



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76475** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/21**  
**A61K 31/365**  
**A61P 9/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) КОМБІНАЦІЯ ЕПЛЕРЕНОНУ І ІНГІБІТОРА HMG-CoA РЕДУКТАЗИ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ У ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО СТАНУ**

1

(21) 2004010388  
(22) 18.07.2002  
(24) 15.08.2006  
(86) PCT/US02/22896, 18.07.2002  
(31) 60,306,336  
(32) 19.07.2001  
(33) US  
(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.  
(72) Келлер Бредлі Т., US, Макмахон Еллен Дж., US, Роча Рікардо, US  
(73) ФАРМАЦІА КОРПОРЕЙШН, US  
(56) W.R.Garnett "Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors", -American Journal Of Health-System Pharmacy, vol. 52, 01.08.1995, pages 1639-1645 WO 99/11260, 11.03.1999  
(57) 1. Комбінація, яка містить еплеренон і інгібітор HMG-CoA редуктази.  
2. Комбінація за п.1, де комбінація представлена у вигляді дозованої форми, в якій поєднані еплеренон та інгібітор HMG-CoA редуктази.  
3. Комбінація за п.1, де комбінація являє собою набір окремо взятих еплеренону та інгібітора HMG-CoA редуктази.  
4. Комбінація за п.1, де згадана комбінація являє собою фармацевтичну композицію, що додатково містить фармацевтично прийнятний носій.  
5. Комбінація за п.4, де згадані еплеренон та інгібітор HMG-CoA редуктази разом складають терапевтично-ефективну кількість.  
6. Комбінація за будь-яким з пп.1-5, в якій згаданий інгібітор HMG-CoA редуктази вибраний із групи, яка містить мевастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин, пітавастатин і їх фармацевтично прийнятні солі, естери, кон'югати кислот і проліки.  
7. Комбінація за будь-яким з пп.1-5, в якій згаданим інгібітором HMG-CoA редуктази є аторвастатин або його фармацевтично прийнятна сіль, естер, кон'югат кислоти і пролікарська форма.  
8. Комбінація за будь-яким з пп.1-7, в якій згаданий еплеренон і згаданий інгібітор HMG-CoA редуктази присутні в згаданій композиції у ваговому співвідношенні від приблизно десять до одного до при-

2

лизно один до двох згаданого еплеренону до згаданого інгібітора HMG-CoA редуктази.

9. Комбінація за п.8, в якій згадане вагове співвідношення знаходиться в межах від приблизно п'ять до одного до приблизно один до одного.

10. Комбінація за п.8, в якій згадане вагове співвідношення знаходиться в межах від приблизно два до одного до приблизно один до одного.

11. Комбінація за будь-яким з пп.1-10, в якій кількість згаданого інгібітора HMG-CoA редуктази знаходиться в межах від приблизно 0,05 мг до приблизно 100 мг.

12. Комбінація за будь-яким з пп.1-11, в якій кількість згаданого еплеренону знаходиться в межах від приблизно 0,75мг до приблизно 200мг.

13. Застосування еплеренону і інгібітора HMG-CoA редуктази для виготовлення медикаменту для одночасного або послідовного введення при лікуванні або профілактиці кардіоваскулярного стану.

14. Застосування за п.13, де згаданий кардіоваскулярний стан вибирають з групи, що містить атеросклероз, гіпертензію, серцеву недостатність, захворювання судинної системи, порушення функції нирок, напад стенокардії, інфаркт міокарда, порушення ендотеліальної функції, гіпертрофію шлуночків, ушкодження рецепторів, тромбоз, серцеву аритмію, відрив тромбоциту і аневризму.

15. Застосування за п.13 або п.14, де згаданий інгібітор HMG-CoA редуктази вибраний із групи, яка містить мевастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин, пітавастатин і їх фармацевтично прийнятні солі, естери, кон'югати кислот і проліки.

16. Застосування за п.13 або п.14, де згаданим інгібітором HMG-CoA редуктази є аторвастатин або його фармацевтично прийнятна сіль, естер, кон'югат кислоти і пролікарська форма.

17. Застосування за будь-яким з пп.13-16, де згаданий еплеренон і згаданий інгібітор HMG-CoA редуктази вводяться у ваговому співвідношенні від приблизно десяти до одного до приблизно один до двох згаданого еплеренону до згаданого інгібітора HMG-CoA редуктази.

(13) **C2**

(11) **76475**

(19) **UA**

18. Застосування за п.17, де згадане вагове співвідношення знаходиться в межах від приблизно п'ять до одного до приблизно один до одного.

19. Застосування за п.17, де згадане вагове співвідношення знаходиться в межах від приблизно два до одного до приблизно один до одного.

20. Застосування за будь-яким з пп.13-19, де згаданий інгібітор HMG-CoA редуктази присутній в кількості від приблизно 0,05мг до приблизно 100мг.

21. Застосування за будь-яким з пп.13-20, де згаданий еплеренон присутній в кількості від приблизно 0,75мг до приблизно 200мг.

Даний винахід стосується способів лікування і/або профілактики одного або декількох патогенних ефектів у суб'єкта, що викликаються або ускладнюються ендогенною мінералокортикоїдною активністю, особливо в присутності дисліпідемії, або в суб'єкта, схильного до дисліпідемії або який страждає на неї. Зокрема, даний винахід стосується спільного використання антагоніста рецепторів альдостерону з інгібітором HMG-CoA редуктази для лікування одного або більше патогенних ефектів, вибраних з, але не обмежуваних ними, станів організму, пов'язаних з порушеннями серцево-судинної системи, запальними процесами, невралгічними захворюваннями, порушеннями в скелетно-м'язовому апараті, порушенням обміну речовин, захворюваннями ендокринної системи, захворюваннями дерматологічного характеру і раковими захворюваннями. Більш конкретно, даний винахід стосується лікування одного або більше зі згаданих вище станів організму методом згаданої вище комбінованої терапії, де антагоніст рецепторів альдостерону являє собою епоксистероїдну сполуку, наприклад, еплеренон.

Антагоністи рецепторів альдостерону

Альдостерон являє собою найбільш дієвий відомий мінералокортикоїдний гормон організму. Як розуміється під визначенням "мінералокортикоїдний", цей стероїдний гормон має мінералорегулювальну активність. Він сприяє реабсорбції натрію ( $\text{Na}^+$ ) не тільки в нирках, але також з нижнього шлунково-кишкового тракту і слинних і потових залоз, причому кожний з цих органів являє собою тканини, що класично реагують на альдостерон. Альдостерон регулює ресорбцію  $\text{Na}^+$  і води при надлишку виділення калію ( $\text{K}^+$ ) і магнію ( $\text{Mg}^+$ ).

Альдостерон може також провокувати відповідні реакції в неепітеліальних клітинах. Ці реакції можуть мати несприятливі наслідки для структури і функціонування серцево-судинної системи й інших тканин і органів. Отже, альдостерон може привести до порушення роботи цих органів з багатьох причин.

Синтез і метаболізм альдостерону регулюється множинними факторами. Вони включають як ренінзалежні, так і неренінзалежні фактори (наприклад,  $\text{K}^+$ , АСТН - адренкортикотропний гормон), що сприяють синтезові альдостерону. Печіночний кровотік шляхом регулювання кліренсу циркуляції альдостерону допомагає визначити в ньому концентрацію плазми крові - важливий фактор при серцевій недостатності, що характеризується зменшенням хвилинного серцевого викиду і печіночного кровотоку.

Система ренін-ангіотензин-альдостерон є од-

ним з гормональних механізмів, залучених до регуляції гомеостазу тиск/об'єм і в розвиток артеріальної гіпертензії. Активація системи ренін-ангіотензин-альдостерон починається з виділення реніну з юстагломерулярних клітин у нирках і завершується утворенням ангіотензину II - головного активного виду цієї системи. Цей октопептид-ангіотензин II - є сильнодіючим судинозвужувальним фактором і викликає ряд інших фізіологічних ефектів, наприклад, стимулює секрецію альдостерону, сприяє втриманню натрію і рідини, гальмує виділення реніну, підвищує активність симпатичної нервової системи, стимулює виділення вазопресину, викликає позитивний міотропний ефект і модулює інші гормональні системи. Попередні дослідження показали, що протидія ангіотензину II, зв'язаного на своїх рецепторах, є плідним підходом для інгібування системи ренін-ангіотензин, при цьому ключова роль приділяється цьому октопептиду, що служить сполучною ланкою у функціонуванні системи ренін-ангіотензин шляхом взаємодії з різними тканинними рецепторами. Відомо декілька антагоністів ангіотензину II як пептидної, так і непептидної природи.

Відомо багато лікарських засобів, які блокують рецептори альдостерону. Наприклад, спіронолактон являє собою лікарський засіб, що діє на мінералокортикоїдному рецепторному рівні шляхом конкурентного інгібування процесу зв'язування альдостерону. Ця стероїдна сполука використовується для блокування альдостеронзалежного транспорту натрію в дистальному нирковому каналці з метою зменшення набряку, а також лікування первинної артеріальної гіпертензії і первинного гіперальдостеронізму [F.Mantero та ін. Clin. Set. Mol. Med., 45 (Suppl 1), 219s-224s (1973)]. Спіронолактон використовується також, як правило, при лікуванні інших гіперальдостеронспоріднених хвороб, наприклад, цирозу печінки і застійної серцевої недостатності. Для лікування цирозоспорідненого асцити хворому з непереносимістю спіронолактону вводили дози спіронолактону, які поступово збільшувалися з 1мг до 400мг у день (тобто 1мг/день, 5мг/день, 20мг/день) [P.A. Greenberger та ін. N. Eng. Reg. Allergy Proa. 7(4), 343-345 (Jul-Aug, 1986)]. Було визнано, що розвиток фіброзу міокарда чутливий до рівнів циркуляції як ангіотензину II, так і альдостерону, і що спіронолактон як антагоніст альдостерону запобігає виникненню фіброзу міокарда на моделях тварин, приєднуючи, тим самим, альдостерон до відкладень надлишкового колагену [D. Klug та ін. Am.J. Cardiol.. 71.(3), 46A-54A (1993)]. Повідомлялося також, що спіронолактон запобігає виникненню фіброзу на моделях

тварин незалежно від розвитку гіпертрофії лівого шлуночка і присутності артеріальної гіпертензії [C.G. Brilla та ін. *J.Mol. Cell. Cardiol.* 25(5), 563-575 (1993)]. Спіронолактон у дозах від 25мг до 100мг у день використовується для лікування гіпокаліємії, викликуваної застосуванням діуретиків, коли калієві добавки, які вводяться перорально, або інші схеми прийому лікарських засобів з додаванням калію вважаються неприйнятними [Physicians' Desk Reference, 55th Edn., p.2971, Medical Economics Company Inc., Montvale, N.J. (2001)].

Попередні дослідження показали, що інгібуючий фермент, що трансформує ангіотензин (ACE), інгібує систему ренін-ангіотензин шляхом по суті повної блокади утворення ангіотензину II. Багато ACE-інгібіторів використовуються в клінічних умовах для боротьби з гіпертензією. Незважаючи на те, що за допомогою ACE-інгібіторів можна ефективно боротися з гіпертензією, вони викликають побічні ефекти, наприклад, хронічний кашель, шкірну висипку, втрату смакових відчуттів, протеїнурію і нейтропенію.

Крім того, незважаючи на те, що ACE-інгібітори ефективно блокують утворення ангіотензину II, у деяких пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями важко контролювати рівні вмісту альдостерону. Наприклад, незважаючи на постійне ACE-інгібування в гіпертензивних хворих, що приймають капторил, спостерігається поступове повернення альдостерону в плазмі крові до базисного рівня [J. Staessen та ін. *J. Endocrinol.* 91, 457-465 (1981)]. Аналогічний ефект спостерігається й у хворих з інфарктом міокарда, що приймають зофеноприл [C. Borghi та ін. *J. Clin. Pharmacol.* 33, 40-45 (1993)]. Цей феномен назвали "просочування альдостерону" ("aldosterone escape").

Інший ряд антагоністів рецепторів альдостерону стероїдного типу представлений епоксидними похідними спіронолактону. [Наприклад, у патенті США №4,559,332 (Grab)] описані 9 $\alpha$ -11 $\alpha$ -епоксидні похідні спіронолактону як антагоністи альдостерону, які доцільно використовувати як діуретики. Ці 9 $\alpha$ -11 $\alpha$ -епоксистероїди цінуються через їх більш ефективну ендокринну дію в порівнянні зі спіронолактоном [M. De Gasparo та ін. *J.Pharm. Exp. Ther.*, 240(2). 650-656 (1987)].

Інший ряд антагоністів рецепторів альдостерону стероїдного типу представлений дроспіреноном. Розроблена фірмою Schering Ag, ця сполука є сильнодіючим антагоністом мінералокортикоїдних і андрогенних рецепторів, маючи в той же час прогестагенні характеристики.

Комбінації антагоніста альдостерону й ACE-інгібітора вивчалися в плані лікування серцевої недостатності. Відомо, що рівень смертності вище в хворих з підвищеними рівнями вмісту альдостерону в плазмі крові і що рівні вмісту альдостерону збільшуються разом з розвитком застійної серцевої недостатності з моменту активації системи ренін-ангіотензин-альдостерон. Загальноприйняте застосування діуретика може привести до додаткового підвищення рівнів вмісту альдостерону. ACE-інгібітори послідовно гальмують виробництво ангіотензину II, однак роблять лише м'яку і короточасну антиальдостеронну дію.

