качество

Сертификат соответствия
Европейской
Фармакопеи

(CoS - Certificate of
Suitability – Сертификат
соответствия)

Выдается Европейским
директоратом
управления качеством
(EDQM – European
Directorate for Quality
Management)



Council of Europe
EUROPEAN DIRECTORATE FOR
THE QUALITY OF MEDICINES

CERTIFICATION OF SUITABILITY OF MONOGRAPHS
OF THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA

Certificate No. RO-CEP 2001-212-Rev 00

1 *Name of the substance:*
2 **SIMVASTATIN**

3 *Name of holder:*
4 **KRKA dd, NOVO MESTO**
5 **Smarjeska Cesta 6**
6 **SLO - 8501 Novo Mesto**

7 *Site of production:*
8 **KRKA dd, NOVO MESTO**
9 **Smarjeska Cesta 6**
10 **SLO - 8501 Novo Mesto**

11 After examination of the information provided on the manufacturing method and subsequent
12 processes (including purification) for this substance on the site of production mentioned above,
13 SLO - 8501 Novo Mesto, we certify that the quality of the substance is suitably controlled by the
14 monograph SIMVASTATIN (no. 1563, Ph. Eur. 4th Ed. and any subsequently revised version).

В своем качестве, безопасности и эффективности генерические препараты компании KRKA эквивалентны оригинальным

Химическая эквивалентность это:

Такая же активная субстанция, такой же чистоты, стабильности и других фармакологических и химических свойств

Фармацевтическая эквивалентность это:

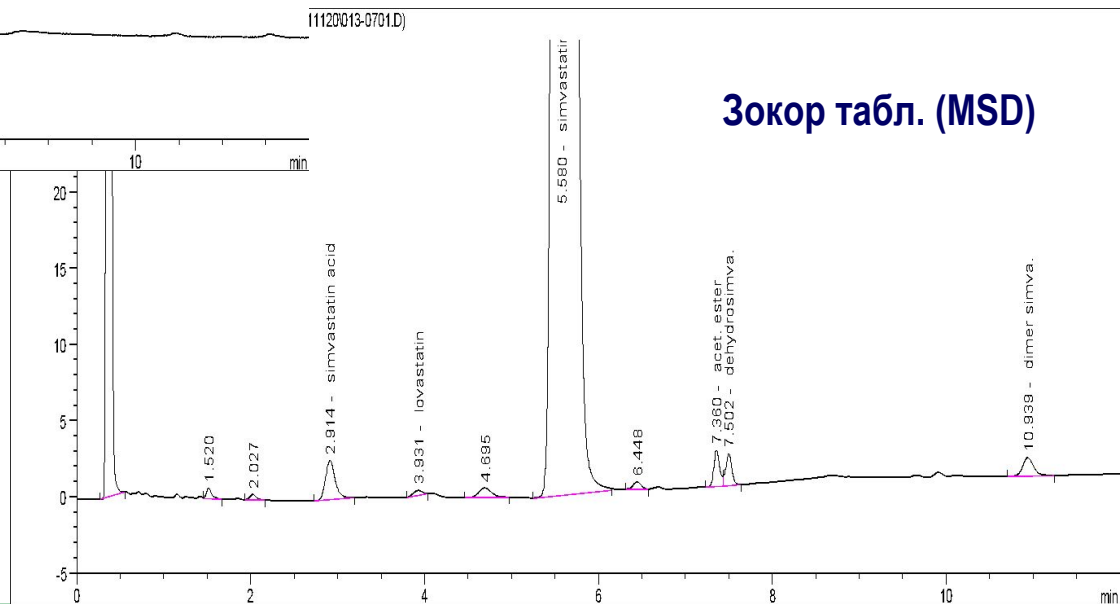
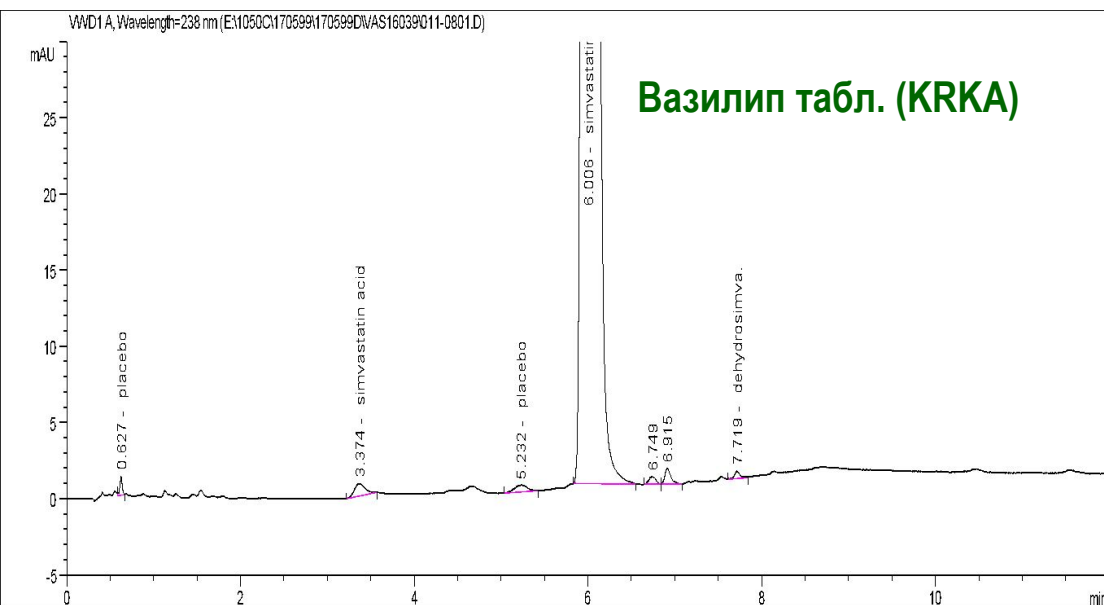
Такая же активная субстанция (химическая эквивалентность) в такой же фармацевтической форме, в такой же дозе и при таком же пути введения (могут отличаться форма таблетки, цвет, неактивные ингредиенты, упаковка, сроком хранения....)

Терапевтическая эквивалентность:

Фармацевтическая эквивалентность и биоэквивалентность медицинских продуктов в соответствии со стандартами GMP и другими международными стандартами