Для забезпечення істотного інгібування всієї

системи ренін-ангіотензин-альдостерон запропоновано використовувати комбінацію ACE-інгібітора і спіронолактону. Наприклад, комбінація еналаприлу і спіронолактону вводиться ходячим хворим при одночасному контролі кров'яного тиску [P. Poncelet та ін. *Am. J. Cardiol.*, 65(2), 33K-35K (1990)]. Дослідження, проведене на 90 хворих, показало ефективність застосування комбінації капторилу і спіронолактону для лікування резистентної застійної серцевої недостатності без серйозних випадків гіперкаліємії [U. Dahlstrom та ін. *Am. J. Cardiol.*, 71, 29A-33A (21 Jan 1993)]. Повідомлялося, що спільне застосування спіронолактону з ACE-інгібітором виявило високоефективну дію на 13 з 16 хворих із застійною серцевою недостатністю [A.A. van Vliet та ін. *Am. J. Cardiol.*, 71, 21A-28A (21 Jan 1993)]. Повідомлялося про клінічні поліпшення стану здоров'я пацієнтів при спільному застосуванні спіронолактону й ACE-інгібітора - еналаприлу, хоча в цьому повідомленні згадувалося, що потрібні контрольні іспити для визначення найменших ефективних доз і з'ясування, кому з пацієнтів найбільшою мірою допомагає така комбінована терапія [F. Zannad, *Am. J. Cardiol.*, 71, 34A-39A (21 Jan 1993)]. При проведенні рандомізованого дослідження для оцінки альдактону визначалася ефективність спіронолактону й ACE-інгібітора на 1663 пацієнтах з гострою серцевою недостатністю [B. Pitt та ін. *NEJM* 341(10): 709-17 (1999)]. Результати цього дослідження показали 30% зменшення кількості летальних кінців і 35% зменшення числа випадків госпіталізації, коли при лікуванні ACE-інгібіторами додавали спіронолактон. В даний час здійснюється велике клінічне дослідження EPHEUS, у якому беруть участь більше 6000 хворих і яке проводиться з метою визначення ефективності еплеренону (епоксимексренону) у комбінації з ACE-інгібітором.

Комбінації антагоніста рецепторів ангіотензину II і антагоніста рецепторів альдостерону відомі. Так, [наприклад, у міжнародній заявці PCT/US91/09362, яка опублікована 25 червня 1992р.], описане лікування гіпертензії з використанням комбінації імідазолвмісної сполуки антагоніста ангіотензину II і спіронолактону.

Комбінована терапія з використанням антагоніста альдостерону може застосовуватися також у контрацептивних цілях. Наприклад, відомі комбінації дроспіренону з естрадіолом (SH-641, Angeliq) і дроспіренону з етинілестрадіолом (SH-470, Yasmin). SH-470 затверджений до застосування як пероральний протизаплідний засіб. Інгібітори HMG-CoA редуктази

У літературі розкрито багато антигіперліпідемічних засобів, що мають різну дію, які доцільно застосовувати для лікування гіперліпідемічних станів і розладів організму. До числа цих засобів відносяться, наприклад, комерційно доступні лікарські препарати, такі як нікотинова кислота, речовини, що підсилюють екскрецію жовчних кислот, включаючи холестрирамін, холестипол, інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент-А-редуктази ("інгібітори HMG-CoA редуктази" або "статиї"), пробукол і похідні фіброевої кислоти, включаючи гемфіброзил і клофібрат.

Дія класу антигіперліпідемічних засобів, відо-

мих як інгібітори HMG-CoA редуктази, виявляється в інгібуванні 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент-А-редуктази ферменту печінки ("HMG-CoA редуктаза"). Повідомлялося про клінічно ефективний метод зниження вмісту LDL (ліпопротеїни низької щільності) холестерину в сироватці крові. Sacks та ін., "Дія правастатину на серцеву діяльність після інфаркту міокарда в хворих із середніми рівнями вмісту холестерину", *New England Journal of Medicine*. 335(14):1001-9 (1996). Некомбіноване лікування правастатином може привести до надрегуляції рецепторів поверхні клітин з ліпопротеїнами низької щільності як механізму постачання печінки холестерином для підтримки синтезу жовчних кислот. Fujioka та ін., "Механізм порівняльної дії натрію правастатину, інгібітора 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент-А-редуктази, на зниження сироваткового холестерину в гончих собак і кроликів при одно- і дводенній схемі прийому лікарських засобів", *Jpn. J. Pharmacol.* Vol.70, pp.329-335 (1996).

Застосування апікального інгібітора транспортера натрій-залежних жовчних кислот (ASBT) у комбінації з інгібітором HMG-CoA редуктази загально розкрито [в міжнародній заявці WO 98/40375].

У літературі повідомлялося також про лікування гіперхолестеринемії з використанням інгібітора HMG-CoA редуктази в комбінації зі смолою, що підсилює екскрецію жовчних кислот. Застосування інгібітора HMG-CoA редуктази - ловастатину в комбінації зі смолою, що підсилює екскрецію жовчних кислот, - коlestиполом розкрито Vega та ін., "Лікування первинної помірної гіперхолестеринемії ловастатином (мевіноліном) і коlestиполом", *JAMA*, Vol. 257(1), pp.33-38 (1987). Застосування інгібітора HMG-CoA редуктази - правастатину в комбінації зі смолою, що підсилює екскрецію жовчних кислот, - холестираміном розкрито Rap та ін., "Фармакокінетика та фармакодинаміка правастатину окремо й у сполученні з холестираміном при лікуванні гіперхолестеринемії", *Clin. Pharmacol. Ther.* Vol.48, No.2, pp.201-207 (August 1990). Застосування комбінованої терапії, що включає використання комбінації інгібітора протеїну, який транспортує складний ефір холестерину (CETP), з інгібітором HMG-CoA редуктази розкрито [в патенті США №5,932,587].

У літературі були також повідомлення про лікування гіперхолестеринемії з застосуванням і інших вибірних комбінованих схем лікування. Ginsberg, "Нове в лікуванні гіперхолестеринемії з виділенням особливої ролі інгібіторів HMG-CoA редуктази і комбінованих схем лікування", [*Clin. Cardiol.*, Vol.18(6), pp.307-315 (June 1995)], повідомляє, що для хворих, які не піддаються лікуванню гіперхолестеринемії, загалом ефективним і таким, що добре переноситься, є комбінування лікування із застосуванням інгібітора HMG-CoA редуктази в комбінації або зі смолою, що підсилює екскрецію жовчних кислот, - ніацину, або з похідним фіброевої кислоти. Pasternak та ін., "Дія комбінованого лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця і 'нормальними' рівнями вмісту холестерину із застосуванням лікарських засобів, що знижують вміст ліпідів", *Annals of Internal Medicine*. Vol.125, No.7, pp.529-540 (October 1, 1996) повідомляють,

що лікування із застосуванням або комбінації інгібітора HMG-CoA редуктази - правастатину і нікотинової кислоти, або комбінації правастатину і похідного фіброевої кислоти - гемфіброзилу може виявитися ефективним для зниження рівнів вмісту LDL холестерину.

У літературі описані деякі види комбінованої терапії, застосовувані для лікування захворювань серцево-судинної системи. Комбінації інгібіторів ASBT і інгібіторів HMG-CoA редуктази, корисні для лікування захворювань серцево-судинної системи, розкриті [в патентній заявці США №09/037,308].

Комбінована терапія із застосуванням флувастатину і ніцеритролу описана J. Sasaki та ін. (те ж). У цих дослідженнях робиться висновок про те, що комбінація флувастатину з ніцеритролом "при дозуванні 750мг/день не підсилює і не послаблює благотворну дію флувастатину".

L. Cashin-Hemphill та ін. (*J.Am. Med. Assoc.*, 264(23), 3013-17 (1990)) повідомляють про хороші результати комбінованого лікування коронарного атеросклерозу з застосуванням холестиполу і ніацину. Описана благотворна дія полягає в нерозповсюдженні і регресії уроджених патологічних змін коронарної артерії.

Про благотворну дію на вміст альфаліпопротеїнів високої щільності (HDL) при комбінованому лікуванні хворих з високими рівнями вмісту тригліцеридів із застосуванням аципімоксу і симвастатину повідомляють N. Hoogerbrugge та ін., (*J. Internal Med.*, 241., 151-55(1997)).

Комбінована терапія з застосуванням правастатину і маргарину на основі складного ефіру систанолу [описана H. Gylling та ін., *J. Lipid Res.*, 37, 1776-85 (1996)]. Повідомляється, що це лікування приводить до одночасно інгібування абсорбції холестерину і значному зниженню вмісту LDL холестерину в неінсулінзалежних діабетиків-чоловіків.

Brown та ін. (*New Eng. J. Med.*, 323(19), 1289-1339 (1990)) описують комбіновану терапію з застосуванням ловастатину і коlestиполу, що сповільнюють розвиток атеросклеротичних ушкоджень і прискорюють регресію ушкоджень у порівнянні з ловастатином, застосовуваним окремо.

Комбінована терапія із застосуванням інгібітора виділення аполіпопротеїну В та CETP-інгібітора описана [в міжнародній заявці WO 98/23593].

Buch та ін. [міжнародна заявка WO 99/11263] описують комбіновану терапію з застосуванням амлодипіну і статинової сполуки для лікування хворих, що страждають на стенокардію, атеросклероз, комбіновану форму гіпертензії і гіперліпідемію, а також для лікування симптомів зупинки серця. [У міжнародній заявці WO 99/11259 Buch та ін.] описують комбіновану терапію з застосуванням амлодипіну й аторвастину.

Scott та ін. [міжнародна заявка WO 99/11260] описують комбіновану терапію із застосуванням аторвастину й антигіпертензивного засобу.

[У патентній заявці Великобританії №GB 2329334 A Dettmar і Gibson] заявляють терапевтичну композицію, яку доцільно використовувати для зниження рівнів вмісту LDL холестерину в плазмі крові, причому до складу цієї композиції входять інгібітор HMG-CoA редуктази і комплексотворюю-

вач жовчних кислот.

Наведені вище посилання свідчать про триваючі спроби знайти безпечні й ефективні засоби для профілактики або лікування хвороб. Комбінована терапія

Існує настійна потреба в розробці удосконалених методів лікування лікарськими засобами, які особливо потрібні хворим, не сприйнятливим до традиційних методів лікування лікарськими засобами. Крім того, зростаюча перевага таких патогенних ефектів, особливо вибраних із групи, яка складається зі станів організму, пов'язаних з порушеннями серцево-судинної системи, запальними процесами, невралгічними захворюваннями, порушеннями в скелетно-м'язовому апараті, порушенням обміну речовин, захворюваннями ендокринної системи, захворюваннями дерматологічного характеру і раковими захворюваннями, припускає розробку нових методів і стратегій терапевтичного впливу, що замінили б або доповнили існуючі підходи. Даний винахід відповідає цій потребі і спрямований на створення нового методу лікування лікарськими засобами, що включає застосування однієї або більше сполук, які являють собою антагоністи альдостерону, використовувані в комбінації з однією або більше сполуками, що являють собою інгібітори HMG-CoA редуктази, для лікування одного або більше зі згаданих вище патогенних ефектів, викликаних або ускладнюваних ендогенною мінералокортикоїдною активністю, у категорії хворих, схильних до дисліпідемії або які страждають на неї. Інтерес представляють патогенні ефекти, викликані атеросклерозом, і, таким чином, в одному з варіантів здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування інфаркту міокарда або нападу стенокардії. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування гіпертензії, серцевої недостатності або захворювань судинної системи. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування порушення функції нирок або ушкодження рецепторів. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування діабету. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування хвороби Альцгеймера, слабоумства або депресії. Така терапія не обмежується застосуванням двох компонентів, але може включати використання однієї або більше додаткових терапевтичних сполук (наприклад, для потрійної терапії) для лікування цих же або споріднених розладів і надання іншого благотворного впливу на хворого.

Нові запропоновані у відповідності до даного винаходу комбінації мають, наприклад, підвищену ефективність, підвищену активність і/або менш суворі вимоги до дозування активних сполук у порівнянні з терапевтичними схемами прийому лікарських засобів, розкритих раніше в опублікованій літературі.

Серед різних аспектів даного винаходу зазначаються наступні:

1. Способи лікування і/або профілактики одного або більше патогенних ефектів у хворого, викликаних або ускладнюваних ендогенною мінералокортикоїдною активністю, причому способи включають застосування терапевтично ефективних кількостей антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази.

2. Способи лікування одного або більше патогенних ефектів, вибраних із групи, яка складається зі станів організму, пов'язаних з порушеннями серцево-судинної системи, запальними процесами, невралгічними захворюваннями, порушеннями в скелетно-м'язовому апараті, порушенням обміну речовин, захворюваннями ендокринної системи, захворюваннями дерматологічного характеру і раковими захворюваннями, причому способи включають застосування терапевтично ефективних кількостей антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази.

3. Відповідно до іншого аспекту даного винаходу запропоновано спосіб лікування одного або більше зі згаданих вище станів організму із застосуванням згаданої вище комбінованої терапії, причому антагоніст рецепторів альдостерону являє собою епоксистероїдну сполуку, наприклад, еплеренон.

4. Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу запропоновано спосіб лікування одного або більше зі згаданих вище станів організму із застосуванням згаданої вище комбінованої терапії, причому антагоніст рецепторів альдостерону являє собою сполуку спіролактонного типу, наприклад, спіронолактон.

5. Крім того, відповідно до даного винаходу запропоновані комбінації, що включають фармацевтичні композиції, які містять один або більше антагоністів рецепторів альдостерону й один або більше інгібіторів HMG-CoA редуктази.

6. Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу згадані вище комбінації містять один або більше інгібіторів HMG-CoA редуктази й антагоніст рецепторів альдостерону, причому антагоніст являє собою епоксистероїдну сполуку, наприклад, еплеренон.

7. Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу згадані вище комбінації містять один або більше інгібіторів HMG-CoA редуктази й антагоніст рецепторів альдостерону, причому антагоніст являє собою сполуку спіролактонного типу, наприклад, спіронолактон.

8. Крім того, відповідно до даного винаходу запропоновані набори лікарських засобів, що містять один або більше антагоністів рецепторів альдостерону й один або більше інгібіторів HMG-CoA редуктази.

9. Крім того, відповідно до даного винаходу запропоновано спосіб готування лікарського засобу, що містить один або більше антагоністів рецепторів альдостерону й один або більше інгібіторів HMG-CoA редуктази.

Інші аспекти даного винаходу частково очевидні і частково зазначені в наступному нижче описі.

Було встановлено, що введення хворому одного або більше антагоністів рецепторів альдостерону (особливо тих антагоністів рецепторів альдостерону, що вибрані з конкретної групи, яка

складається зі сполук, які описані нижче) і одного або більше інгібіторів HMG-CoA редуктази (особливо тих інгібіторів HMG-CoA редуктази, які вибрані з конкретної групи, яка складається зі сполук, що описані нижче) дає хороші результати при профілактиці і/або лікуванні одного або більше патогенних ефектів у хворого, викликуваних або ускладнених ендogenous мінералокортикоїдною активністю, особливо в присутності дисліпідемії, або в хворого, схильного до дисліпідемії або який страждає на неї. Більш конкретно, даний винахід відноситься до використання антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази для лікування одного або більше патогенних ефектів, вибраних із групи, яка складається зі станів організму, пов'язаних з порушеннями серцево-судинної системи, запальними процесами, невралгічними захворюваннями, порушеннями в скелетно-м'язовому апараті, порушенням обміну речовин, захворюваннями ендокринної системи, захворюваннями дерматологічного характеру і раковими захворюваннями. Інтерес представляють патогенні ефекти, викликувані атеросклерозом, і, таким чином, в одному з варіантів здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування інфаркту міокарда, нападу стенокардії або порушення ендотеліальної функції. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування гіпертензії, серцевої недостатності, гіпертрофії лівого шлуночка або захворювань судинної системи. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування діабету, ожиріння, синдрому Х, загального виснаження або захворювань дерматологічного характеру. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування хвороби Альцгеймера, слабості, депресії, втрати пам'яті, звикання до надмірного вживання лікарських засобів (наркоманії), синдрому скасування лікарського засобу або церебральних порушень. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування остеопорозу або м'язової слабості. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування артриту, відторгнення тканин, септичного шоку, анафілаксії або патологічних ефектів, пов'язаних з ніотиновою залежністю. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування тромбозу або серцевої аритмії. В іншому варіанті здійснення даного винаходу комбінована терапія могла би бути застосована для запобігання або лікування захворювань, пов'язаних з розростанням клітин, або рака. Більш конкретно, даний винахід відноситься до лікування одного або більше зі згаданих вище станів організму із застосуванням згаданої вище комбінованої терапії, причому антагоніст рецепторів альдостерону являє собою епоксистероїдну сполуку, наприклад, еплеренон.

В окремому варіанті здійснення даного вина-

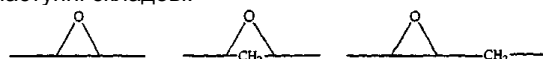
ходу лікування або профілактика одного або більше зі згаданих вище патогенних ефектів може здійснюватися методом некомбінованої терапії, що включає застосування одного або більше зі згаданих вище антагоністів рецепторів альдостерону в дозуванні, ефективному для лікування або запобігання згаданого вище патогенного ефекту.

Антагоністи рецепторів альдостерону

Термін "антагоніст альдостерону" означає сполуку, здатну зв'язуватися з рецептором альдостерону як конкурентний інгібітор дії власне альдостерону на рецепторній ділянці (ділянці специфічної адсорбції) для того, щоб модулювати активність альдостерону, опосередковану рецепторами.

Антагоністи альдостерону, використовувані в запропонованих у відповідності до даного винаходу способах, відносяться, загалом, до стероїдних сполук спіролактонного типу. Термін "спіролактонний тип" застосовується для характеристики структури, що містить лактонну складову, прикріплену до стероїдного ядра, як правило, на стероїдному кільці "D", через конфігурацію спірозв'язку. Один з підкласів сполук антагоністів альдостерону спіролактонного типу містить, як антагоністи альдостерону, епоксистероїдні сполуки, наприклад, еплеренон. Інший підклас сполук антагоністів альдостерону спіролактонного типу містить, як антагоністи альдостерону, неепоксистероїдні сполуки, наприклад, спіронолактон.

Епоксистероїдні сполуки антагоністів альдостерону, використовувані в запропонованих у відповідності до даного винаходу способах, мають, як правило, стероїдне ядро, заміщене епоксискладовою. Термін "епоксискладова" застосовується для охоплення будь-якої складової, котра характеризується наявністю атома кисню як містка між двома атомами вуглецю і приклади якої включають наступні складові:



епоксиетил 1,3-епоксипропил 1,2-епоксипропил

Термін "стероїдний", як він використовується у виразі "епоксистероїдний", означає ядро, яке постачене циклопентенфенантреновою складовою, що має кільця "A" "B" "C" і "D". Епоксискладова може прикріплюватися до циклопентенфенантренового ядра в будь-якому положенні, що прикріплюється або заміщається, тобто зливатися з одним з кілець стероїдного ядра, або ж ця складова може бути заміщена на якому-небудь кільцевому члені системи кілець. Вираз "епоксистероїдний" застосовується для охоплення будь-якого стероїдного ядра, що має одну або безліч прикріплених до нього епоксискладових.

Епоксистероїдні антагоністи альдостерону, придатні для використання в запропонованих у відповідності до даного винаходу способах, включають сімейство сполук, що мають епоксискладову, яка злита з кільцем "C" стероїдного ядра. Особливо переважні сполуки на основі 20-спіроксану, що характеризуються присутністю 9'Y, 11'Y-заміщеною епоксискладовою. Приклади 9'Y, 11'Y-епоксистероїдних сполук, які можуть бути використані в запропонованих у відповідності до даного винаходу способах, наведені нижче під номерами

1-11. Особливо благотворний ефект у результаті використання епоксистероїдних антагоністів альдостерону, як це проілюстровано на прикладі еплеренону, виявляється в підвищеній вибірності цієї групи антагоністів альдостерону до мінералокортикоїдних рецепторів. Чудова вибірність еплеренону приводить до ослаблення побічних ефектів, що можуть бути викликані антагоністами альдостерону, які виявляють невибірне зв'язування з немінералокортикоїдними рецепторами, наприклад, рецепторами андрогену або прогестерону.

Ці епоксистероїди можуть бути отримані способами, [описаними в патенті США № 4,559,332 (Grab та ін.)]. Додаткові способи одержання 9,11-епоксистероїдних сполук і їхніх солей розкриті [в міжнародних заявках WO 97/21720 (Ng та ін.) і WO 98/25948 (Ng та ін.)].

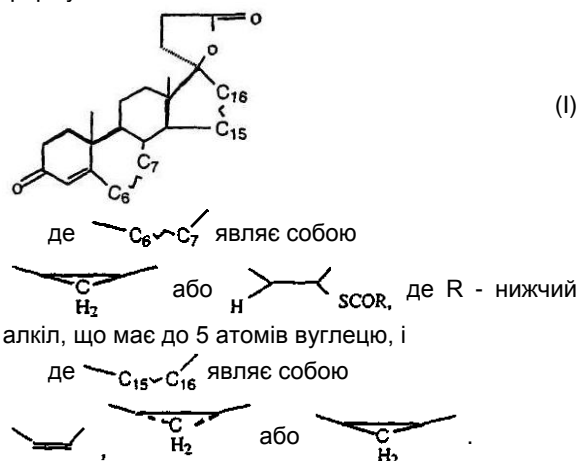
ТАБЛИЦЯ 1: Антагоніст рецепторів альдостерону

Сполука №	Структура	Найменування
1		Прегн-4-ен-7,21-дихарбонова кислота, 9,11-епокси-17-гідрокси-3-оксо-, метиловий ефір, (7α,11α,17β)-
2		Прегн-4-ен-7,21-дихарбонова кислота, 9,11-епокси-17-гідрокси-3-оксо-, диметиловий ефір, (7α,11α,17β)-
3		3'-Н-циклопропа-[6,7]-прегна-1,4,6-трієн-21-карбонова кислота, 9,11-епокси-6,7-дигідро-17-гідрокси-3-оксо-, γ-лактон, (6β, 7β, 11α, 17β)-
4		Прегн-4-ен-7,21-дихарбонова кислота, 9,11-епокси-17-гідрокси-3-оксо-, 7-(1-метилетил) ефір, первинна кислота сіль калію, (7α,11α,17β)-
5		Прегн-4-ен-7,21-дихарбонова кислота, 9,11-епокси-17-гідрокси-3-оксо-, 7-метилетил ефір, первинна кислота сіль калію, (7α,11α,17β)-
6		3'-Н-циклопропа-[6,7]-прегна-1,4,6-трієн-21-карбонова кислота, 9,11-епокси-6,7-дигідро-17-гідрокси-3-оксо-, γ-лактон, (6β, 7β, 11α)-
7		3'-Н-циклопропа-[6,7]-прегна-4,6-дієн-21-карбонова кислота, 9,11-епокси-6,7-дигідро-17-гідрокси-3-оксо-, метиловий ефір, (6β, 7β, 11α, 17β)-
8		3'-Н-циклопропа-[6,7]-прегна-4,6-дієн-21-карбонова кислота, 9,11-епокси-6,7-дигідро-17-гідрокси-3-оксо-, первинна кислота сіль калію, (6β, 7β, 11α, 17β)-

9		3'-Н-циклопропа-[6,7]-прегна-1,4,6-трієн-21-карбонова кислота, 9,11-епокси-6,7-дигідро-17-гідрокси-3-оксо-, γ-лактон, (6β, 7β, 11α, 17β)-
10		Прегн-4-ен-7,21-дихарбонова кислота, 9,11-епокси-17-гідрокси-3-оксо-, γ-лактон, етиловий ефір, (7α,11α,17β)-
11		Прегн-4-ен-7,21-дихарбонова кислота, 9,11-епокси-17-гідрокси-3-оксо-, γ-лактон, 1-метилетил ефір, (7α,11α,17β)-

Особливий інтерес представляє така сполука як еплеренон (відоме також як епоксимекренон), якою є сполука 1, наведена вище. Еплеренон є антагоністом рецепторів альдостерону і має більш високу специфічність відносно рецепторів альдостерону, ніж, наприклад, спіронолактон. Вибір еплеренону як антагоніста альдостерону для застосування в запропонованих у відповідності до даного винаходу способах, міг би виявитися корисним для ослаблення деяких побічних ефектів, наприклад, гінекомастії, що може бути викликана застосуванням антагоністів альдостерону, які мають меншу специфічність.

Неепоксистероїдні антагоністи альдостерону, придатні для застосування в запропонованих у відповідності до даного винаходу способах, включають сполуки спіролактонного типу, визначені формулою I:



Залишки нижчого алкілу включають розгалужені і нерозгалужені групи, переважно метил, етил і n-пропіл.

Нижче в рамках формули I наведені конкретні сполуки, що представляють інтерес:

7α-ацетилтіо-3-оксо-4,15-андростадиєн-[17(β-1')-спіро-5']-пергідрофуран-2'-он;

3-оксо-7α-пропіонілтіо-4,15-андростадиєн-[17(β-1')-спіро-5']-пергідрофуран-2'-он;

6 $\beta$ ,7 $\beta$ -метилен-3-оксо-4,15-андростадиєн-[17( $\beta$ -1')-спіро-5']-пергідрофуран-2'-он;

15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -метилен-3-оксо-4,7 $\alpha$ -пропіонілітіо-4-андростен-[17( $\beta$ -1')-спіро-5']-пергідрофуран-2'-он;

6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -диметилен-3-оксо-4-андростен-[17( $\beta$ -1')-спіро-5']-пергідрофуран-2'-он;

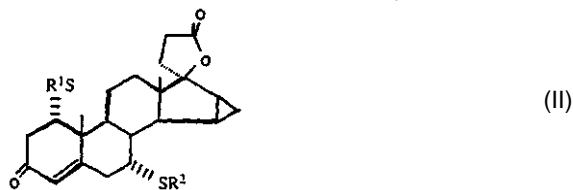
7 $\alpha$ -ацетилтіо-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -метилен-3-оксо-4-андростен-[17( $\beta$ -1')-спіро-5']-пергідрофуран-2'-он;

15 $\beta$ ,16 $\beta$ -метилен-3-оксо-7 $\beta$ -пропіонілітіо-4-андростен-[17( $\beta$ -1')-спіро-5']-пергідрофуран-2'-он і

6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -диметилен-3-оксо-4-андростен-[17( $\beta$ -1')-спіро-5']-пергідрофуран-2'-он.

Способи одержання сполук формули I [описані в патенті США №4,129,564 (Wiechart та ін.), виданому 12 грудня 1978р.].

Інші неепоксистероїдні сполуки, що представляють інтерес, визначаються формулою II:



де R¹ - алкіл C<sub>1-3</sub> або ацил C<sub>1-3</sub>, а R² - H або алкіл C<sub>1-3</sub>.

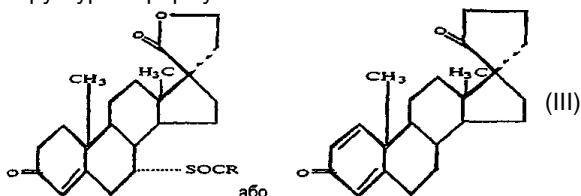
Нижче наведені конкретні сполуки формули II, що представляють інтерес:

1 $\alpha$ -ацетилтіо-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -метилен-7 $\alpha$ -метилтіо-3-оксо-17 $\alpha$ -прегн-4-ен-21,17-карболактон і

15 $\beta$ , 16 $\beta$ -метилен-1 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -диметилтіо-3-оксо-17 $\alpha$ -прегн-4-ен-21,17-карболактон.

Способи одержання сполук формули II [описані в патенті США №4,789,668 (Nickisch та ін.), виданому 6 грудня 1988р.].

Ще одне сімейство неепоксистероїдних сполук, що представляють інтерес, визначаються структурою формули III:



де R - нижчий алкіл, причому нижчими алкільними групами переважно є метил, етил, пропіл і бутіл. Конкретні сполуки, що представляють інтерес, включають:

$\gamma$ -лактон 3 $\beta$ ,21-дигідрокси-17 $\alpha$ -прегна-5,15-дієн-17-карбонової кислоти;

$\gamma$ -лактон-3-ацетат 3 $\beta$ ,21-дигідрокси-17 $\alpha$ -прегна-5,15-дієн-17-карбонової кислоти;

$\gamma$ -лактон 3 $\beta$ ,21-дигідрокси-17 $\alpha$ -прегн-5-ен-17-карбонової кислоти;

$\gamma$ -лактон-3-ацетат 3 $\beta$ ,21-дигідрокси-17 $\alpha$ -прегна-5-ен-17-карбонової кислоти;

$\gamma$ -лактон 21-дигідрокси-17 $\alpha$ -прегн-4-ен-17-карбонової кислоти;

$\gamma$ -лактон 21-дигідрокси-17 $\alpha$ -прегна-4,6-дієн-17-карбонової кислоти;

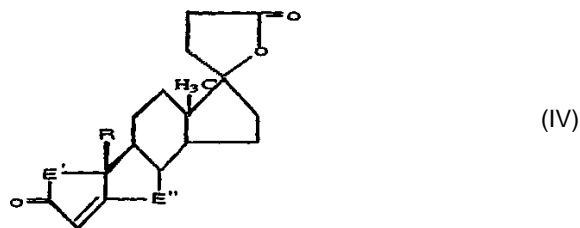
$\gamma$ -лактон 21-дигідрокси-17 $\alpha$ -прегна-1,4-дієн-17-карбонової кислоти

$\gamma$ -лактон 7 $\alpha$ -ацетилтіо-21-дигідрокси-3-оксо-17 $\alpha$ -прегн-4-ен-17-карбонової кислоти і

$\gamma$ -лактон 7 $\alpha$ -ацетилтіо-21-дигідрокси-3-оксо-17 $\alpha$ -прегн-4-ен-17-карбонової кислоти.