Vir: <http://www.fda.gov>

Качество активной субстанции было доказано несколькими аналитическими методами

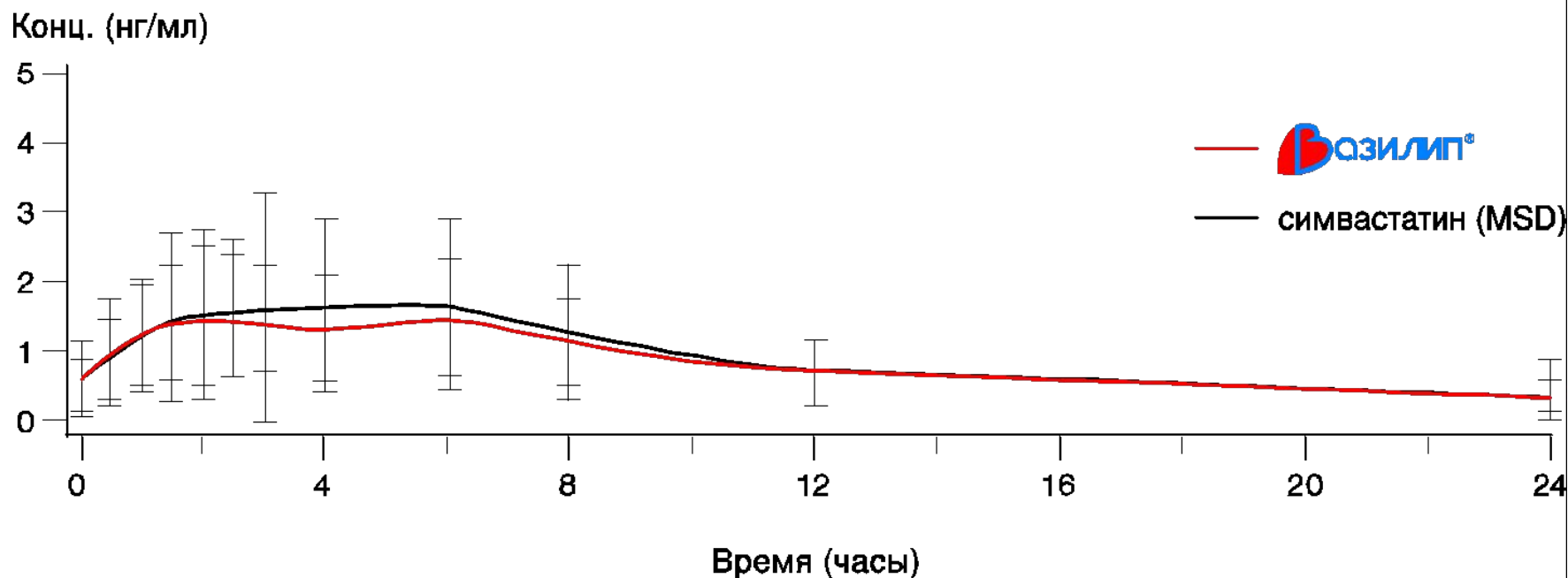


Вазилип биоэквивалентен оригинальному симвастатину



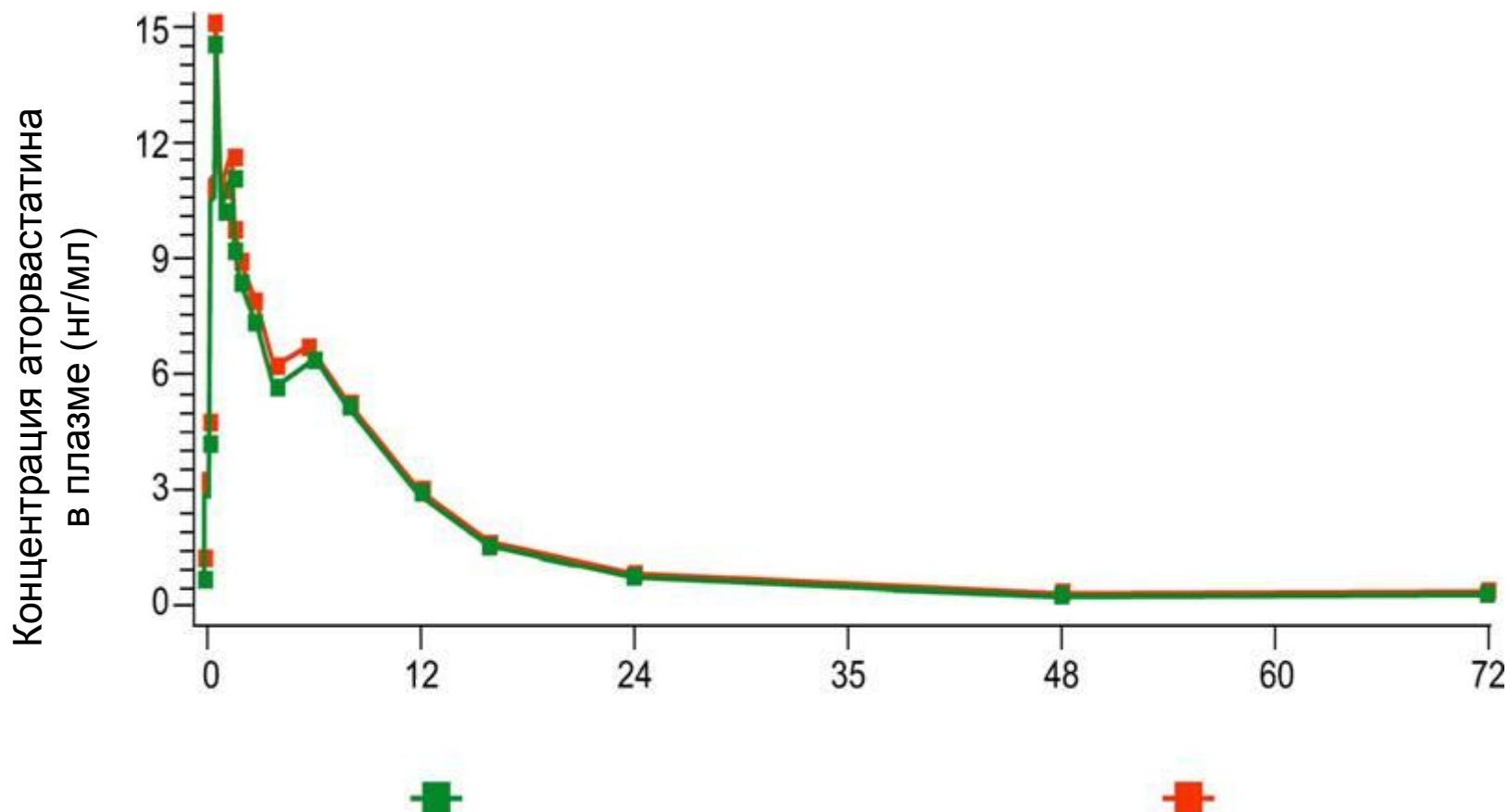
Исследование биоэквивалентности множественных доз

Равновесные концентрации бета-гидроксикислоты симвастатина (активное вещество)
в плазме крови (среднее $\pm$ CO, N = 28)



Аторис биоэквивалентен оригинальному аторвастатину

ATORIS®



Клинические исследования – важная дополнительная ценность препаратов компании KRKA



Более чем **130 000 пациентов** были включены в постмаркетинговые исследования в 22 странах мира, которые продемонстрировали эффективность и безопасность статинов компании KRKA.

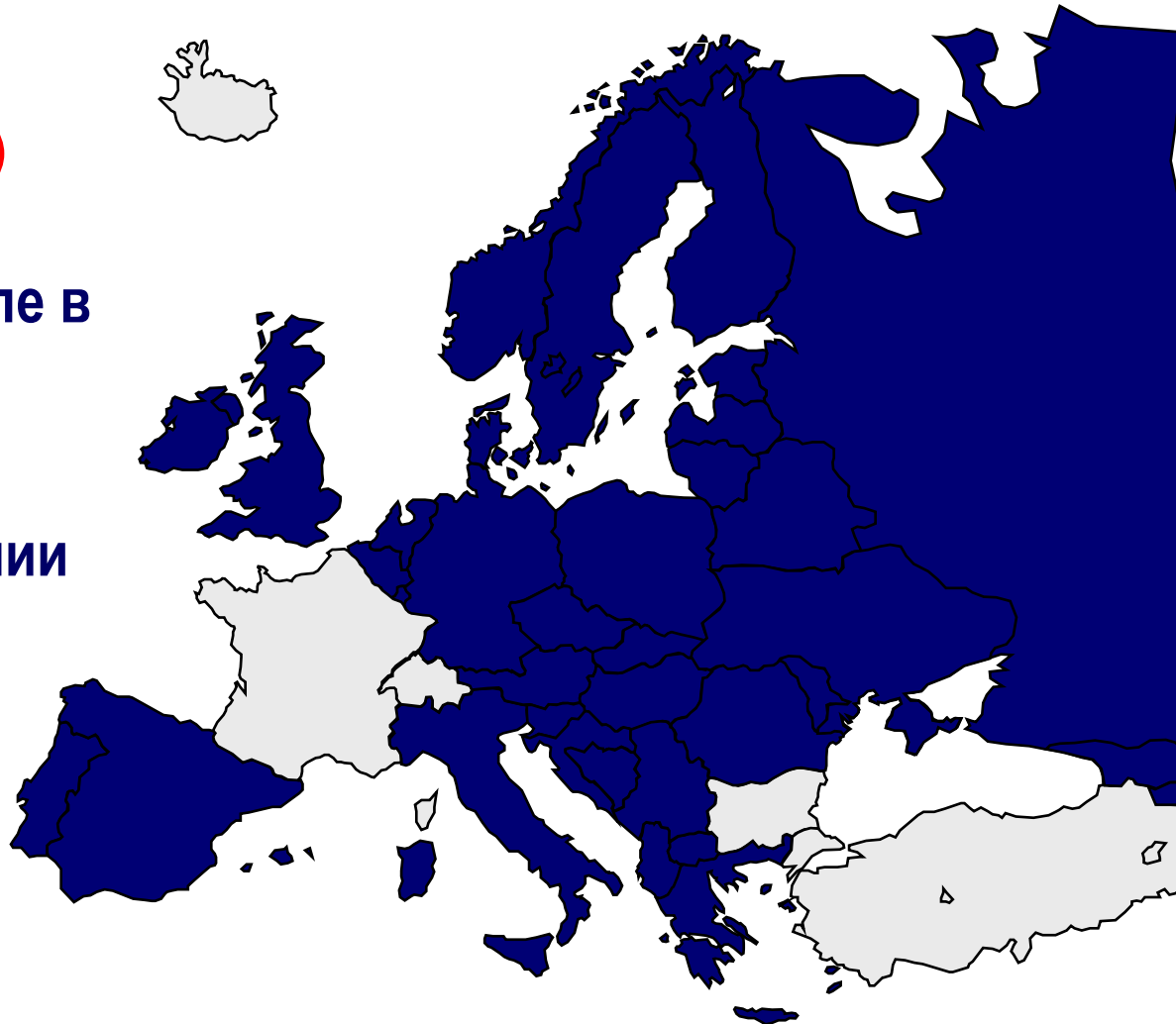
1637 пациентов включены в **мета-анализ** исследований препарата Вазилип в 10 странах

INTER – ARS (международное, мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование препарата Аторис в сравнении с оригинальным аторвастатином) - доказанная терапевтическая эквивалентность

ВАЗИЛИП – сегодня один из ведущих генерических симвастатинов в Европе.



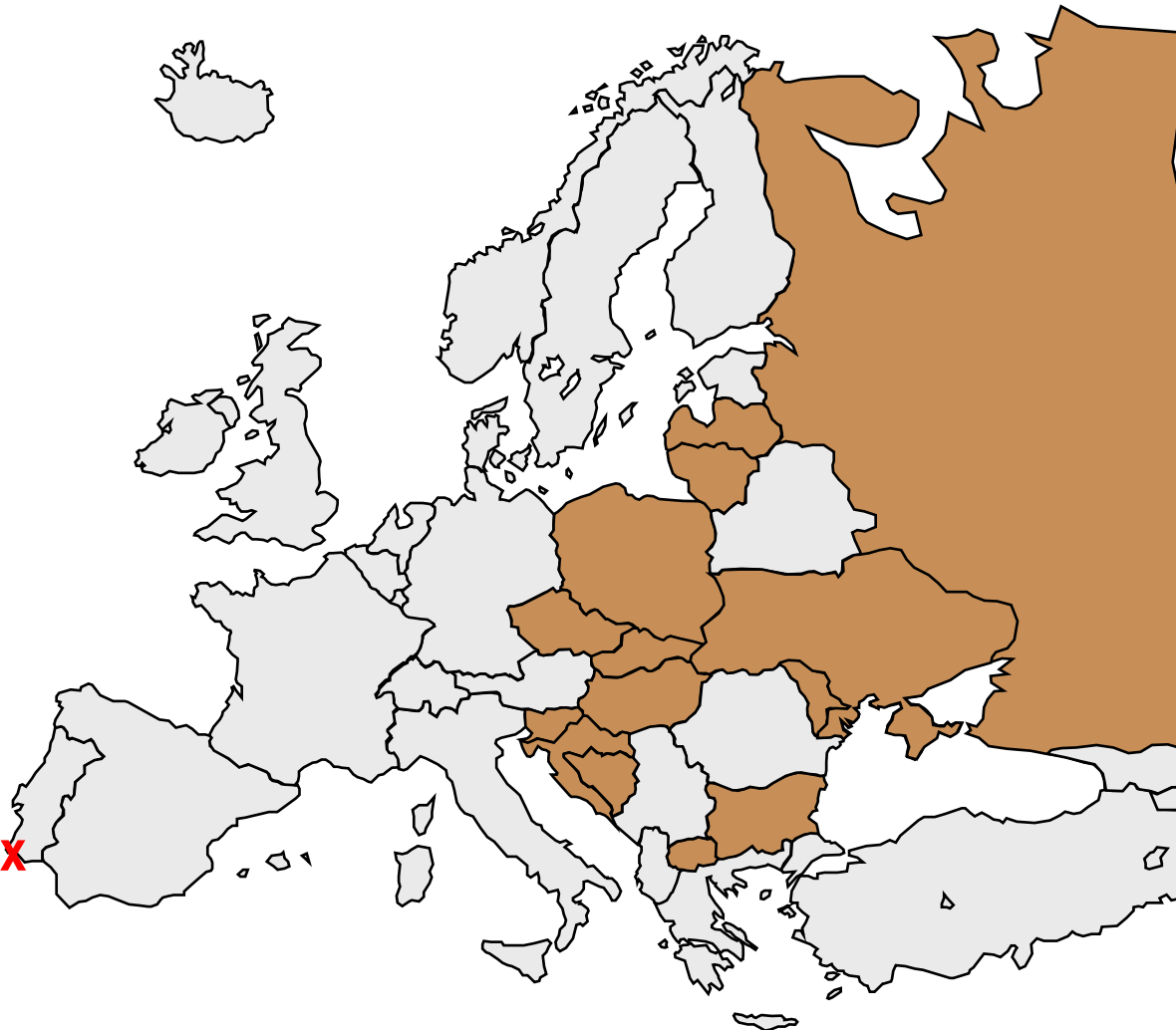
- ВАЗИЛИП – **первый** генерический симвастатин в Европе в 1999 г.
- Симвастатин компании KRKA одобрен к применению в **43** странах мира.



Аторис – самый перспективный генерический аторвастатин в Европе.