Способи одержання сполук формули III [описані в патенті США №3,257,390 (Patchett), виданому 21 червня 1966р.].

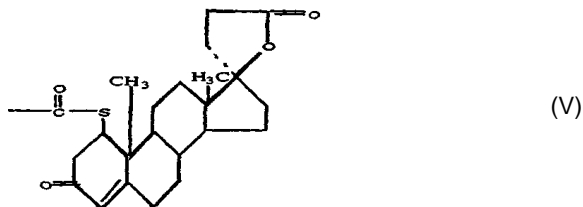
Ще одне сімейство неепоксистероїдних сполук, що представляють інтерес, представлена формулою IV:



де E' вибраний із групи, яка складається з етилену, вінілену і радикалів тіоетилену (нижчий алканол), E'' вибраний із групи, яка складається з етилену, вінілену, радикалів тіоетилену (нижчий алканол) і радикалів тіопропілену (нижчий алканол), R - радикал метилу за винятком випадків, коли E' і E'' - етилен і радикали тіоетилену (нижчий алканол), причому в цьому випадку R вибраний із групи, яка складається з водню і радикалів метилу, а вибір E' та E'' здійснюється таким чином, що є присутнім щонайменше один тіорадикал (нижчий алканол).

Найбільш переважне сімейство неепоксистероїдних сполук у рамках формули IV представлено формулою V:

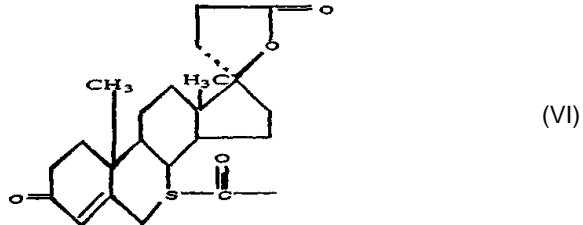
нижчий алкіл



Більш переважною сполукою формули V є 1-ацетилтіо-17 $\alpha$ -(2-карбоксіетил)-17 $\beta$ -гідрокси-андрост-4-ен-3-он-лактон.

Інше переважне сімейство неепоксистероїдних сполук у рамках формули IV представлено формулою VI:

нижчий алкіл



Більш переважні сполуки формули VI включають наступні:

7 $\alpha$ -ацетилтіо-17 $\alpha$ -(2-карбоксіетил)-17 $\beta$ -гідрокси-андрост-4-ен-3-он-лактон;

7 $\beta$ -ацетилтіо-17 $\alpha$ -(2-карбоксіетил)-17 $\beta$ -гідрокси-андрост-4-ен-3-он-лактон;

1 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -діацетилтіо-17 $\alpha$ -(2-карбоксіетил)-17 $\beta$ -гідрокси-андроста-4,6-дієн-3-он-лактон;

7 $\alpha$ -ацетилтіо-17 $\alpha$ -(2-карбоксіетил)-17 $\beta$ -гідрокси-андроста-1,4-дієн-3-он-лактон;



7 $\alpha$ -ацетилтіо-17 $\alpha$ -(2-карбоксіетил)-17 $\beta$ -гідрокси-19-норандрост-4-ен-3-он-лактон і

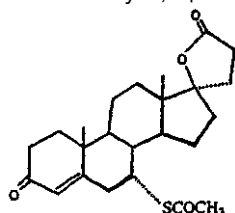
7 $\alpha$ -ацетилтіо-17 $\alpha$ -(2-карбоксіетил)-17 $\beta$ -гідрокси-6 $\alpha$ -метиландрост-4-ен-3-он-лактон.

У формулах IV-VI термін "алкіл" припускає охоплення всіх лінійних і розгалужених алкільних радикалів, що містять від одного до приблизно восьми атомів вуглецю. Термін

"тіо (нижчий алканол)" охоплює всі радикали

нижчого алкілу формули .

Особливий інтерес представляє спіронолактонна сполука, що має наступну формулу і назву:



"спіронолактон":  $\gamma$ -лактонацетат 17-гідрокси-7 $\alpha$ -меркапто-3-оксо-17 $\alpha$ -прегн-4-ен-21-карбонової кислоти.

Способи одержання сполук формул IV-VI [описані в патенті США №3,013,012 (Cella та ін.), виданому 12 грудня 1961р.]. Спіронолактон поставляється на ринок фірмою G.D.Searle & Co., Skokie, Illinois, під торговельною маркою "ALDACTONE" у таблетках з дозуванням по 25, 50 і 100мг в одній таблетці.

Інше сімейство стероїдних антагоністів альдостерону проілюстровано на прикладі дроспіренону, тобто [6R-6альфа, 7альфа, 8бета, 9альфа, 10бета, 13бета, 14альфа, 15альфа, 16альфа,

17бета)]-1,3',4',6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,20,21-гексадекагідро-10,13-диметилспіро-[17H-дициклопропа-[6,7:15,16]-циклопента-[а]-фенантрен-17,2'(5'H)-фуран]-3,5'(2H)-діону, реєстраційний номер за класифікацією CAS 67392-87-4. Способи одержання і використання дроспіренону [описані в патенті Великобританії №1550568 (1979), пріоритет DE 2652761 (1976)].

Інгібітори HMG-CoA редуктази

Термін "інгібітор HMG-CoA редуктази" означає сполуку, здатну знизити швидкість або цілком заблокувати реакцію, каталізовану редуктазою ферменту HMG-CoA. Інгібітори HMG-CoA редуктази, що охоплюють широкий діапазон структур, корисні в запропонованих у відповідності до даного винаходу комбінаціях і способах. Такими інгібіторами HMG-CoA редуктази можуть бути, наприклад, сполуки, отримані синтетичним або напівсинтетичним методом, сполуки, екстраговані з природних джерел, наприклад, з рослин, або сполуки, виділені у вигляді грибкових метаболітів з культур підходящих мікроорганізмів. Приклади інгібіторів HMG-CoA редуктази, що можуть бути використані у даному винаході, не обмежуючи при цьому його обсяг, включають інгібітори HMG-CoA редуктази, представлені в таблиці 2, включаючи діастереомери, енантіомери, рацемати, солі, таутомери, спряжені кислоти і проліки інгібіторів HMG-CoA редуктази, представлених у таблиці 2. Терапевтичні сполуки, представлені в таблиці 2, можуть бути використані у даному винаході у вигляді різноманітних форм, включаючи кислоти, солі, рацемати, енантіомери, амфіони і таутомери.

Таблиця 2

Сполуки і класи сполук	Номера за класифікацією cas для конкретних і типових сполук	Посилання
Бенфлюорекс	23602-78-0	ES 474498, Servier
Флувастатин	93957-54-1	EP 244364, Sandoz
Ловастатин	75330-75-5	EP 22478, Merck & Co.
Правастатин	81093-37-0	DE 3122499, Sankyo
Симвастатин	79902-63-9	EP 33538, Merck & Co.
Аторвастатин	134523-00-5	EP 409281, Warner-Lambert
Церивастатин	145599-86-6	JP 08073-432, Bayer
Бервастатин і родинні бензопірани	132017-01-7	EP 380392, Merck KGaA
ZD-9720		WO 97/06802
ZO-4522 (який називається також розувастатином)	147098-20-2 (сіль кальцію); 147098-18-8 (сіль натрію)	EP521471; Bioorg. Med. Chem., Vol. 5(2), pp.437-444 (1997); Drugs Future, Vol. 24(5), pp.511-513(1999)
BMS 180431	129829-03-4; 157243-11-3	Sit, Parker, Motoc, Han, Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson, and Wright, J. Med. Chem., (1990), 33(11), 2982-99; Bristol-Myers Squibb
NK-104 (який називається також пітавастатином і нізвастатином)	141750-63-2	Takano, Kamikubo, Sugihara, Suzuk, Ogasawara, Tetrahedron: Assymetry, (1993), 4(2), 201-4; Nissan Chemical
SR-12313	126411-39-0	SmithKline Beecham
Карвастатин	125035-66-7	Tobishi Yakuhin Kogyo Co. Ltd.
PD-135022	122548-95-2	Parke-Davis & Co.
Крілвастатин	120551-59-9	Pan Medica

Продовження таблиці 2

(Карбоксидигідроксигептеніл)-сульфонілпіроли, включаючи S-4522	148966-78-3, 139993-44-5, 139993-45-6, 139993-46-7, 139993-47-8, 139993-48-9, 139993-49-0, 139993-50-3, 139993-51-4, 139993-52-5, 139993-53-6, 139993-54-7, 139993-55-8, 139993-56-9, 139993-57-0, 139993-58-1, 139993-59-2, 139993-60-5, 139993-61-6, 139993-62-7, 139993-63-8, 139993-64-9, 139993-65-0, 139993-66-1, 139993-67-2, 139993-68-3, 139993-69-4, 139993-70-7, 139993-71-8, 139993-72-9, 139993-73-0, 139993-74-1, 139993-75-2, 139993-76-3, 139993-77-4, 139993-78-5, 139993-79-6, 139993-80-9, 140110-63-0, 140128-98-9, 140128-99-0, 140157-62-6	EP 464845; Shionogi
Борові аналоги ди- і трипептидів	125894-01-1, 125894-02-2, 125894-03-3, 125894-04-4, 125894-05-5, 125894-08-8, 125894-09-9, 125914-96-7	Sood, Sood Spielvogel, Hall, Eur. J. Med. Chem., (1990), 25(4), 301-8; Boron Biologicals
Зарагозові кислоти	157058-13-4, 157058-14-5, 157058-15-6, 157058-16-7, 157058-17-8, 157058-18-9, 157058-19-0	GB 2270312
Аналоги секооксистерину, включаючи U-88156	157555-28-7, 157555-29-8	Larsen, Spilman, Yagi, Dith, (1994), 37(15), 2343-51; Pharmacia & Upjohn
U-9888; U-20685; U-51862 і U-71690	39945-32-9	Pharmacia and Upjohn
Піридопиримідини, включаючи ацетемат	64405-40-9, 101197-99-3	Hermez, Meszaros, Vasvari-Debreczy. Hovarth, Virag, and Sipos, Hung. Arzneim-Forsch., (1979), 29(12), 1833-5; Mitsubishi University
ВМУ 22566	129829-03-4	Sit, Parker, Motoc, Han. Balasubramanian, Catt, Brown, Harte, Thompson, and Wright, J. Med. Chem., (1990), 33(11), 2982-99
Колестолон	50673-97-7	Raulston, Mishaw, Parish and Schroeffer, Biochem. Biophys. Res. Commun., (1976), 71(4), 984-9; American Home Products
CP-83101	130746-82-6, 130778-27-7	Wint and McCarthy, J. Labelled Compd. Radiopharm., (1988), 25(11), 1289-97; Pfizer
Дальвастин	132100-55-1	Kuttar, Windisch, Trivedi and Golebiowski, J. Chromatogr., A (1994), 678(2), 259-63; Rhone-Poulenc Rorer
Дигідромевинолін	77517-29-4	Falck and Yang, Tetrahedron Lett., (1984), 25(33), 3563-66; Merck & Co.
DMP-565	199480-80-3	Ko, Trzaskos, Chen, Hauster, Brosz, and Srivastava, Abstr. Papers Am. Chem. Soc. (207 <sup>th</sup> National Meeting. Part 1, MEDI 10, 1994); Dupont Merck
Піридил і піримідинілетенілдезметилмевалонати, включаючи гленвастил	122254-45-9	Beck, Kessler, Baader, Bartmann, Bergmann, Granzer, Jendralla, Von Kerekjarto, Krause, та ін., J. Med. Chem., (1990), 33(1), 52-60; Hoechst Marion Roussel

Продовження таблиці 2

GR 95030	157243-22-6	US 5316765; Glaxo Wellcome
Ізоксазоліпіридил- мевалонати, карбонові кислоти і складні ефіри	130581-42-9, 130581-43-0, 130581-44-1, 130581-45-2, 130581-46-3, 130581-47-4, 130581-48-5, 130581-49-6, 130581-50-9, 130581-51-0, 130581-52-1, 130619-07-7, 130619-08-8, 130619-09-9	EP 369323
Лактони 6-фенокси-3,5- дигідроксигексанові кислоти	127502-48-1, 13606-66-1, 136034-04-3	Jenderella, Granzer, Von Kerekjarto, Krause, Schnacht, Baader, Bartmann, Beck, Bergmann, та ін. J. Med. Chem., (1991), 34(10), 2962-83; Hoechst Marion Roussel
L 659699	29066-42-0	Chiang, Yang, Heck, Chabala, and Chang, J. Org. Chem., (1989), 54(24), 5708-12; Merck & Co.
L 669262	130468-11-0	Stokker, J. Org. Chem., (1994), 59(20). 5983-6; Merck & Co.
Мевастатин	73573-88-3	JP 56051992; Sankyo
Паннорін	137023-81-5	Ogawa, Hasumi, Sakai, Murzkwa and Endo, J. Antibiot., (1991), 44(7), 762-7; Toyoko Noko University
Равасонол	125111-69-5	Cane, Troupe, Chan, Westley and Faulkner, Phytochemistry, (1989), 28(11), 2917-19; SmithKline Beecham
RP 61969	126059-69-6	EP 326386; Rhone-Poulenc Rorer
Інгібітори HMG-CoA редуктази, витягнуті з жовчних кислот, включаючи Na S-2467 і S-2468		Kramer, Wess, Enhsen, Bock, Falk, Hoffmann, Neckermann, Grantz, Schulz, та ін., Biochim. Biophys. Acta D, (1994), 1227(3), 137-54; Hoechst Marion Roussel
SC 32561	76752-41-5	US 4230626; Monsanto
SC 45355	125793-76-2	EP 329124; непромислове джерело
Фосфорвмісні інгібітори HMG- CoA редуктази, включаючи SQ 33600	133983-25-2	US 5274155; Bristol-Myers Squibb
6-арилоксиметил-4- гідрокситетрагідропіран-2-они, карбонові кислоти і солі	135054-71-6, 136215-82-2, 136215-83-3, 136215-84-4, 136215-85-5, 136315-18-9, 136315-19-0, 136315-20-3, 136315-21-4, 136316-20-6	EP 418648
Кальцій-аторвастатин (C1981)	134523-03-8	Baumann, Butler, Deering, Mennen, Millar, Nanninga, Palmer and Roth, Tetrahedron Lett., (1992), 33(17), 2283-4
Аналоги мевіноліну		EP 245003
Похідні піранону		US 4937259
1,2,4-триазолідин-3,5-діони	16044-43-2	WO 9000897
Ізоазолідин-3,5-діони	124756-24-7	EP 321090
CS-514	81181-70-6	DE 3122499
1,10-біс-(карбоксиметилтіо)- декан	32827-49-9	DE 2038835
Аналоги $\alpha,\beta$ - і $\gamma$ - алкіламінофенону, включаючи N-феніл- піперазинопропіофенон		Huang and Hall, Eur. J. Med. Chem., (1996), 31(4), 281-90
3-аміно-1-(2,3,4-мононітро-, моно- або дигалофеніл)- пропан-1-они, включаючи 3- морфоліно- або піперидино-1- (3-нітрофеніл)-пропан-1-они		Huang and Hall, Arch. Pharm., (1996), 329(7), 339-346
Заміщені ізооксазоліпіридино- ни	64769-68-2	US 4049813
Похідні біфенілу		JP 07089898