- АТОРИС – **первый** генерический аторвастатин в Европе в 2002 г.
- **Единственный** генерический аторвастатин с **доказанной клинической эквивалентностью**
- Аторвастатин компании KRKA одобрен к применению в **15 странах** Европы.



-  KRKA – лидер среди генерических компаний производящих статины в Центральной, Восточной и Юго-Восточной Европе.
-  KRKA – надежный партнер врачей и пациентов.

Статины KRKA - огромный клинический опыт

 **Вазилип®**

 **АТОРИС®**

-  В 2004 году миллион пациентов были пролечены статинами компании KRKA (Аторис и Вазилип).
-  Статины KRKA вносят важный вклад в лечение и профилактику кардиоваскулярных заболеваний как высококачественные, эффективные, и доступные для большинства пациентов препараты.



Механизм действия статинов

- Влияние на липиды
- Плеотропные эффекты

Максимальный клинический эффект достигается на 4-6 неделе лечения.

ВАЗИЛИП®

АТОРИС®

ХОЛЭТАР®
активация
таблетки по 20 мг и 40 мг

	ВАЗИЛИП	АТОРИС	ХОЛЭТАР
Всасывание	61 to 85%	80%	30%
Биодоступность	< 5%	12%	< 5%
Связывание с белками плазмы	98%	98%	> 95%
Влияние пищи на биодоступность	Не влияет	Не влияет	↑ 30 to 50%
t _{max}	1.1 to 3 час	2-3 час	2 час
пролекарство	активный метаболит бета-гидрокси кислота	отсутствует (активное вещество)	активный метаболит бета-гидрокси кислота
CYP субстрат	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Выведение (печень/почки) %	> 60/13	70/< 2	83/10

Показания к применению препаратов Вазилип, Аторис и Холетар:



	ВАЗИЛИП	АТОРИС	ХОЛЭТАР
Первичная гиперхолестеринемия	✓	✓	✓
Комбинированная гиперлипидемия (когда гиперхолестеринемия представляет собой первичное нарушение)	✓	✓	✓
Ишемическая болезнь сердца (больные с гиперхолестеринемией)	✓		

Классификация гиперлиппротеинемий

Тип*	Заболевание	Повышен. липопротеи- нов	Повышен. липидов	Риск ССЗ
I (редко)	Семейная (дефицит липопротеин липазы)	ХМ	ТГ	низкий
IIa	Семейная гиперхолестеринемия Семейная (дефектом апо В100) Полигенная гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	Высокий
IIb	Семейная комбинированная гиперлипидемия (смешанная дислипидемия)	ЛНП и ЛОНП	ХС и ТГ	Высокий
III (редко)	Дисбеталипопротеинемия	ЛОНП, ЛПП	ХС и ТГ	высокий
IV	Семейная гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	средний
V (редко)	Семейная (отсутствие апо CII)	Хиломикроны и ЛОНП	ТГ	низкий

ХМ – хиломикроны, ХС – холестерин, ТГ – триглицериды, * Тип по Фредериксону

Вазилип, Аторис, Холетар противопоказаны при:

	VASILIP	ATORIS	HOLETAR
Повышенной чувствительности к статинам	☐	☐	☐
Печеночного заболевания в активной фазе	☐	☐	☐
Необъяснимых, постоянно повышенных уровней трансаминаз в сыворотке	☐	☐	☐
Беременности и кормления грудью	☐	☐	☐
Заболеваний скелетных мышц		☐	

Доказательная база по Вазилипу

1593 пациентов включены в клинические исследования

	Закончены	Продолжаются
Предрегистрационное исследование		
Международное, мультицентровое, двойное слепое, сравнительное (70 пациентов)	✓	
Пострегистрационные исследования		
Чешское – мультицентровое, открытое, сравнительное (55 пациентов)	✓	
Словенское – мультицентровое, открытое (312 пациентов)	✓	
Литовское – мультицентровое, открытое, вторичная профилактика (30 пациентов)	✓	
Хорватия – мультицентровое, открытое (66 пациентов)	✓	
Латвийское – мультицентровое, открытое, вторичная профилактика (67 пациентов)	✓	
Российское – мультицентровое, открытое, вторичная профилактика (167 пациентов)	✓	
Румынское – мультицентровое, открытое, вторичная профилактика (57 пациентов)	✓	
Украинское – мультицентровое, открытое, вторичная профилактика (96 пациентов)	✓	
Эстонское – мультицентровое, открытое, вторичная профилактика (30 пациентов)	✓	
Белорусское – мультицентровое, открытое, вторичная профилактика (43 пациента)	✓	
Словенское – мультицентр., открытое, исследование безопасности (400 пациентов)		✓
СербоМакедоноЧерногорское – мультиц., открытое, втор. проф. (100 пациентов)		✓
Польское – мультицентровое, открытое (100 пациентов)		✓