Продовження таблиці 2

4-[1-(заміщений феніл)-2-оксопіролідін-4-іл]-метоксибензойні кислоти		Watanabe, Ogawa, Ohno, Yano, Yamada and Shirasaka, Eur. J. Med. Chem., (1994), 29(9), 675-86
Похідні дигідрокси- (тетрагідроіндазоліл, тетрагідроциклопента-піразоліл або гексагідроциклопента-піразол)-гептаноату		US 5134155
Інгібітори HMG-CoA редуктази		British Biotech & Japan Tobacco
Інгібітори HMG-CoA редуктази		Merck & Co.
A-1233		Kitasato University
BAY-w-9533		Bayer
BB-476		British Biotech
BMS-180436		Bristol-Myers Squibb
BMV-22566		
Інгібітори HMG-CoA редуктази		Bristol-Myers Squibb
Інгібітори HMG-CoA редуктази		Ono
Інгібітори HMG-CoA редуктази, хірал		Chiroscience
Інгібітори HMG-CoA редуктази, ізоксазоліпіридин		Nissan Chemical
Інгібітори HMG-CoA редуктази, секооксистерин		Pharmacia & Upjohn
Інгібітори HMG-CoA редуктази, тіофен		Sandoz
Інгібітори HMG-CoA редуктази, 6-фенокси-3,5-дигідроксигексанові кислоти		Hoechst Marion Roussel
Гіполіпеміки		Warner-Lambert
N-((1-метилпропіл)-карбоніл)-8-(2-(тетрагідро-4-гідрокси-6-оксо-2H-піран-2-іл)-етил)-пергідроізохінолін		Sandoz
N-(1-оксододецил)-4(,10-диметил-8-азатрансдекал-33-ол		Hoechst Marion Roussel
P-882222		Nissan Chemical
S-853758A		Hoechst Marion Roussel
(S)-4-((2-(4-фторфеніл)-5-метил-2-(1-метилетил)-6-феніл-3-піридиніл)-етиніл)-гідроксифосфініл)-3-гідроксибутанова кислота, двонатрієва сіль		Bristol-Myers Squibb
SDZ-265859		Sandoz
(4R-(4 $\alpha$ ,6 $\beta$ (E)))-6-(2-(5-(4-фторфеніл)-3-(1-метилетил)-1-(2-піридинілпіразол-4-іл)-етиніл)-тетрагідро-4-гідрокси-2H-піран-2-он		Warner Lambert
Похідні 5 $\beta$ -аміноетилтіопентанової кислоти		Boehringer Mannheim
6-аміно-2-меркапто-5-метилпіримідин-4-карбонова кислота		North Carolina University
Аналоги 6-феноксиметил- і 6-фенілетилен-(4-гідрокситетрагідропіран-2-ону)		Hoechst Marion Roussel

В одному з варіантів здійснення даного винаходу статин вибраний із групи статинів, яка складається з мевастатину, ловастатину, симвастатину, правастатину, флувастатину, аторвастатину, церивастатину, бервастатину, ZD-4522 (який називається також розувастатином), BMS 180431, NK-104 (який називається також пітавастатином, нізвастатином, ітавастатином), карвастатину, PD-135022, крилвастатину, ацитемату, DMP-565, гле-

нвастатину, L-659699, L-669262, S-2467 і S-2468.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу статин вибраний із статинів, зазначених у таблиці 3, наведеній нижче. В окремих патентних документах, на яких у таблиці 3 є посилання, описані способи одержання цих статинів, причому кожний з цих документів включений у даний опис у вигляді посилання.

Таблиця 3

Сполука №	Загальноприйняте найменування	Номер за класифікацією CAS	Патентне/літературне посилання відносно способу готування сполуки per se
B-1	Мевастатин	73573-88-3	U.S. 3,983,140
B-2	Ловастатин	75330-75-5	U.S. 4,231,938
B-3	Симвастатин	79902-63-9	U.S. 4,444,784
B-4	Правастатин	81093-37-0	U.S. 4,346,227
B-5	Флувастатин	93957-54-1	U.S. 4,739,073; U.S. 5,354,772
B-6	Аторвастатин	134523-00-5	EP 409281; U.S. 5,273,995
B-7	Церивастатин	145599-86-6	U.S. 5,177,080
B-8	ZD-4522 (який називається також розувастатином)	147098-20-2	EP 521471, приклад 7; Bioorg. Med. Chem., Vol. 5(2), pp.437-444 (1997); Drugs Future, Vol 24(5), pp.511-513(1999)
B-9	МК-104(який називається також пітавастатином, нізвастатином, ітавастатином)	141750-63-2	EP 0304063; CA 1336714

В іншому варіанті здійснення даного винаходу статин вибраний із групи статинів, яка складається з ловастатину, симвастатину, правастатину, аторвастатину, церивастатину, ZD-4522 (який називається також розувастатином) і NK-104 (який називається також пітавастатином, нізвастатином, ітавастатином).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу статин вибраний із групи статинів, яка складається з ловастатину, симвастатину, правастатину, аторвастатину і ZD-4522 (який називається також розувастатином).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу статин вибраний із групи статинів, яка складається із симвастатину, правастатину, аторвастатину і ZD-4522 (який називається також розувастатином).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу статин вибраний із групи статинів, яка складається з церивастатину, ZD-4522 (який називається також розувастатином) і NK-104 (який називається також пітавастатином, нізвастатином, ітавастатином).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу статин вибраний із групи статинів, яка складається з ZD-4522 (який називається також розувастатином) і NK-104 (який називається також пітавастатином, нізвастатином, ітавастатином).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу статин вибраний із групи статинів, яка складається з ловастатину, симвастатину, правастатину й аторвастатину.

Як вже вказувалося вище, антагоністи рецепторів альдостерону й інгібітори HMG-CoA редуктази, які доцільно застосовувати в запропонованій у відповідності до даного винаходу комбінованій

терапії, можуть включати також рацемати і стереоізомери таких інгібіторів, наприклад, діастереомери і енантіомери. Такі стереоізомери можуть бути отримані і відділені з використанням відомої технології або шляхом проведення реакції між енантіомерними вихідними матеріалами, або шляхом відділення ізомерів із запропонованих у відповідності до даного винаходу сполук. Ізомери можуть включати геометричні ізомери, наприклад, цис-ізомери або транс-ізомери по подвійному зв'язку. Усі такі ізомери розглядаються серед запропонованих у відповідності до даного винаходу сполук. Такі ізомери можуть використовуватися або в чистому вигляді, або в суміші з описаними вище інгібіторами.

Крім того, як також уже вказувалося вище, антагоністи рецепторів альдостерону і/або інгібітори HMG-CoA редуктази, які доцільно застосовувати в запропонованій у відповідності до даного винаходу комбінованій терапії, можуть бути приготовлені у вигляді проліків. Термін "проліки" означає сполуку, яка є попередником лікарського препарату, який після введення хворому і наступній абсорбції перетворюється в активний різновид in vivo за допомогою деякого процесу, наприклад, метаболічного перетворення. Інші продукти процесу перетворення легко виводяться з організму. Найбільш переважні проліки виробляють у результаті процесу перетворення продуктів, які, загалом, прийнято вважати безпечними. Наприклад, проліки можуть являти собою ацильовану форму активної сполуки.

Крім того, що запропоновану у відповідності до даного винаходу комбіновану терапію особливо доцільно застосовувати для лікування людей, во-

на може бути також застосована для лікування тварин, включаючи ссавців, наприклад, коней, собак, кішок, пацюків, мишей, овець, свиней і т.п. Кристалічні форми активних сполук

Особливо доцільно вибирати таку форму кожної активної сполуки, з якою можна було б легко поводитися, яка могла б бути відтвореною за своєю формою, легко бути отриманою, стійкою і негігроскопічною. Як ілюстрація, але не з метою обмеження, для антагоніста альдостерону - еплеренону, були визначені кілька кристалічних форм. До них відносяться форма H, форма L, різноманітні кристалічні сольвати й аморфний еплеренон. Ці форми, способи одержання цих форм і способи застосування цих форм при готуванні композицій і лікарських препаратів розкриті в наступних публікаціях, включених у даний опис як посилання:

WO 98/25948, WO 00/33847, WO 01/41535, WO 01/41770 і WO 01/42272.

#### Визначення

Термін "суб'єкт", у тому розумінні, у якому він використовується у даному опису, відноситься до тварини, переважно до ссавця і, зокрема, до людини, яка є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Термін "лікування" відноситься до будь-якого процесу, дії, застосуванню, терапії і т.п., при якому ссавцеві, включаючи людину, надають медичну допомогу з застосуванням об'єкта, що поліпшує стан ссавця, прямо або побічно, включаючи ослаблення прогресії патологічного ефекту.

Терміни "профілактика" і "запобігання" включають або запобігання початку клінічно очевидного патологічного стану організму цілком, або запобігання початку передклінічно очевидної фази патологічного стану організму в окремих представників. Ці терміни охоплюють профілактичне лікування суб'єкта при ризику розвитку патологічного стану організму.

Термін "комбінована терапія" означає застосування двох або більше терапевтичних засобів для лікування патологічного стану організму. Таке застосування охоплює спільне застосування цих терапевтичних засобів по суті однаковим чином, наприклад, у вигляді однієї капсули, яка має фіксоване співвідношення активних інгредієнтів, або у вигляді безлічі окремих капсул для кожного інгібуючого засобу. Крім того, таке застосування охоплює використання кожного виду терапевтичного засобу в послідовному порядку. У будь-якому випадку схема лікування повинна забезпечити корисний ефект лікарської комбінації при лікуванні патологічного стану організму.

Вираз "терапевтично ефективний" кваліфікує кількість кожного із засобів, яка досягла б мети зменшення ступеню серйозності патологічного стану організму і частоти захворювань у порівнянні з лікуванням тільки одним засобом, одночасно уникаючи побічних ефектів, які, як правило, пов'язані з альтернативними терапевтичними методами. Термін "фармацевтично прийнятний" використовується в даному описі як прикметник для того, щоб показати, що модифікований іменник придатний для використання у фармацевтичному продукті. Фармацевтично прийнятні катіони включають

іони металів і органічні іони. Найбільш переважні іони металів включають, але не обмежуються ними, підходящі солі лужних металів, солі лужноземельних металів і інші фізіологічно прийнятні іони металів. Прикладами іонів можуть бути алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій і цинк у їхній звичайній валентності. До числа кращих органічних іонів відносяться протоновані третинні аміни і катіони четвертинного амонію, частково включаючи триметиламін, діетиламін, N,N'-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін (N-метилглюкамін) і прокаїн. Прикладами фармацевтично прийнятних кислот можуть бути, але не обмежуватися ними, хлористо-воднева кислота, бромисто-воднева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота, метансульфонова кислота, оцтова кислота, мурашина кислота, винна кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, ізолимонна кислота, бурштинова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлевооцтова кислота, фумарова кислота, пропіонова кислота, аспарагінова кислота, глютамінова кислота, бензойна кислота і подібні кислоти. Вибір конкретно використовуваної солі (солей) буде залежати від хімічної структури активного засобу (засобів) у фармацевтичному продукті. Способи вибору фармацевтично прийнятних солей добре відомі в даній області техніки і можуть бути знайдені в стандартних посібниках і довідниках, наприклад, у Довіднику фармацевтичних солей, виданому Міжнародною спілкою теоретичної і прикладної хімії IUPAC, Handbook of Pharmaceutical Salts. P.H. Stahl, та ін., eds. (Wiley-VCH, 2002), що включений у даний опис як посилання.

#### Механізм дії

Не прив'язуючись до будь-якого конкретного механізму дії запропонованої у відповідності до даного винаходу комбінованої терапії, передбачається, що застосування цих вибраних антагоністів рецепторів альдостерону і/або інгібіторів HMG-CoA редуктази в комбінації є ефективним як результат одночасних і взаємозалежних відповідних реакцій тканин і/або органів на ці два окремі класи лікарських засобів: помітна знижувальна регуляція викликуваних альдостероном генетичних ефектів у відповідь на застосування антагоніста альдостерону і сильне інгібування поновлення синтезу холестерину і різноманітних проміжних продуктів у відповідь на застосування інгібітора HMG-CoA редуктази. Прикладом такого взаємозалежного механізму, що не обмежує обсяг даного винаходу, могло б бути зменшення синтезу альдостерону за допомогою зниження вмісту холестерину в попереднику альдостерону як наслідок застосування інгібітора HMG-CoA редуктази. Такий ефект міг би привнести спільну користь при терапевтичному застосуванні антагоніста рецепторів альдостерону. Інший механізм терапевтичної взаємодії між антагоністом рецепторів альдостерону й інгібітором HMG-CoA редуктази міг би бути наслідком протизапальної дії цих лікарських засобів у сполученні зі зменшенням гіпертензії і зниженням вмісту LDL у сироватці крові, що могло б принести додатковий сприятливий терапевтичний ефект при лікуванні або профілактиці хвороб, пов'язаних з ате-

росклерозом.

Переваги комбінованої терапії

Комбінована дія вибраних антагоністів рецепторів альдостерону й інгібіторів HMG-CoA редуктази, запропонованих у відповідності до даного винаходу, привносить більше ніж адитивний ефект. Наприклад, застосування комбінації антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази може привести до практично одночасного ослаблення патогенних ефектів із множинними факторами ризику при атеросклерозі, таких як високі рівні вмісту LDL, високі рівні вмісту альдостерону, високий кров'яний тиск, порушення ендотеліальної функції, утворення тромбоцитів і їхній відрив, і т.д.

Запропоновані у відповідності до даного винаходу способи забезпечують також ефективну профілактику і/або лікування патологічних станів організму з ослабленими побічними ефектами в порівнянні з традиційними способами, відомими з попереднього рівня техніки. Наприклад, застосування інгібіторів HMG-CoA редуктази може привести до таких побічних ефектів (які не носять обмежувальний характер), як рабдоміоліт, підвищений рівень вмісту ферментів печінки, констипація, біль у черевній області, розлад травлення, діарея, лихоманка, метеоризм, головний біль, міопатія, синусит, фарингіт, міалгія, артралгія, астения і біль у спині. Рабдоміоліт (м'язовий біль) і підвищений рівень вмісту ферментів печінки (наприклад, трансамінази) найчастіше зустрічаються при найбільш високому дозуванні більшості рекомендованих інгібіторів HMG-CoA редуктази. Зниження дозування інгібітора HMG-CoA редуктази в запропонованій у відповідності до даного винаходу комбінованій терапії нижче звичайних рівнів дозування, застосовуваних у некомбінованій терапії, зведе до мінімуму або навіть приведе до усунення профілю побічних ефектів, пов'язаних із запропонованою у відповідності до даного винаходу комбінованою терапією, у порівнянні з профілем побічних ефектів, пов'язаних, наприклад, із застосуванням інгібіторів HMG-CoA редуктази, що вводяться окремо при некомбінованому методі лікуванні.

Періодичне тестування ферментів печінки, як правило, кожних шість місяців, є звичайною процедурою для суб'єктів, які піддаються некомбінованому лікуванню інгібіторами HMG-CoA редуктази. Оскільки запропонована у відповідності до даного винаходу комбінована терапія зводить до мінімуму або зовсім усуває наявність підвищених рівнів вмісту ферментів печінки, тестування ферментів печінки в суб'єктів, до яких застосовується запропонована у відповідності до даного винаходу комбінована терапія, може бути припинене або проводитися з набагато меншою частотою, ніж для некомбінованої терапії з застосуванням інгібіторів HMG-CoA редуктази. Побічні ефекти, пов'язані з інгібіторами HMG-CoA редуктази, як правило, залежать від дозування, і, таким чином, їхня частка збільшується зі збільшенням доз. Відповідно, зменшення ефективного дозування інгібіторів HMG-CoA редуктази приведе до зменшення побічних ефектів, що спостерігаються при високому дозуванні в некомбінованій терапії із застосуванням інгібіторів HMG-CoA редуктази, або послабить

серйозність таких побічних ефектів. Крім того, використання антагоніста альдостерону може привести до сприятливого результату в профілактиці або лікуванні порушення функції печінки, включаючи асцит і фіброз печінки.

До інших переваг запропонованої у відповідності до даного винаходу комбінованої терапії відноситься, але не обмежується нею, можливість застосування вибраної групи антагоністів рецепторів альдостерону, що забезпечують відносно швидке настання терапевтичного ефекту і відносно довгу тривалість дії. Наприклад, одинична доза одного з вибраних антагоністів рецепторів альдостерону може залишатися зв'язаною з рецептором альдостерону таким чином, що може забезпечити тривалу блокаду активації мінералокортикоїдних рецепторів. Іншою перевагою запропонованої у відповідності до даного винаходу комбінованої терапії є, але не обмежується нею, можливість застосування вибраної групи антагоністів рецепторів альдостерону, наприклад, епоксистероїдних антагоністів альдостерону, зокрема, еплеренону, що діють як високовибірні антагоністи альдостерону з ослабленням побічних ефектів, які можуть бути викликані антагоністами альдостерону, що виявляють невибірне зв'язування з немінералокортикоїдними рецепторами, наприклад, рецепторами андрогену або прогестерону.

Схеми прийому лікарських засобів і лікування

Дозування антагоністів рецепторів альдостерону

Кількість застосовуваного антагоніста альдостерону і схема прийому лікарських засобів у запропонованих у відповідності до даного винаходу способах залежать від численних різноманітних факторів, включаючи вік, масу тіла, стать і медичний стан суб'єкта, серйозність патогенного ефекту, спосіб і частоту застосування лікарського засобу і конкретно застосовуваного антагоніста альдостерону, і, таким чином, можуть варіюватися в широких межах. Підходящою добовою дозою, що вводиться суб'єктові, може бути приблизно 0,001-30мг/кг маси тіла, або між приблизно 0,005мг/кг і приблизно 20мг/кг маси тіла, або між приблизно 0,01мг/кг і приблизно 50мг/кг маси тіла, або між приблизно 0,05мг/кг і приблизно 10мг/кг маси тіла, або між приблизно 0,01мг/кг і приблизно 5мг/кг маси тіла. Кількість антагоніста альдостерону, що вводиться людині, як правило, буде коливатися в межах від приблизно 0,1мг до 2000мг, або від приблизно 0,5мг до 500мг, або від приблизно 0,75мг до 250мг, або від приблизно 1мг до 100мг. Дозовані форми фармацевтичних композицій можуть, як правило, містити, наприклад, 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300 або 400мг антагоніста рецептора альдостерону, наприклад, еплеренону. Кращі дозовані форми містять приблизно 25, 50, 100 або 150мг тонкоподрібненого еплеренону. Дозована форма може бути вибрана з урахуванням можливості адаптації до бажаної частоти введення лікарського засобу, що застосовується для досягнення заданої добової дози. Кількість дозованої форми фармацевтичної композиції, що підлягає застосуванню, і схема прийому лікарських засобів для лікування патологічного стану або розладу організму залежать від числен-

них різноманітних факторів, включаючи вік, масу тіла, стать і медичний стан суб'єкта, серйозність патологічного стану або розладу організму, спосіб і частоту застосування лікарського засобу, і, таким чином, можуть варіюватися в широких межах, як це добре відомо.

Дозування антагоніста альдостерону може бути визначено і відрегульовано на основі виміру кров'яного тиску або інших підходящих замінюючих ознак-маркерів (наприклад, концентрації натрійуретичних пептидів, ендотелінів і інших замінюючих ознак-маркерів, опис яких наведено нижче). Рівні кров'яного тиску і/або замінюючих ознак-маркерів, заміряні після застосування антагоніста альдостерону, можуть бути зрівняні з відповідними базисними рівнями, заміряними до застосування антагоніста альдостерону, з метою визначення ефективності запропонованого у відповідності до даного винаходу способу і, при необхідності, піддані титруванню. До прикладів замінюючих ознак-маркерів, які корисні в запропонованому у відповідності до даного винаходу способі, можуть бути віднесені замінюючі ознаки-маркери, які застосовуються при захворюваннях нирок і серцево-судинної системи, не обмежуючи при цьому обсяг даного винаходу.

Дозування в профілактичних цілях

Корисно застосовувати антагоніст альдостерону в профілактичних цілях, тобто до діагностики згаданих вище розладів серцево-судинної системи, пов'язаних із запальними процесами, і продовжувати прийом антагоніста альдостерону протягом усього проміжку часу, поки суб'єкт залишається підданим розладам серцево-судинної системи, пов'язаним із запальними процесами. Особам з неяскраво вираженою клінічною картиною, але, проте, підданим патологічним ефектам, можуть, таким чином, бути призначені профілактичні дози антагоніста альдостерону. Такі профілактичні дози антагоніста альдостерону можуть бути, але не обов'язково, менше доз, використовуваних при лікуванні конкретних патогенних ефектів.

Дозування при патологіях серцево-судинної системи

Дозування для лікування патологій функції серцево-судинної системи може бути визначено і відрегульовано на основі вимірювання концентрацій натрійуретичних пептидів у крові. Натрійуретичні пептиди являють собою групу однакових за структурою, але генетично різних пептидів, які виявляють різну дію в гомеостазі нирок, серцево-судинній й ендокринній системах. Натрійуретичний пептид передсердя ("ANP") і натрійуретичний пептид мозку ("BNP") мають походження з клітин міокарда, а натрійуретичний пептид С-типу ("CNP") має ендотеліальне походження. ANP і BNP зв'язуються з А-рецептором натрійуретичного пептиду ("NPR-A"), що за допомогою монофосфату 3',5'-циклогуанозину (сGMP) є проміжною ланкою до натрійурезу, вазодилатації, пригніченню функції нирок, антимітогенезу і лизитропним властивостям. Підвищені рівні вмісту натрійуретичних пептидів у крові, зокрема, кров'яні рівні вмісту BNP, спостерігаються, як правило, у суб'єктів, що знаходяться в стані збільшення об'єму крові і після

ушкодження судин, наприклад, гострого інфаркту міокарда, і залишаються підвищеними протягом тривалого періоду часу після інфаркту. (Uusimaa та ін.: *Int. J. Cardiol* 1999; 69: 5-14).

Зниження рівня вмісту натрійуретичних пептидів щодо базисного рівня, заміряного до застосування антагоніста альдостерону, свідчить про зменшення патологічної дії альдостерону і, отже, співвідноситься з інгібуванням патологічного ефекту. Таким чином, кров'яні рівні необхідного рівня вмісту натрійуретичних пептидів можуть бути зрівняні з відповідним базисним рівнем, заміряним до застосування антагоніста альдостерону, з метою визначення ефективності запропонованого у відповідності до даного винаходу способу лікування даного патологічного ефекту. На основі замірів таких натрійуретичних рівнів дозування антагоніста альдостерону може бути відрегульоване для зменшення патологічного ефекту серцево-судинної системи. Аналогічним чином можуть бути виявлені серцеві патології і визначене підходяще дозування шляхом вимірювання циркулюючих і уринарних рівнів вмісту сGMP. Збільшений рівень вмісту сGMP у плазмі крові співвідноситься з падінням середнього артеріального тиску. Підвищене сечовиділення сGMP співвідноситься з натріурезом.

Про серцеві патології можна також судити по зменшеній частці викиду крові, або по наявності інфаркту міокарда, або по серцевій недостатності, або по гіпертрофії лівого шлуночка.

Гіпертрофія лівого шлуночка може бути виявлена ультразвуковою кардіографією або магнітно-резонансною візуалізацією і використана для контролю ходу лікування і правильності дозування.

Отже, в іншому варіанті здійснення даного винаходу запропоновані у відповідності до даного винаходу способи можуть бути використані для зниження рівнів вмісту натрійуретичних пептидів, зокрема, рівнів вмісту BNP, забезпечуючи, тим самим, і лікування споріднених патологій серцево-судинної системи.

Дозування при порушенні функції нирок

Дозування для лікування патологій функції нирок може бути визначено і відрегульовано на основі замірів протеїнурії, мікропротеїнурії, зменшення швидкості гломерулярної фільтрації (GFR) або зменшення коефіцієнта очищення креатиніну. Протеїнурія визначається по присутності більше 0,3г білку в добовій пробі сечі. Мікропротеїнурія визначається по підвищенню вмісту альбуміну в імунологічній пробі сечі. На основі таких замірів дозування антагоніста альдостерону може бути відрегульоване для зменшення патологічного ефекту в нирках.

Дозування при невралгічних патологіях

Невропатія, зокрема, периферійна невропатія, може бути виявлена, а дозування відрегульоване на основі невралгічного аналізу сенсорних розладів або сенсорно-рухової здатності.

Дозування при патологіях сітківки/ока

Ретинопатія може бути виявлена, а дозування відрегульоване на основі офтальмологічного аналізу.

Дозування інгібітора HMG-CoA редуктази

Рівні дозування вибраних інгібіторів HMG-CoA



редуктази, які доцільно використовувати в запропонованій у відповідності до даного винаходу комбінованій терапії, як правило, знаходяться в межах від приблизно 0,001мг до приблизно 1,000мг у день, або в межах від приблизно 0,01мг до приблизно 500мг у день, або в межах від приблизно 0,05мг до приблизно 100мг у день. Переважна добова доза кожного з вибраних інгібіторів HMG-CoA редуктази, буде, як правило, менше дози, що рекомендується для звичайного, тобто некомбінованого терапевтичного лікування з застосуванням інгібітора HMG-CoA редуктази. Прикладами таких доз, які традиційно рекомендуються при некомбінованій терапії, можуть служити приблизно 10 - 80мг для аторвастатину (наприклад, LIPITOR®), приблизно 5-80мг для симвастатину (наприклад, ZOCOR®), приблизно 10-40мг для правастатину (наприклад, PRAVACHOL®), приблизно 20-80мг для ловастатину (наприклад, MEVACOR®), приблизно 0,2-0,4мг для церивастатину (наприклад, BAYCOL®) і приблизно 20-80мг для флувастатину (наприклад, LESCOL®).

Однак зрозуміло, що конкретний рівень дозування для кожного пацієнта буде залежати від численних різноманітних факторів, включаючи активність застосовуваних конкретних інгібіторів, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час застосування, частоту екскреції, вибрану комбінацію інгібіторів, серйозність конкретного стану або розладу організму, що піддається лікуванню, і форму застосування. Підходящі дози можуть бути визначені шляхом іспитів. Однак відношення масової частки антагоніста рецепторів альдостерону до масової частки інгібітора HMG-CoA редуктази буде коливатися, як правило, у межах від приблизно 1:100 до приблизно 100:1, або в межах від приблизно 1:3 до приблизно 50:1, або в межах від приблизно 1:2 до приблизно 20:1, або в межах від приблизно 1:2 до приблизно 10:1.

Сумарна добова доза кожного лікарського засобу може бути введена пацієнтові у вигляді однієї дози або у вигляді пропорційних субдоз. Субدوزи можуть вводитися з частотою від двох до шести разів у день. Дози можуть вводитися у вигляді ліків, які швидко вивільняються, або у вигляді ліків з уповільненим вивільненням у залежності від ефективності, необхідної для досягнення бажаних результатів. При необхідності можуть бути використані форми одиничних доз, що містять антагоніст рецепторів альдостерону і інгібітор HMG-CoA редуктази.