1593 всего пациентов

993



Вазилип эффективно снижает уровни липидов

Первичная профилактика
402 пациента
10 - 20 мг Вазилипа

Вторичная профилактика
634 пациента
20 - 40 мг Вазилипа

24 - 27%



33 - 39%



13 - 19%



7 - 12%



Снижение уровня общего
холестерина

Снижение уровня ХС- ЛНП

Снижение уровня
триглицеридов

Увеличение уровня ХС-
ЛВП

24 - 33%



36 - 45%



10 - 23%

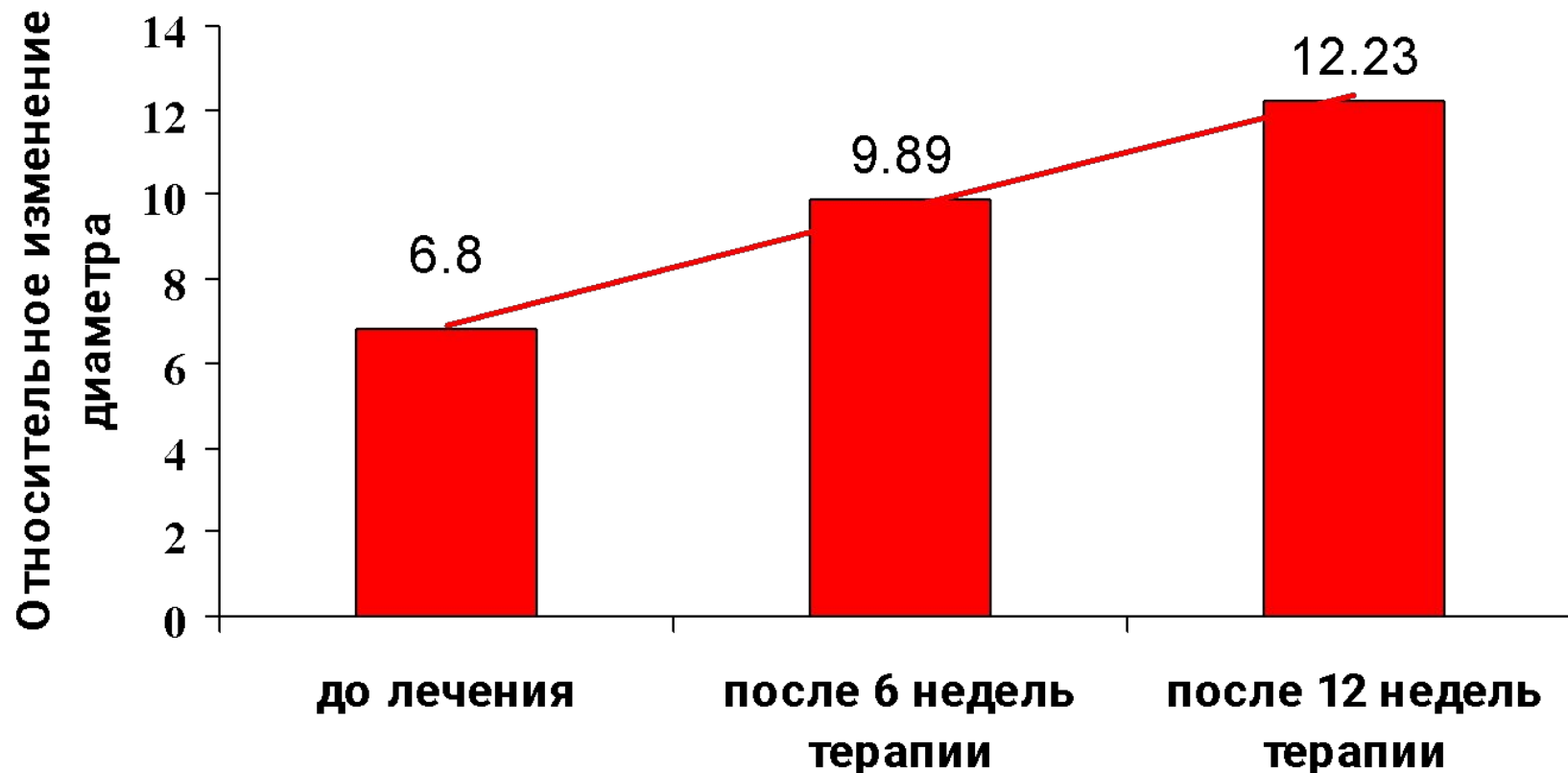


4 -18%

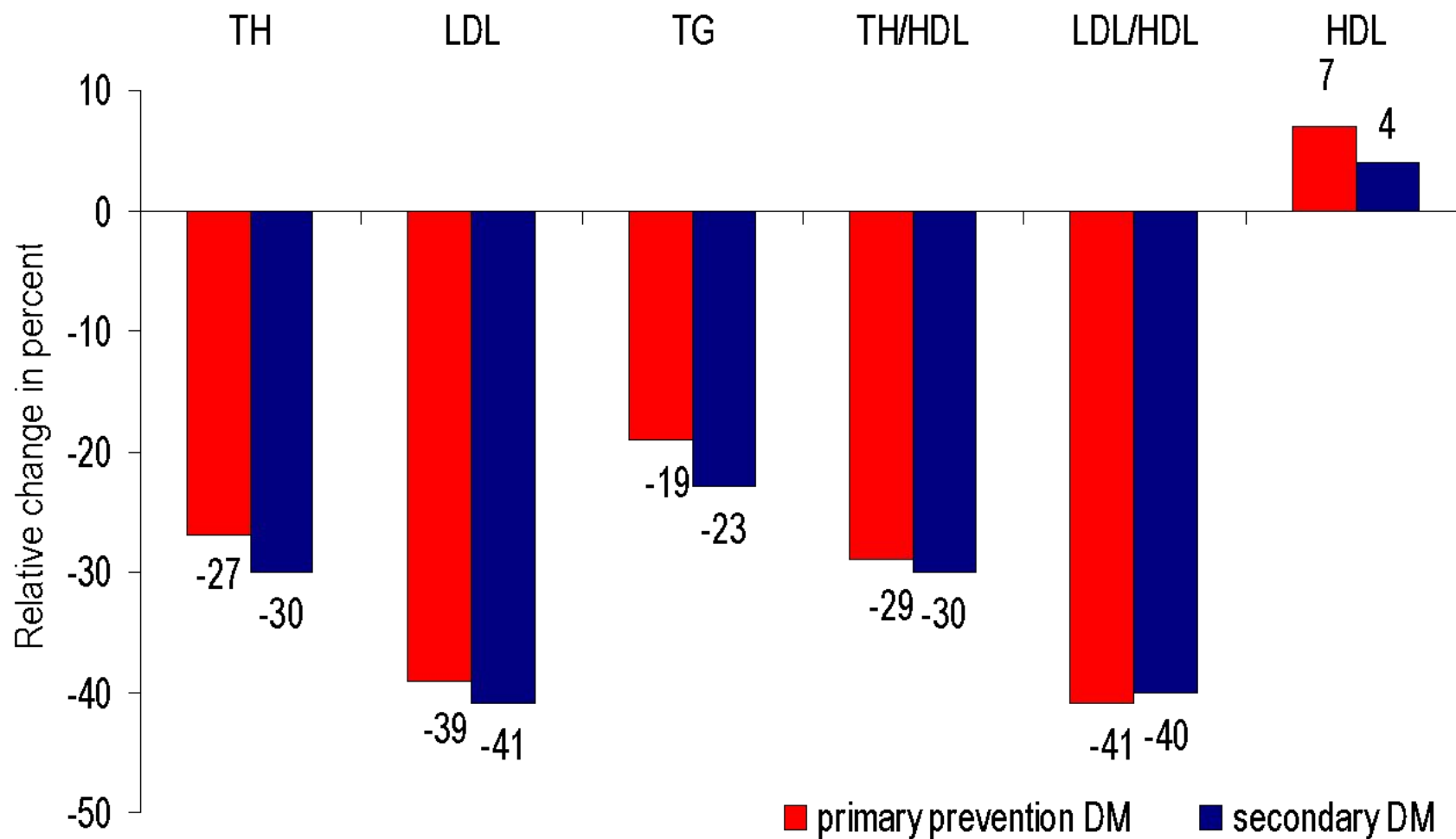


Средняя продолжительность лечения: 12 недель

Вазилип улучшает функцию эндотелия



Вазилип эффективен у пациентов с СД 2-го типа



Симвастатин как правило хорошо переноситься пациентами

- **Наиболее часто встречаются нарушения со стороны ЖКТ:**
 - **запор (2.5–5.7%)**
 - **тошнота (1.2–4.4%)**
 - **вздутие живота (2–3.4%)**
 - **боль в животе (2.5–2.8%)**
 - **диспепсия (0.7–2.9%)**
 - **диарея (2.9%)**
 - **рвота**
- **В прекращении лечения нуждаются только 0,4% пациентов**

Вазилип исключительно хорошо переноситься



- Ни у одного пациента не было зарегистрировано увеличение АЛТ И АСТ более, чем в 3 раза выше нормы.
- Ни у одного пациента не было зарегистрировано увеличение КФК более, чем в 10 раз выше нормы.
- Во всех исследованиях только у 11 (1,11%) пациентов лечение было прекращено преждевременно в связи с развитием побочных эффектов. Ни в одном из этих случаев не была диагностирована миопатия.

Анализ включал 993 пациента получавших лечение Вазилипом

Результаты исследований Вазилипа сравнимы с опубликованными результатами исследований симвастатина

Исследование	ОХ	ХС ЛНП	ТГ	ОХ/ЛВП	ХС ЛВП
Международное многоцентровое двойное слепое сравнительное исследование - первичная профилактика (Вазилип, 10-20мг)	-24%	-33,4%	-14,2%	-36,9 %	+8,3%
Чешское открытое сравнительное исследование - первичная профилактика (Вазилип, 10-20 мг; средняя доза 16,3 мг)	-25%	-35,3%	-5,4%	-22,3 %	+9%
Словенское открытое, не сравнительное исследование (312 пациентов) (Вазилип, 10-40 мг; средняя доза 17,3 мг)	-27%	-37%	-17%	-29 %	+7%
Хорватское – открытое, не сравнительное исследование (в среднем 20,6 мг)	- 30%	- 40%	- 16%	- 35%	+ 13%
Метаанализ клинических исследований (Clin Therap 1997; 19: 778-797) симвастатин 20 мг	-25,3%	-34,4%	-14,5%	-	+5,7%
Сравнение эффективности 6 имеющихся статинов (Circulation 2000; 101: 207-213) симвастатин 20 мг	- 27%	- 34%	-10 - 20%		+ 4 - 8%

Вазилип принимается один раз в день

Начальная доза при первичной профилактике	10 мг
Начальная доза при вторичной профилактике	20 мг
Максимальная доза	80 мг*

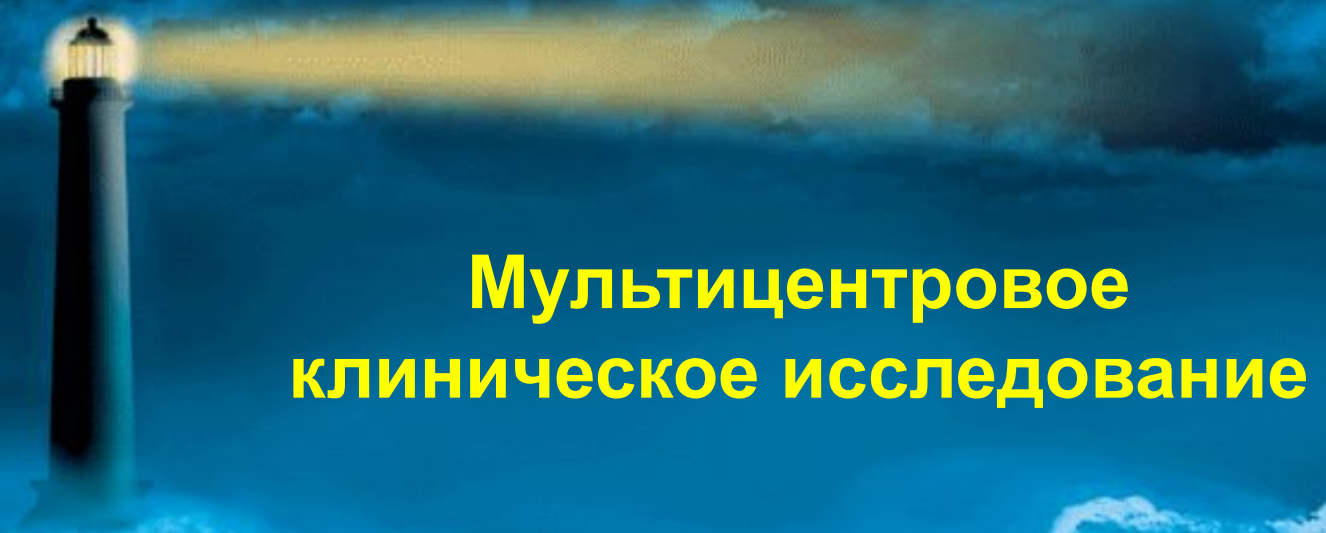
* У больных получающих лечение циклоспорином, рекомендуемая начальная доза 5 мг, максимальная суточная доза Вазилипа составляет 10 мг.