#### Схема прийому лікарських засобів

Як зазначалося вище, схема прийому лікарського засобу з метою запобігання лікування, ослаблення або поліпшення патологічного стану організму з використанням комбінацій і композицій, запропонованих відповідно до даного винаходу, вибирається в залежності від безлічі різноманітних факторів. Ці фактори включають тип, вік, масу тіла, стать, дієту і медичний стан пацієнта, вид і серйозність захворювання, спосіб прийому лікарського засобу, фармакологічні аспекти, наприклад, активність, ефективність, фармакокінетика і токсикологічні показники застосовуваних інгібіторів, чи застосовується система доставки лікарського засобу і чи вводяться інгібітори з іншими інгредієнтами.

Таким чином, фактично застосовувана схема прийому лікарського засобу може варіюватися в широких межах і, отже, відхилятися від переважних схем прийому лікарських засобів, зазначених вище.

Початкове лікування хворого, який страждає гіперліпідемічним розладом, можна почати зі згаданих вище доз. Лікування, як правило, варто продовжити, якщо виникне така необхідність, протягом декількох тижнів, місяців або років доти, поки гіперліпідемічний розлад не буде переборено або усунуто. Над пацієнтами, які піддаються лікуванню комбінаціями або композиціями, розкритими в даному описі, можна здійснювати постійний контроль, наприклад, шляхом лікування конкретних патологій серцево-судинної системи, виміру кров'яного тиску, виміру частки викиду крові, виміру вмісту LDL у сироватці крові або виміру сумарних рівнів вмісту холестерину кожним зі способів, добре відомих з попереднього рівня техніки, з метою визначення ефективності комбінованої терапії. Постійний аналіз таких даних дозволяє модифікувати схему прийому лікарських засобів протягом всього ходу лікування таким чином, що в будь-який час можуть бути введені оптимально ефективні кількості інгібітора, а також визначена тривалість лікування. Таким чином, графік лікування прийом/дозування лікарських засобів може бути раціонально змінений у ході лікування таким чином, щоб застосовувалася найменша кількість антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази, що спільно виявляють достатню ефективність, і щоб застосування продовжувалося тільки протягом такого проміжку часу, який необхідний для успішного лікування гіперліпідемічного розладу.

При комбінованій терапії застосування антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази може бути здійснено у вигляді послідовного введення окремих лікарських форм або може бути здійснене шляхом одночасного введення єдиної лікарської форми або окремих лікарських форм. Застосування може бути здійснене відповідно до будь-якої підходящої схеми прийому лікарських засобів, причому переважною схемою прийому є пероральне введення. Порціонні дози можуть переважно містити один або більше антагоністів рецепторів альдостерону й один або більше інгібіторів HMG-CoA редуктази в кількостях, зазначених вище.

Дозування для перорального введення може проводитися за схемою, яка призначається для одиничної добової дози, для множинних, рознесених у часі доз протягом доби, для одиничної дози, яка призначається через день, для одиничної дози, яка призначається кожні кілька днів, або за будь-якими іншими підходящими схемами прийому лікарських засобів. Антагоніст рецепторів альдостерону й інгібітор HMG-CoA редуктази, використовувані в запропонованій у відповідності до даного винаходу комбінованій терапії, можуть застосовуватися одночасно або у вигляді комбінованої лікарської форми, або у вигляді окремих лікарських форм, призначених по суті для одночасного перорального введення. Антагоністи рецепторів альдостерону й інгібітори HMG-CoA редуктази

можуть також уводитися послідовно, причому кожний з інгібіторів уводиться за схемою, призначеною для проковтування в два прийоми. Таким чином, схема прийому лікарських засобів може бути призначена для послідовного введення антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази шляхом рознесення в часі проковтування цих окремих активних інгредієнтів. Проміжок часу між проковтуванням у кілька прийомів може коливатися в межах від декількох хвилин до декількох годин у залежності від властивостей кожного з активних інгредієнтів, включаючи, наприклад, дієвість, розчинність, біологічну цінність, період напіввиведення лікарської речовини з плазми крові і кінетичні показники інгібітора, а також у залежності від віку і стану пацієнта. Розрахунок часу прийому доз може залежати також від циркадного або інших ритмів для патологічних ефектів, викликаних такими факторами, наприклад, альдостероном, які можуть бути оптимально заблоковані під час їхньої найвищої концентрації. Незалежно від того, чи застосовується введення лікарського засобу одночасно, практично одночасно або послідовно, комбінована терапія може припускати схему прийому антагоніста рецепторів альдостерону перорально, а інгібітора HMG-CoA редуктази - внутрішньо. Незалежно від того, чи вводяться ці активні інгредієнти перорально або внутрішньо, роздільно або разом, кожен такий активний інгредієнт буде мати підходящу фармацевтичну форму фармацевтично прийнятних наповнювачів, розріджувачів або інших компонентів лікарських форм. Приклади підходящих фармацевтично прийнятних лікарських форм наведені нижче.

#### Комбінації і композиції

Даний винахід спрямований також на створення комбінацій, включаючи фармацевтичні композиції, які містять один або більше антагоністів рецепторів альдостерону й один або більше інгібіторів HMG-CoA редуктази. В одному з варіантів здійснення даний винахід припускає наявність першої кількості антагоніста рецепторів альдостерону або його фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру або проліків, другої кількості інгібітора HMG-CoA редуктази або його фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, спряженої кислоти або проліків і фармацевтично прийнятного носія. Перша і друга кількості інгібіторів складають переважно терапевтично ефективну кількість інгібіторів. Переважними антагоністами рецепторів альдостерону й інгібіторами HMG-CoA редуктази, які використовуються для готування композицій, є описані вище. Комбінації і композиції, що містять запропоновані у відповідності до даного винаходу антагоніст рецепторів альдостерону й інгібітор HMG-CoA редуктази, можуть застосовуватися для профілактики і/або лікування патологічних станів організму, як це згадувалося вище, за допомогою будь-яких засобів, що забезпечують контакт цих інгібіторів з ділянкою їхнього впливу в тілі.

Для профілактики або лікування згаданих вище патологічних станів організму застосовувана комбінація може містити сполуки-інгібітори *per se*. В альтернативному варіанті для медичних цілей особливо доцільно застосовувати фармацевтично прийнятні солі через їхній більш високий ступінь

розчинності у воді в порівнянні з спорідненою сполукою.

Запропоновані у відповідності до даного винаходу комбінації можуть також бути представлені разом з фармацевтично прийнятним носієм у вигляді фармацевтичної композиції. Носій повинний бути прийнятним у розумінні сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не повинний викликати шкідливих наслідків у реципієнта. Носій може знаходитися у твердому, рідкому або в тім і іншому стані одночасно і виготовлятися разом зі сполукою у вигляді дозованої композиції, наприклад, таблетки, у якій масова частка активних сполук може складати від 0,05 до 95%. Можуть бути присутніми також і інші фармакологічно активні речовини, включаючи інші сполуки, які доцільно використовувати в даному винаході. Запропоновані у відповідності до даного винаходу фармацевтичні композиції можуть бути приготовлені у відповідності до будь-якої з добре відомих фармацевтичних технологій, наприклад, змішуванням компонентів.

Запропоновані у відповідності до даного винаходу комбінації і композиції можуть бути введені за допомогою кожного з відомих засобів, які можна використовувати в сполученні з фармацевтичними препаратами. Перевага віддається, як правило, пероральній доставці антагоніста альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази (хоча запропонований у відповідності до даного винаходу спосіб залишається ефективним і при, наприклад, парентеральному способі введення інгібітора HMG-CoA редуктази). Кількість кожного інгібітора в комбінації або композиції, необхідна для досягнення бажаного біологічного ефекту, буде залежати від ряду факторів, включаючи ті з них, які обговорюються нижче в зв'язку зі схемою лікування.

Дозовані форми, застосовувані перорально, наприклад, таблетки або капсули, можуть містити, наприклад, від приблизно 0,1мг до приблизно 2000мг, або від приблизно 0,5мг до приблизно 500мг, або від приблизно 0,75мг до приблизно 250мг, або від приблизно 1мг до приблизно 100мг антагоніста рецепторів альдостерону і/або від приблизно 0,01мг до приблизно 500мг, або від приблизно 0,75мг до приблизно 100мг, або від приблизно 0,1мг до приблизно 50мг інгібітора HMG-CoA редуктази.

Пероральне введення запропонованих у відповідності до даного винаходу антагоністів альдостерону й інгібіторів HMG-CoA редуктази може передбачати застосування таких лікарських форм, як це добре відомо з попередньої практики, які забезпечують швидку або пролонговану (уповільнену) доставку лікарської речовини в шлунково-кишковий тракт із використанням будь-якої кількості механізмів. Лікарські форми швидкої доставки включають, але не обмежуються ними, пероральні розчини, пероральні суспензії, швидко розчинні таблетки або капсули, таблетки, які розчиняються, тощо. Лікарські форми пролонгованої (уповільненої) доставки передбачають, але не обмежуються ними, залежне від рН вивільнення з лікарської форми, засноване на зміні рН у тонкій кишці, повільну ерозію таблетки або капсули, втримання в шлунку, засноване на фізичних властивостях лікарського засобу, біоадгезію лікарського засобу зі

слизистою вистілкою кишкового тракту або ферментне вивільнення активної лікарської речовини з лікарської форми. Очікуваний ефект полягає в продовженні проміжку часу, протягом якого молекула активної лікарської речовини доставляється до місця впливу, шляхом маніпулювання лікарською формою. Таким чином, лікарські форми з кишково-розчинним покриттям і з кишково-розчинним покриттям регульованого вивільнення охоплюються даним винаходом. Ентеросолюбильні покриття включають ацетатфталат целюлози, полівінілацетатфталат, фталат гідроксипропілметилцелюлози, а також аніонні полімери метакрилової кислоти і метиловий ефір метакрилової кислоти.

Фармацевтичні композиції, придатні для перорального застосування, можуть бути представлені у вигляді окремих порціонних одиниць, наприклад, капсул, крохмальних облаток, пігулок або таблеток, кожна з яких містить задану кількість, щонайменше, однієї запропонованої у відповідності до даного винаходу сполуки, у вигляді порошку або гранул, у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині або у вигляді емульсії типу "олія у воді" або "вода в олії". Як уже згадувалося, такі композиції можуть бути приготовлені за підходящою фармацевтичною технологією, що включає етап з'єднання інгібітора (інгібіторів) і носія (який може складати один або більше допоміжних інгредієнтів). Як правило, композиції приготують шляхом рівномірного і ретельного змішування інгібітора (інгібіторів) з рідиною або тонкоподібленим твердим носієм, або з тим і іншим разом, а потім, при необхідності, піддають формуванню. Таблетка, наприклад, може бути приготовлена пресуванням або формуванням порошку або гранул інгібіторів, можливо, з додаванням одного або більше допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можуть бути отримані шляхом пресування (у відповідній таблетувальній машині) сполуки у вільно текучому стані, наприклад, порошку або гранул, з необов'язковим підмішуванням зв'язувальної речовини, змазувальної речовини, інертного розріджувача і/або поверхнево-активної/диспергуючої речовини (речовин). Формовані таблетки можуть бути отримані, наприклад, формуванням порошкоподібної сполуки у відповідній формувальній машині.

Рідкі лікарські форми для перорального застосування можуть включати фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири, які містять інертні розріджувачі, звичайно застосовувані в даній області техніки, наприклад, воду. Такі композиції можуть містити також ад'юванти, наприклад, змочувальні речовини, емульгуювальні і суспендувальні речовини, а також підсолоджувальні, смакові й ароматизуючі речовини.

Фармацевтичні композиції, придатні для розсмоктувального (під'язичного) застосування, включають пігулки, які містять запропоновану у відповідності до даного винаходу сполуку на смаковій основі, як правило, на сахарозі й акації (гуміарабіку) або трагаканту, і пастилки, які містять інгібітори на інертній основі, наприклад, на желатині і гліцерині або на сахарозі й акації.

У будь-якому випадку кількість антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA ре-

дуктази, яка може бути об'єднана з матеріалами носія з метою одержання одиначної дозованої форми, яка підлягає введенню, буде мінятися в залежності від реципієнта, який піддається лікуванню, і способу введення. Тверді дозовані форми, призначені для перорального застосування, наприклад, згадані вище капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули, містять запропоновані у відповідності до даного винаходу інгібітори, змішані з, щонайменше, одним інертним розріджувачем, наприклад, сахарозою, лактозою або крохмалем. Дозовані форми такого типу можуть також містити, що відповідає нормальній практиці, додаткові речовини, відмінні від інертних розріджувачів, наприклад, змазувальні речовини типу стеарату магнію. У разі застосування капсул, таблеток і пігулок дозовані форми можуть містити також буферні агенти. Таблетки і пігулки можуть бути додатково постачені кишково-розчинним покриттям.