Доказательная база по Аторису

Надежный путь к цели

 АТОРИС®

таблетки по 10 мг и 20 мг *аторвастатин*

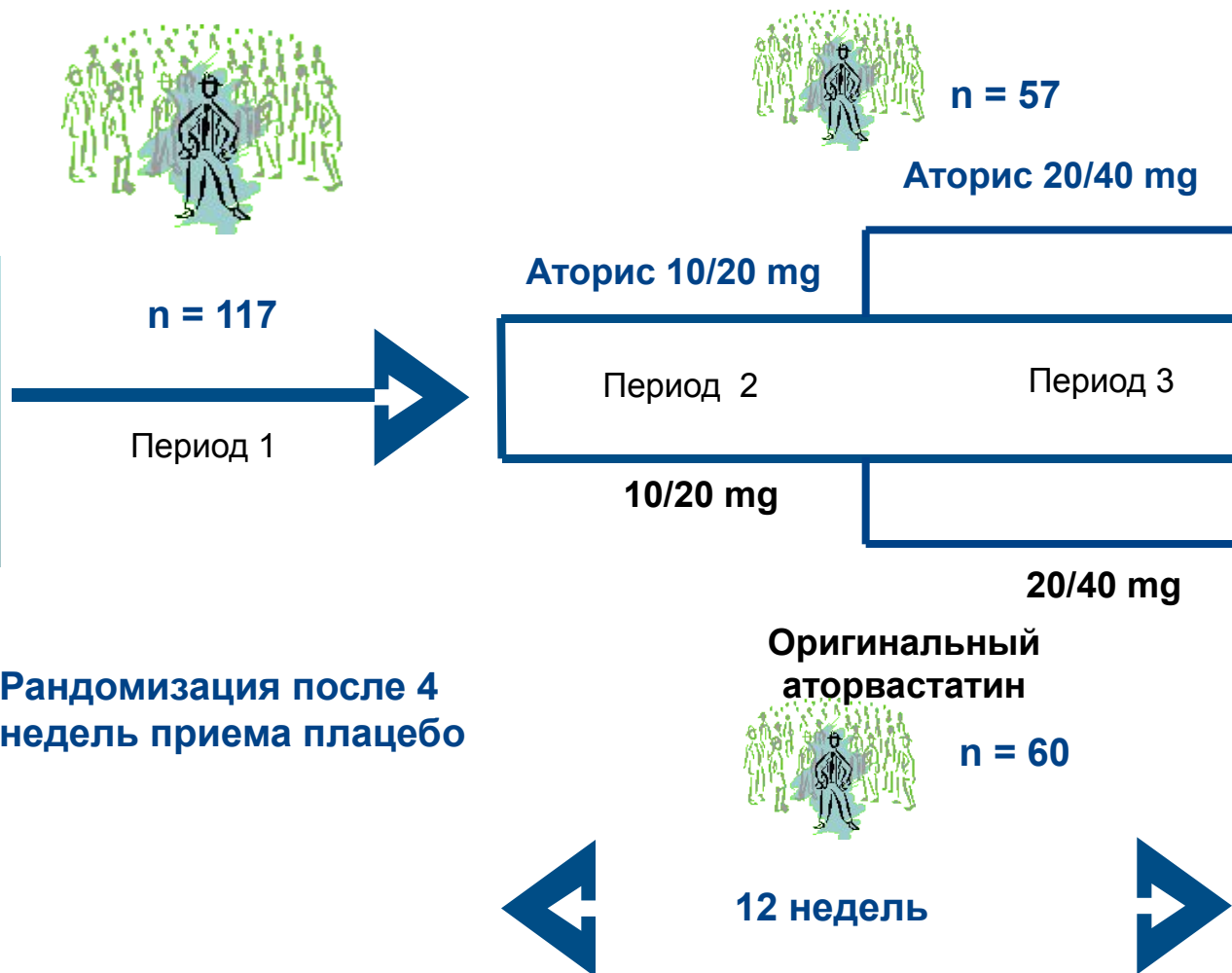


Мультицентровое клиническое исследование

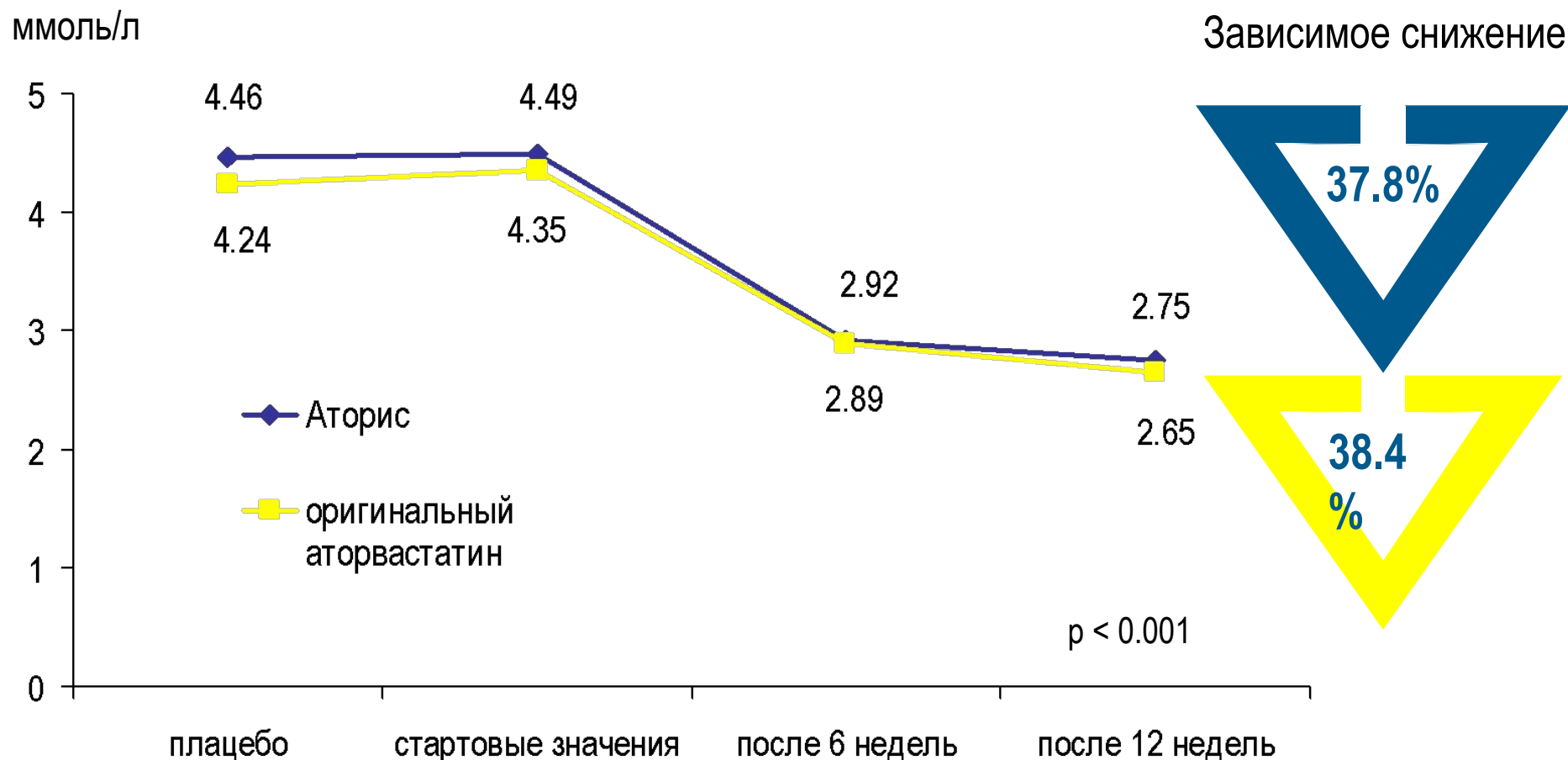
Эффективность и безопасность Аториса у пациентов с гиперлипидемией и повышенным абсолютным коронарным риском: сравнение с оригинальным аторвастатином

Дизайн: рандомизированное, двойное слепое в параллельных группах, мультицентровое, сравнительное исследование Аториса и оригинального аторвастатина

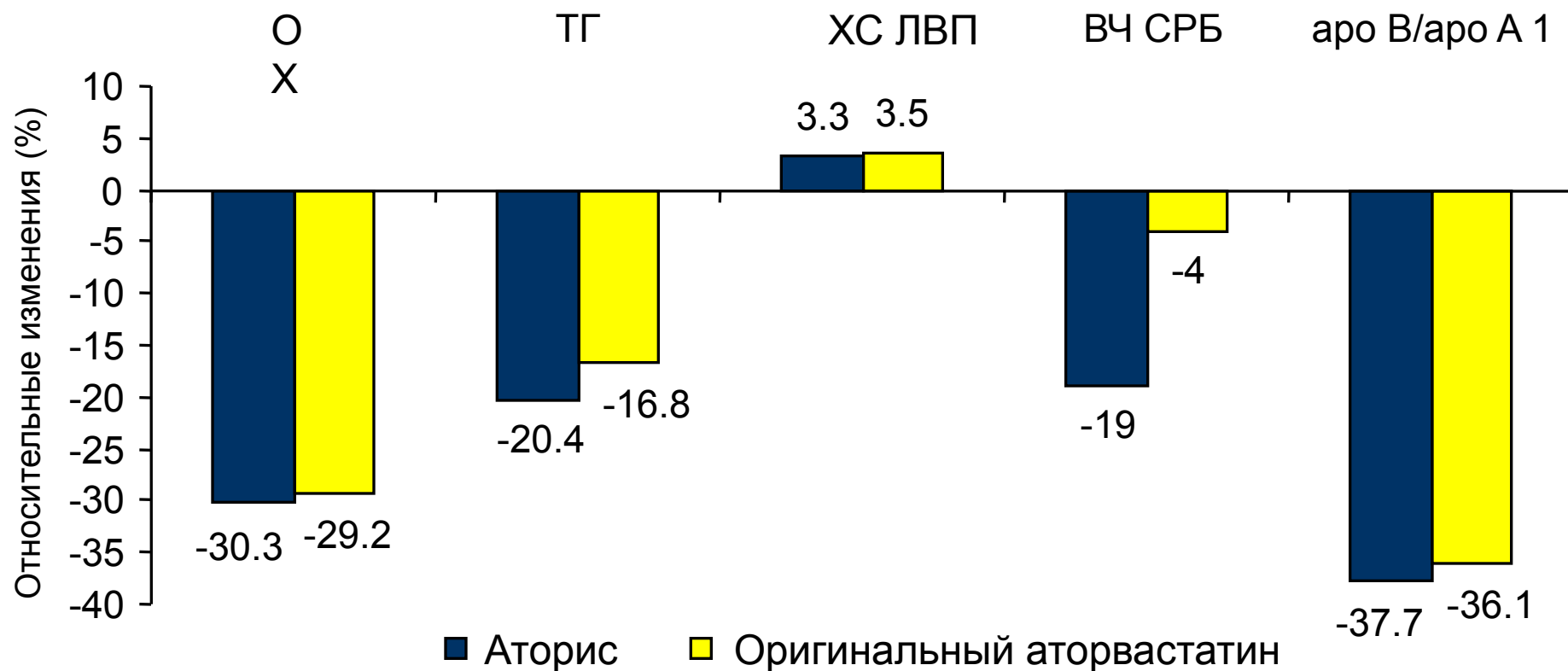
**ХС ЛНП - больше 3
ммоль/л**
М 35 – 65 лет
Ж 45 – 65 лет
ACR более чем 9.51%
(PROCAM calculator)



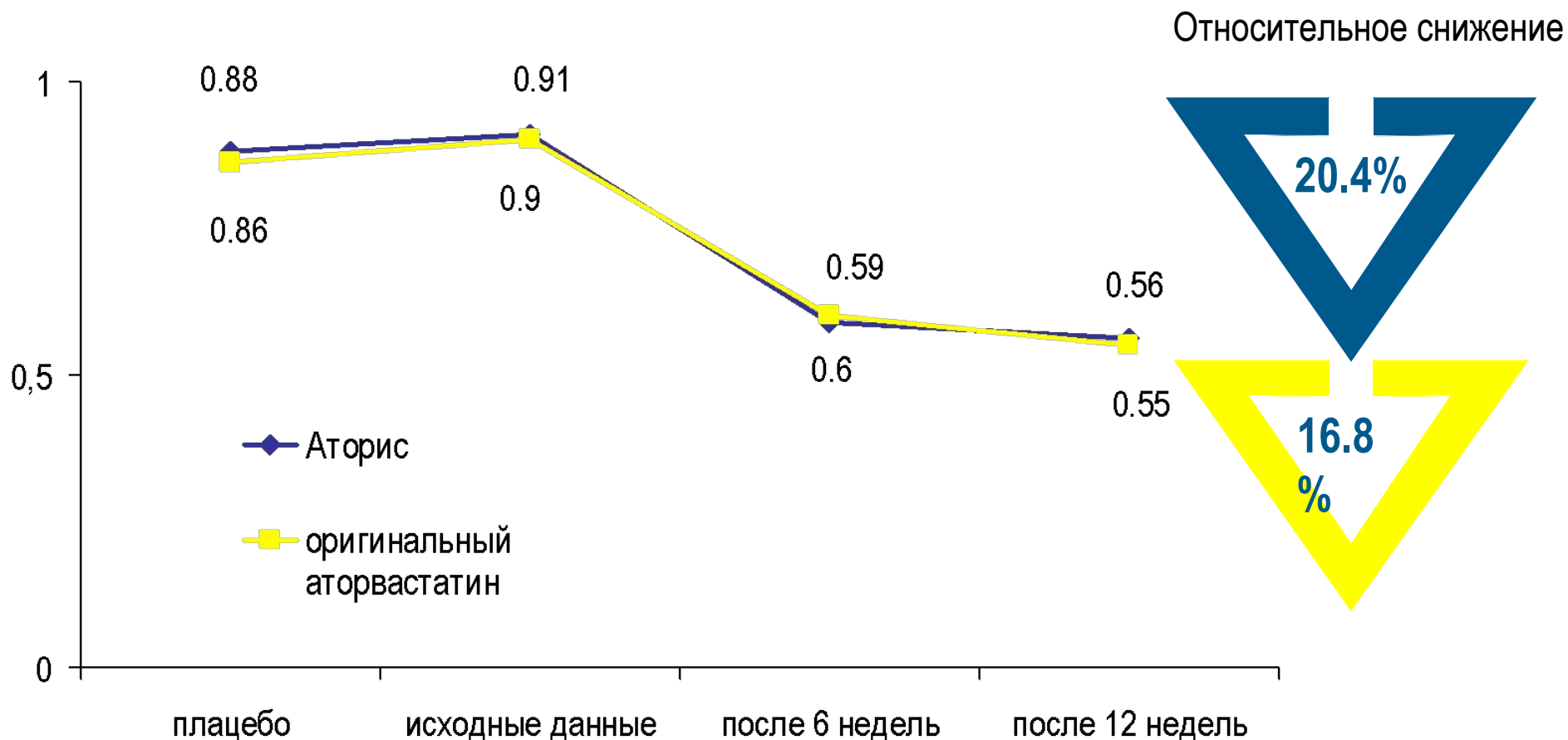
Аторис значительно и терапевтически эквивалентно снижает ХС ЛНП в сравнении с оригинальным аторвастатином



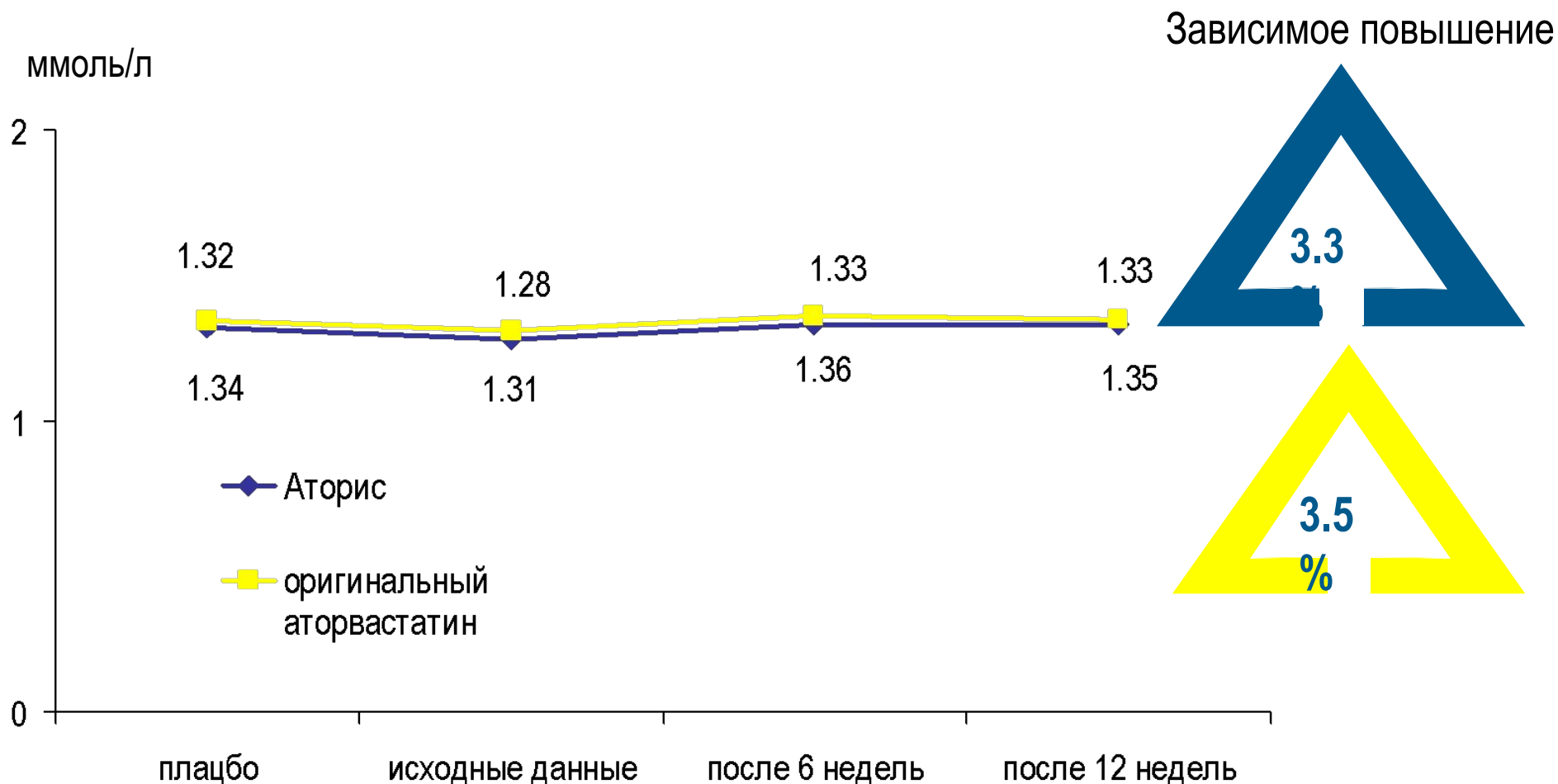
Сравнительная эффективность в снижении других липидных параметров



Соотношение Apo В/Аpo А было снижено в обеих группах (NS)

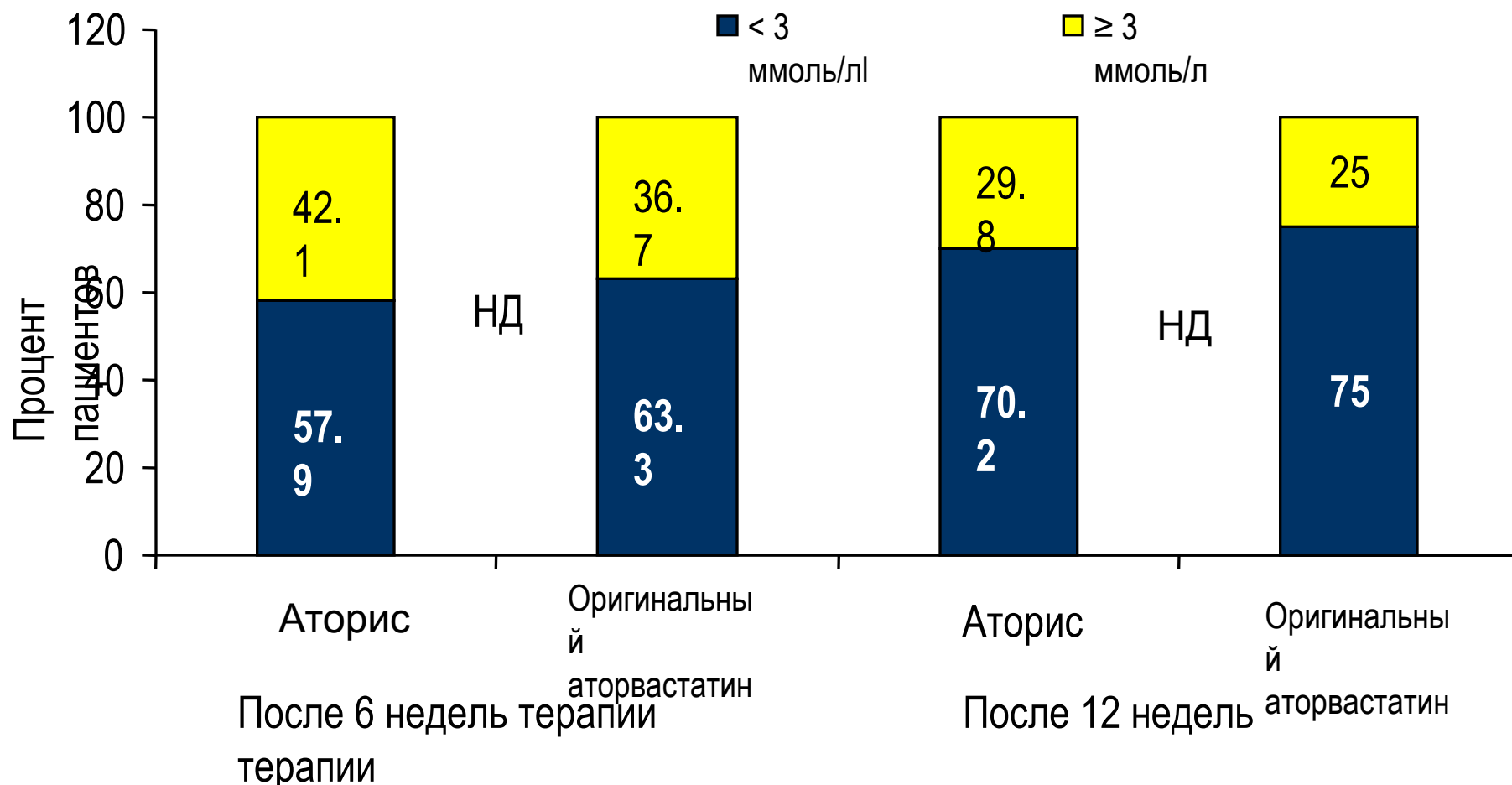


Было установлено недостоверное различие в повышении ХС ЛНП



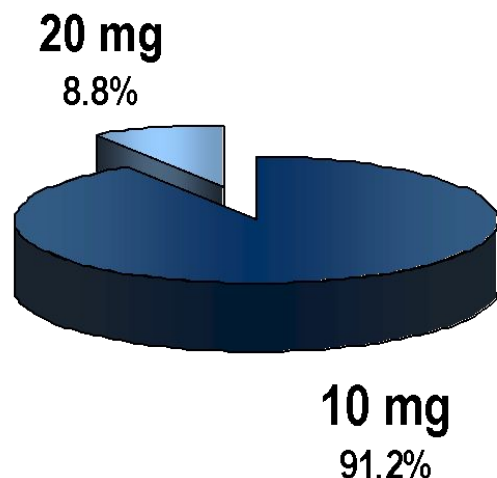
Прекрасные показатели достижения целевых уровней ХС ЛНП в результате терапии умеренными дозами каждого статина

НД - недостоверно

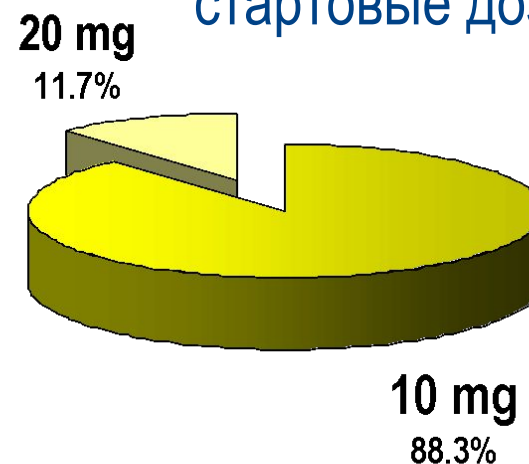


Исходные дозы аторвастатина
составили 20 мг у пациентов, нуждающихся
в снижении ХС ЛНП более, чем на 45%.

Аторис, стартовые дозы



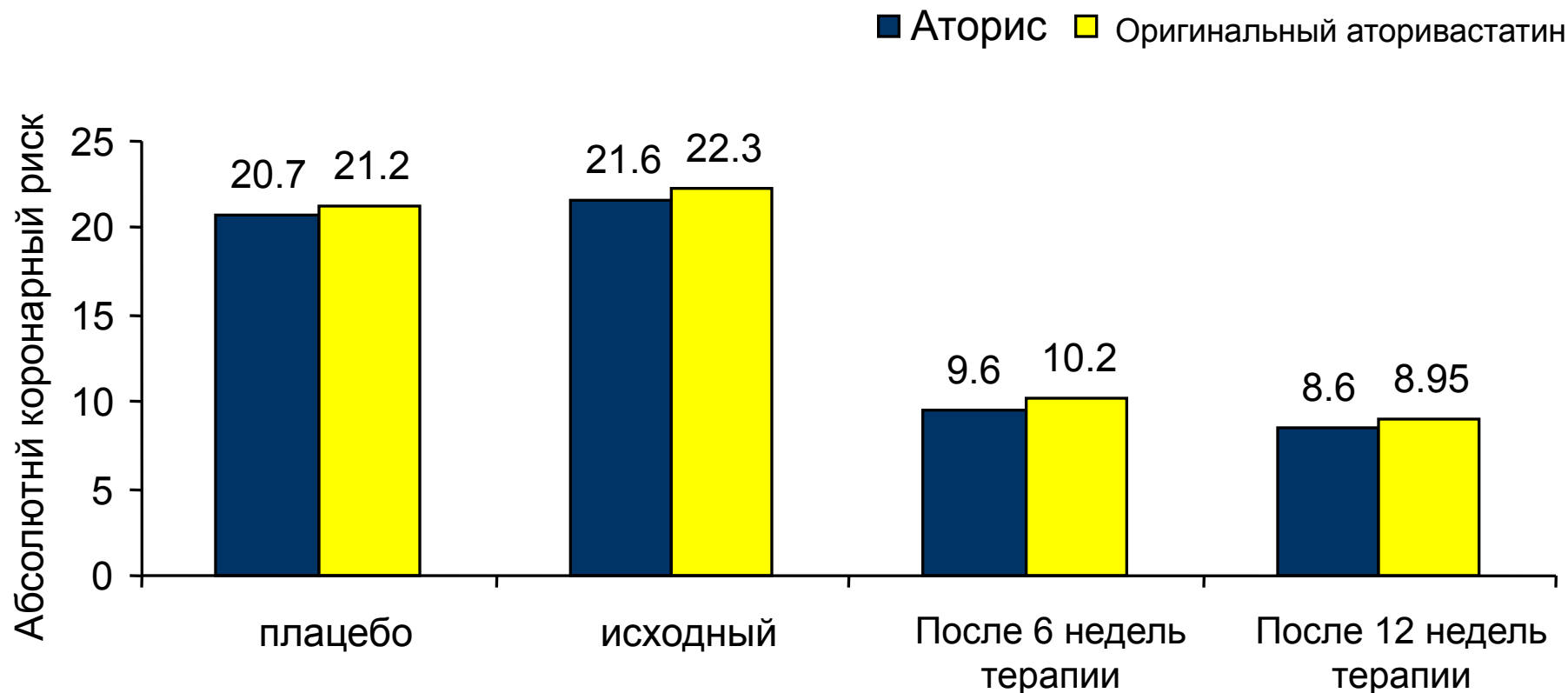
Оригинальный аторвастатин, стартовые дозы



Средние дозы во второй и третий период исследования

	Период 2	Период 3
Аторис	10.9 мг	16 мг
Оригинальный аторвастатин	11.2 мг	15.7 мг

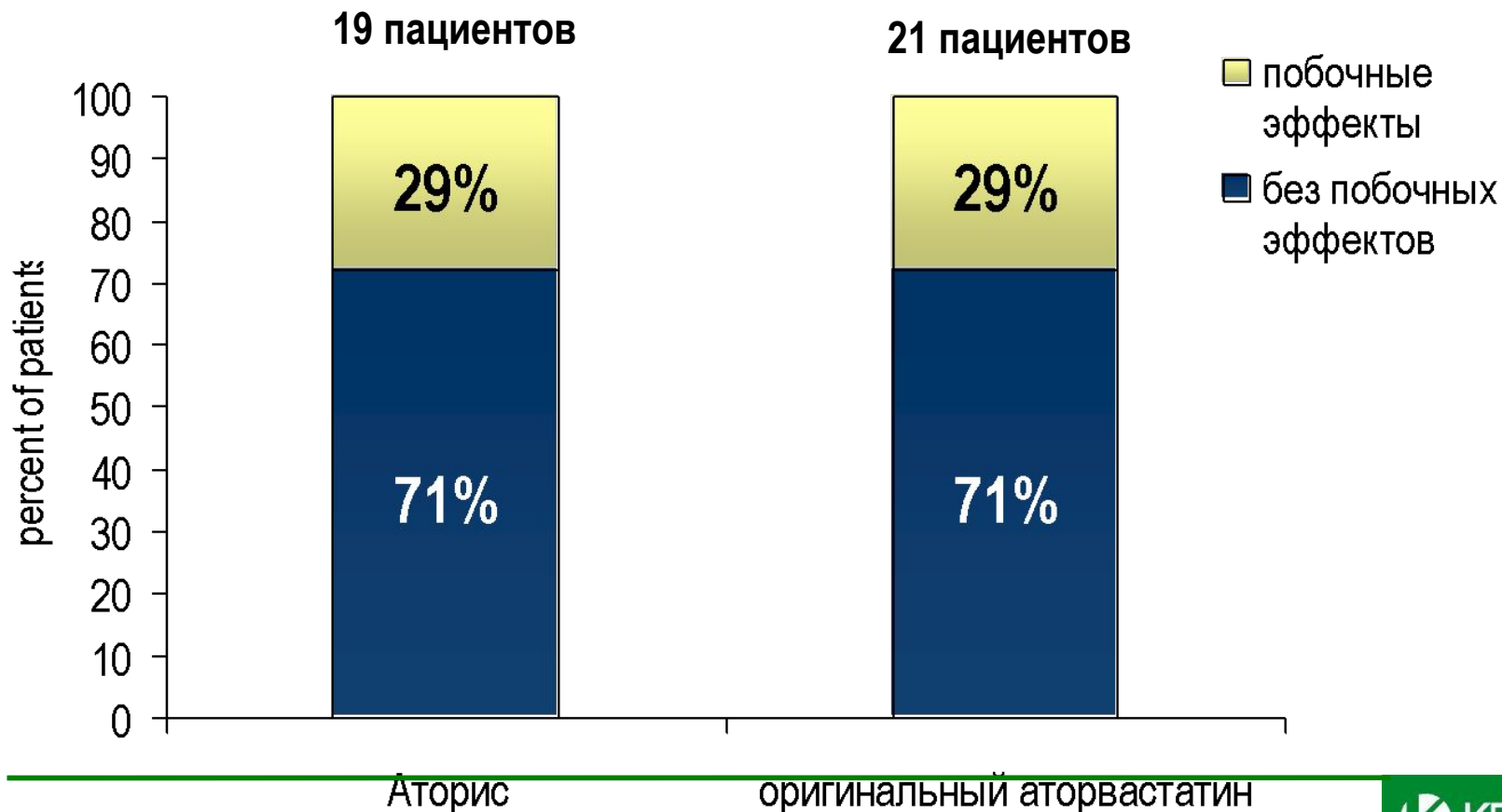
Среднее снижение коронарного риска на фоне терапии Аторисом



Прекрасный профиль переносимости в сравнении с оригинальным аторвастатином

2/3

Побочные эффекты зарегистрированные на основании лабораторных и клинических данных



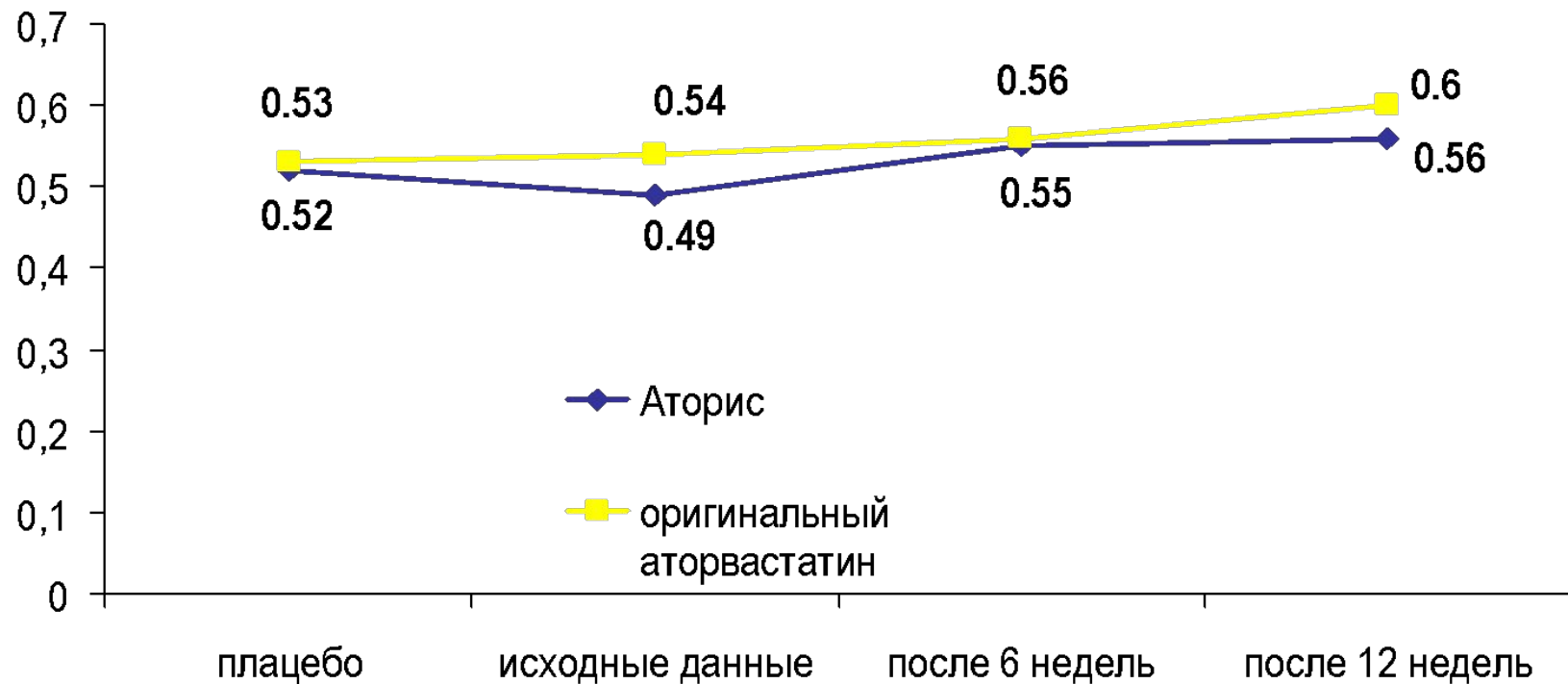
Прекрасный профиль переносимости в сравнении с оригинальным аторвастатином



- Переносимость Аториса полностью сопоставима с оригинальным аторвастатином.
- Ни у одного пациента терапия Аторисом не была прервана по причине развития побочных эффектов.
- Две трети зарегистрированных побочных реакций были несерьезными, незначительное увеличение лабораторных показателей возвращалось к исходному значению до окончания периода исследования.

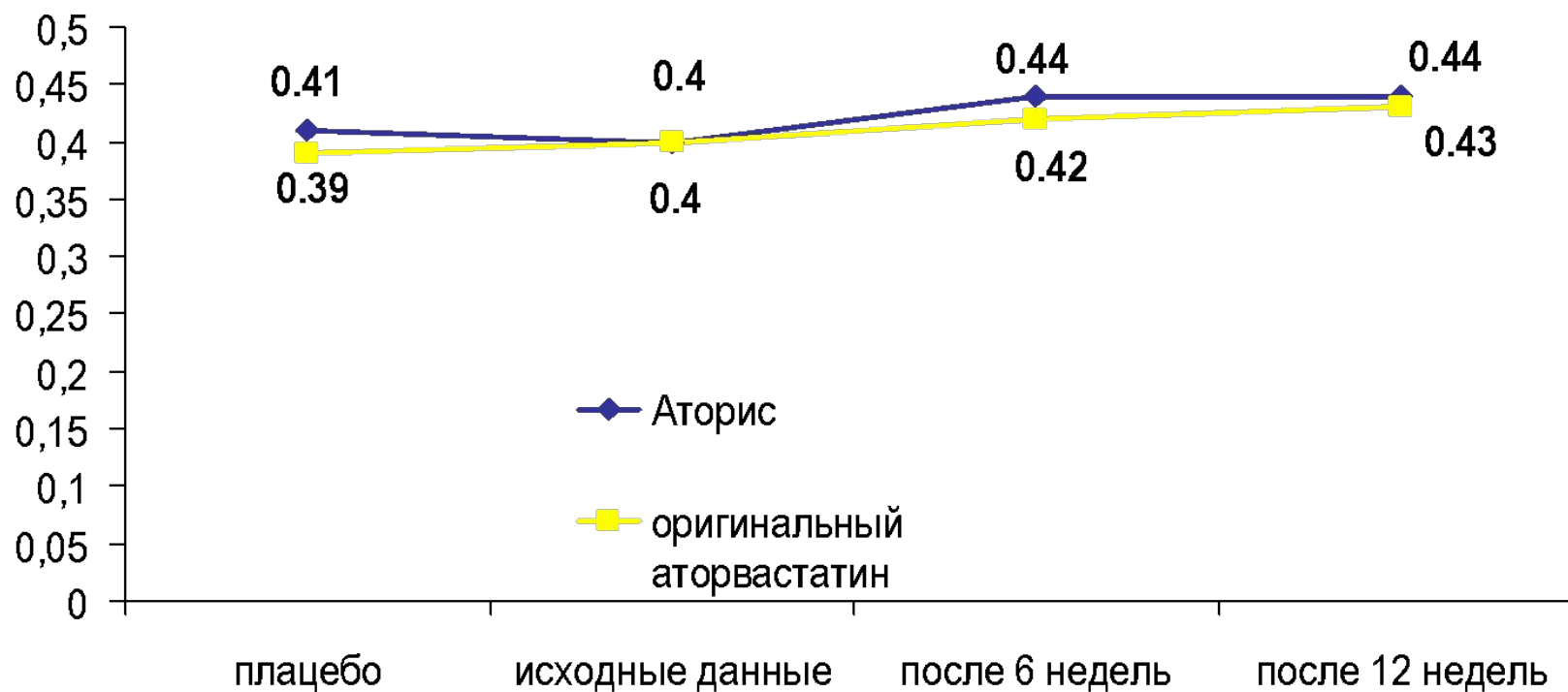
Средние показатели АЛТ

μkat/l



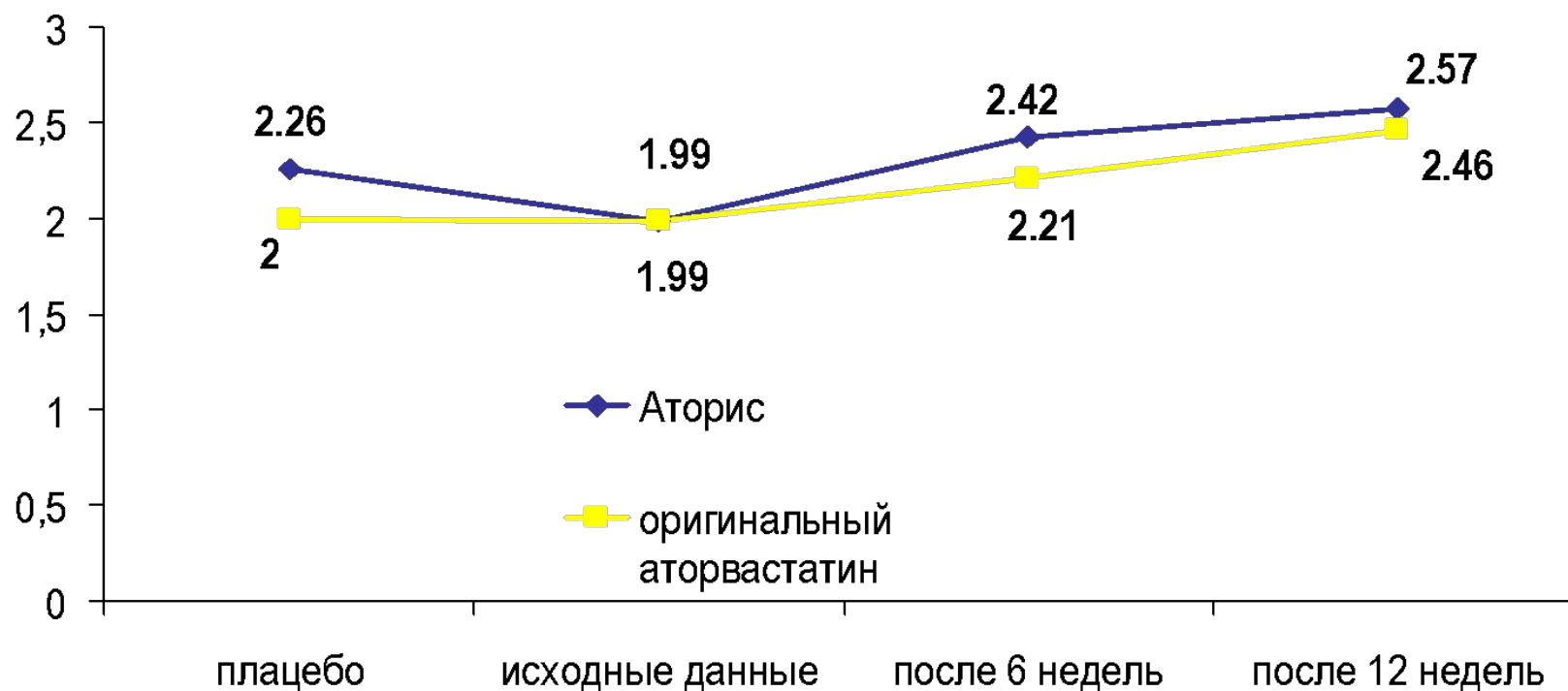
Средние показатели АСТ

μkat/l



Средние показатели КФК

μkat/l



Ключевое сообщение

- Аторис биоэквивалентен сравниваемому аторвастатину
- Испытанная терапевтическая эквивалентность
 - Аторис значительно и терапевтически эквивалентно снижает ХС ЛНП в сравнении с оригинальным аторвастатином
 - Сравнительная эквивалентность в снижении других липидных параметров
- Прекрасная терапевтическая эффективность в достижении целевых уровней липидов на невысоких средних дозах Аториса к конце исследования.
- Прекрасный профиль переносимости Аториса в сравнении с оригинальным аторвастатином.

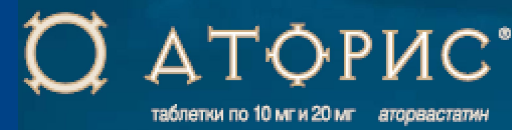


ОАТОРИС®

Надежный путь к цели

Доказанная
терапевтическая
эквивалентность

Аторис принимают один раз в день, независимо от приема пищи, в одно и то же время



- Рекомендуемая начальная доза 10 мг в день.
- Максимальная доза Аториса – 80 мг в день.
- Значимый эффект отмечается после **двух недель** лечения, а максимальный эффект достигается через **четыре недели**.

Холетар принимается один раз в день, вечером во время еды



- При умеренной гиперхолестеринемии, требующей снижения уровня холестерина ЛНП на 20% или более, начальная доза составляет 20 мг в сутки с вечерним приемом пищи.
- При тяжелой гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина в плазме превышает 7,8 ммоль/л) начальная доза должна составлять 40 мг в сутки.
- Суточную дозу можно увеличить до 80 мг, в один или два приема.
- Таблетки следует принимать во время ужина.

Увеличение АСТ/АЛТ зависит от дозы и обычно имеет место в первые 12 недель лечения

Аторвастатин 12 мг


0.2%

Аторвастатин 80 мг


2.3%

Симвастатин 40 мг


0.9%

Симвастатин 80 мг


2.1%

Ловастатин 20 мг


0.1%

Ловастатин 80 мг


1.5%

Важным, но очень редким побочным эффектом является поражение мышц (миопатия)

Миалгия (жалобы на боли в мышцах без подъема КФК)

Мышечная боль, снижает качество жизни пациентов и комплаенс

В клинических исследованиях от 1% до 5%

Составляет до 5% от всех побочных эффектов при приеме статинов.

Важным, но очень редким побочным эффектом является поражение мышц (миопатия)

Пациенты с умеренным увеличением показателей КФК могут не иметь никаких клинических симптомов



3 to 5%

**Клинически важные миозиты определяются:
болью в мышцах с уровнем КФК более чем в 10 раз
ше верхней границы нормы**

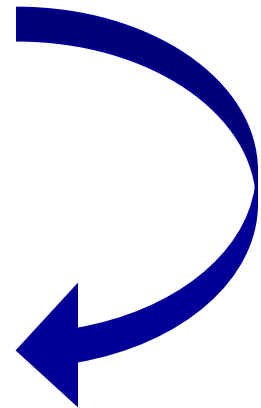
CK – creatinine kinase

ULN – upper limit of normal

Важным, но очень редким побочным эффектом
является поражение мышц (миопатия)

Случай фатального рабдомиолиза

0,15 летальных исходов на **1**
миллион назначений





- Холетар, Вазилип и Аторис - продукт работы отдела научных исследований и разработок компании КРКА. Препараты имеют результаты исследований на биоэквивалентность и клинический опыт эффективного и безопасного применения.
- Они являются наиболее значимыми препаратами в первичной и вторичной профилактики заболеваний связанных с атеросклерозом.