Фармацевтично прийнятні носії охоплюють усі вказані вище і подібні. Наведені вище міркування відносно складання ефективних лікарських форм і способів їх застосування добре відомі в даній області техніки й описані в стандартних довідниках. Методи складання лікарських форм розглянуті, наприклад, у Hoover. John E., Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, та ін., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms. Marcel Decker. New York., 1980; і Kibbe, та ін., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients, (3<sup>rd</sup> Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Таблиця 4

## Приклади комбінованої терапії

Антагоніст рецепторів альдостерону	Інгібітор HMG-coA редуктази (сполука № - таблиця 3)
Еплеренон	B-1
Еплеренон	B-2
Еплеренон	B-3
Еплеренон	B-4
Еплеренон	B-5
Еплеренон	B-6
Еплеренон	B-7
Еплеренон	B-8
Еплеренон	B-9
Спіронолактон	B-1
Спіронолактон	B-2
Спіронолактон	B-3
Спіронолактон	B-4
Спіронолактон	B-5
Спіронолактон	B-6
Спіронолактон	B-7
Спіронолактон	B-8
Спіронолактон	B-9

## Набори лікарських засобів

Даний винахід спрямований також на створення наборів лікарських засобів, які доцільно використовувати при здійсненні способів лікування і/або профілактики, описаних вище. В одному з варіан-

тів здійснення даного винаходу набір лікарських засобів містить першу дозовану форму, яка містить один або більше згаданих раніше антагоністів рецепторів альдостерону, і другу дозовану форму, яка містить один або більше інгібіторів HMG-CoA редуктази, наведених у таблиці 2 або 3, у кількостях, що достатні для здійснення запропонованих у відповідності до даного винаходу способів. Перша дозована форма і друга дозована форма, разом узяті, переважно складають терапевтично ефективну кількість інгібіторів для профілактики і/або лікування патологічного стану організму. В іншому варіанті здійснення даного винаходу набір лікарських засобів містить першу дозовану форму, яка містить антагоніст рецепторів альдостерону - еплеренон, і другу дозовану лікарську форму, яка містить інгібітор HMG-CoA редуктази. У переважному варіанті здійснення даного винаходу набір лікарських засобів містить першу дозовану форму, яка містить антагоніст рецепторів альдостерону - еплеренон, і другу дозовану форму, яка містить інгібітор HMG-CoA редуктази, наведений у таблиці 2. У більш переважному варіанті здійснення даного винаходу набір лікарських засобів містить першу дозовану форму, яка містить антагоніст рецепторів альдостерону - еплеренон, і другу дозовану форму, яка містить інгібітор HMG-CoA редуктази, наведений у таблиці 3. В іншому варіанті здійснення даного винаходу набір лікарських засобів містить першу дозовану форму, яка містить антагоніст рецепторів альдостерону - спіронолактон, і другу дозовану форму, яка містить інгібітор HMG-CoA редуктази. У переважному варіанті здійснення даного винаходу набір лікарських засобів містить першу дозовану форму, яка містить антагоніст рецепторів альдостерону - спіронолактон, і другу дозовану форму, яка містить інгібітор HMG-CoA редуктази, наведений у таблиці 2. У більш переважному варіанті здійснення даного винаходу набір лікарських засобів містить першу дозовану форму, яка містить антагоніст рецепторів альдостерону - спіронолактон, і другу дозовану форму, яка містить інгібітор HMG-CoA редуктази, наведений у таблиці 3.

Наведені нижче приклади служать для ілюстрування різних аспектів даного винаходу, не обмежуючи при цьому об'єм його охорони.

#### ПРИКЛАД 1: ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Для демонстрації ефективності антагоністів рецепторів альдостерону і ігібіторів HMG-CoA редуктази, узятих як окремо, так і в комбінації, для лікування або профілактики зазначених вище патогенних ефектів доцільно посилатися на численні добре відомі схеми і протоколи іспитів *in vitro* і *in vivo*. Приклади (які не носять обмежувальний характер) схем і протоколів іспитів описані у вказаних нижче джерелах, які включені в даний опис як посилання.

Pitt, та ін. NEJM 341, 709-717 (1999)

Pitt, та ін. Cardiovasc Grug Ther 15:79-87 (2201)

De Gasparo, та ін. J Pharm Exp Ther 240, 650-656 (1986)

Blazer-Yost, та ін. Am. J. Physiol 272, C1928-C1935 (1997)

Vijan, та ін. J Gen Intern Med 12, 567-580 (1997)

Gentile, та ін. Diabetes, Obesity and Metabolism

2, 355-362 (2000)

Sheng-Fang, та ін. Am. J Cardiol 86, 514-518 (2000)

Jick, та ін. Lancet 356, 1627-1631 (2000)

Albert, та ін. JAMA 286, 64-70 (2001)

Ridker, та ін. NEJM 344, 1959-1965 (2001)

Wang, та ін. JAMA 283, 3211-3216 (2000)

Meier, та ін. JAMA 283, 3205-3210 (2000)

Sugiyama, та ін. Biochem Biophys Res Commun 271, 688-692 (2000)

Mundy, та ін. Science 286, 1946-1949 (1999)

Xiao, та ін. J Endocrinol 165, 533-536 (2000)

US 5,730,992, US 5,932,587, US 6,180,597

WO 00/69446, WO 00/69445, WO 00/45818, WO 00/45817, WO 99/66930, WO99/11260, WO 01/34132, WO 00/51642

#### ПРИКЛАД 2: КОМПОЗИЦІЇ

Запропоновані у відповідності до даного винаходу комбінації і композиції можуть застосовуватися за допомогою кожного з відомих засобів, які можна використовувати в сполученні з фармацевтичними препаратами. Перевага надається, як правило, пероральній доставці антагоніста альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази (хоча запропонований у відповідності до даного винаходу спосіб залишається ефективним і при, наприклад, парентеральному способі введення інгібітора HMG-CoA редуктази). Кількість кожного інгібітора в комбінації або композиції, необхідна для досягнення бажаного біологічного ефекту, буде залежати від ряду факторів, включаючи вік, масу тіла і фізичний/медичний стан пацієнта. Приклади (які не носять обмежувальний характер) фармацевтичних композицій, які описані у вказаних нижче джерелах, включені в даний опис як посилання.

WO 01/41770, WO 00/33847

#### ПРИКЛАД 3: ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Таблетки (120мг), які мають склад, зазначений в таблиці X-1, можуть бути приготовлені з використанням технології мокрого гранулювання.

Таблиця X-1

Інгредієнт	Маса, мг
Еплеренон	25
Правастатин	20
Лактоза	54
Мікрокристалічна целюлоза	15
Гідроксипропілметилцелюлоза	3
Натрійкроскармелоза	2
Стеарат магнію	1
Загальна маса таблетки	120

#### ПРИКЛАД 4: ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Таблетки (120мг), які мають склад, зазначений в таблиці X-2, можуть бути приготовлені з використанням технології прямого пресування.

Таблиця X-2

Інгредієнт	Масова частка, мг
Еплеренон	25
Правастатин	5
Лактоза	69,5
Мікрокристалічна целюлоза	15

Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Тальк	2,5
Натрієвкроскармелоза	2
Стеарат магнію	0,5
Загальна маса таблетки	120

#### ПРИКЛАД 5: ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Таблетки (120мг), які мають склад, зазначений в таблиці X-3, можуть бути приготовлені з використанням технології мокрого гранулювання.

Таблиця X-3

Інгредієнт	Маса, мг
Еплеренон	25
Симвастатин	20
Лактоза	54
Мікрокристалічна целюлоза	15
Гідроксипропілметилцелюлоза	3
Натрієвкроскармелоза	2
Стеарат магнію	1
Загальна маса таблетки	120

#### ПРИКЛАД 6: ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Таблетки (120мг), які мають склад, зазначений в таблиці X-4, можуть бути приготовлені з використанням технології прямого пресування.

Таблиця X-4

Інгредієнт	Масова частка, мг
Еплеренон	25
Симвастатин	5
Лактоза	69,5
Мікрокристалічна целюлоза	15
Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Тальк	2,5
Натрієвкроскармелоза	2
Стеарат магнію	0,5
Загальна маса таблетки	120

#### ПРИКЛАД 7: ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Таблетки (120мг), які мають склад, зазначений в таблиці X-5, можуть бути приготовлені з використанням технології мокрого гранулювання.

Таблиця X-5

Інгредієнт	Маса, мг
Еплеренон	25
Аторвастатин	10
Лактоза	64
Мікрокристалічна целюлоза	15
Гідроксипропілметилцелюлоза	3
Натрієвкроскармелоза	2
Стеарат магнію	1
Загальна маса таблетки	120

#### ПРИКЛАД 8: ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Таблетки (105мг), які мають склад, зазначений в таблиці X-6, можуть бути приготовлені з використанням технології прямого пресування.

Таблиця X-6

Інгредієнт	Масова частка, мг
Еплеренон	10
Аторвастатин	2,5
Лактоза	72
Мікрокристалічна целюлоза	15
Колоїдний діоксид кремнію	0,5
Тальк	2,5
Натрієвкроскармелоза	2
Стеарат магнію	0,5
Загальна маса таблетки	105

#### ПРИКЛАД 9: ГОТУВАННЯ АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АЛЬДОСТЕРОНУ Й ІНГІБІТОРІВ HMG-CoA РЕДУКТАЗИ

Технологія синтезу антагоністів рецепторів альдостерону й інгібіторів HMG-CoA редуктази добре відома й описана в численних опублікованих джерелах. Приклади (які не носять обмежувальний характер) схем і протоколів синтезу, які описані в зазначених нижче джерелах, включені в даний опис як посилання.

Антагоністи рецепторів альдостерону

US 4,559,332, US 4,129,564, US 4,789,668, US 3,257,390, US 3,013,012, GB 1550568 WO 97/21720, WO 98/25948

Інгібітори HMG-CoA редуктази

ES 474498, EP 244364, EP 22478, DE 3122499, EP 33538, EP 409281, JP 08073, EP 380392, WO 97/06802, EP 521471 Bioorg. Med. Chem. 5(2), pp.437-444 (1997) Drugs Future 24(5), pp. 511-513 (1999) J. Med. Chem 33(11), 2982-99 (1990) Tetrahedron: Asymmetry 4(2), 201-4 (1993)

#### ПРИКЛАД 10: ФІЗИЧНІ ФОРМИ АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АЛЬДОСТЕРОНУ Й ІНГІБІТОРІВ HMG-CoA РЕДУКТАЗИ В ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ

Особливо доцільно вибрати таку форму кожної активної сполуки, з якою можна було б легко поводитися, яка була б відтворювальною по конфігурації, стабільною і негігроскопічною. В ілюстративних, але не в якій мірі не обмежуючих об'єм охорони даного винаходу, цілях для антагоніста альдостерону - еплеренону були визначені кілька кристалічних форм. Сюди відносяться форма Н, форма L, різноманітні кристалічні сольвати й аморфний еплеренон. Ці форми, способи одержання цих форм і використання цих форм у готуванні композицій і лікарських препаратів розкриті в наступних публікаціях, що включені в даний опис як посилання:

WO 98/25948, WO 00/33847, WO 01/41535, WO 01/41770 і WO 01/42272.

#### ПРИКЛАД 11: ДОСЛІДЖЕННЯ НА ПАЦІЄНТАХ ІЗ КЛІНІЧНОЮ ФОРМОЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

З метою ілюстрування запропонованих у відповідності до даного винаходу способів нижче наведений опис клінічних досліджень із застосуванням комбінованої терапії, у якій використовуються антагоніст рецепторів альдостерону й інгібітор HMG-CoA редуктази.

Метод дослідження, основною метою якого є вивчення можливості запобігання виникнення захворювання на ранній стадії. Критеріями включення в дослідження є LDL холестерин: 130 - 190мг/дл

(або <130, якщо співвідношення сумарного холестерину/HDL >6) і HDL холестерин: <45мг/дл. Дослідження призначене для вивчення дієвості комбінованої терапії з застосуванням антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази в групі із середнім помірно підвищеним рівнем вмісту LDL холестерину і вмісту HDL холестерину нижче середнього рівня.

Подвійний сліпий, рандомізований метод дослідження з застосуванням контрольного плацебо, призначений для і спрямований на вивчення питання, чи знижує комбінована терапія з застосуванням антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази частоту появи перших гострих нападів широкої ішемічної хвороби серця (наприклад, раптова смерть, викликана хворобою серця, інфаркт міокарда з летальним і нелетальним результатом і нестабільна стенокардія) у порівнянні з застосуванням тільки інгібітора HMG-CoA редуктази. Другорядні цілі дослідження спрямовані на вивчення питання, чи знизить комбіноване лікування, у порівнянні з застосуванням тільки інгібітора HMG-CoA редуктази, захворюваність і смертність, які викликаються розладом серцево-судинної системи, у широкому спектрі клінічних форм захворювань, шляхом визначення частоти: (1) летальних і нелетальних кінців процедури коронарної реваскуляризації, (2) виникнення нестабільної стенокардії, (3) виникнення інфаркту міокарда з летальним і нелетальним результатом, (4) захворювань серцево-судинної системи з летальним і нелетальним результатом і (5) виникнення хвороб серця з летальним і нелетальним результатом.

Після чотиритижневого застосування тільки інгібітора HMG-CoA редуктази, прийнятого за базисну точку відліку, послідувало додаткове лікування рандомізованих учасників експерименту антагоністом рецепторів альдостерону, наприклад, еплереноном, і плацебо.

Базисні виміри у відповідності до рандомізованого плану включають ліпідний аналіз (включаючи Apo A1 і Apo B), гематологію, хімічний склад крові й аналіз сечі.

Протягом першого року лікування учасники експерименту відвідували клініку через кожні чотири тижні. Під час кожного відвідування учасники опитувалися на предмет наявності побічних ефектів і піддавалися безпечним лабораторним тестам відносно вмісту ферментів печінки, креатинінази і розширеному дослідженню, яке включало оцінку фізичного стану, електрокардіографію, маммографію (жінки), офтальмологічне дослідження, повний аналіз хімічного складу крові, гематологію й аналіз сечі.

Усі суб'єкти дотримувалися розробленого плану досліджень до моменту ухвалення рішення про припинення дослідження по закінченню чотирирічного курсу лікування. Проект дослідження для остаточного аналізу в достатній мірі забезпечує можливість установити зменшення числа пацієнтів з однієї з наступних причин: Основні цілі:

1 - гострі напади великої ішемічної хвороби серця, визначені як інфаркт міокарда з летальним і нелетальним результатом

2 - нестабільна стенокардія

3 - раптова смерть, яка викликана хворобою серця

Другорядні цілі:

1 - реваскуляризація

2 - нестабільна стенокардія

3 - інфаркт міокарда з летальним і нелетальним результатом

4 - захворювання серцево-судинної системи з летальним і нелетальним результатом

5 - хвороби серця з летальним і нелетальним результатом

ПРИКЛАД 12: ОЦІНКА ЗАХВОРЮВАННЯ КОРОНАРНОЇ/СОННОЇ АРТЕРІЇ

Корисність запропонованої у відповідності до даного винаходу комбінованої терапії при лікуванні атеросклерозу демонструється на показниках клінічних досліджень, наведених нижче.

Дане дослідження являє собою передбачуваний подвійний сліпий метод дослідження з застосуванням контрольного плацебо, спрямований на вивчення впливу комбінованої терапії з застосуванням антагоніста рецепторів альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази на прогресування/рецидиви існуючої хвороби коронарної артерії по змінах в ангіографії коронарної артерії й ультразвукової ехографії сонної артерії.

Критерії включення в дослідження: Суб'єктами можуть бути чоловіки або жінки віком від 18 до 80 років, у яких коронарна ангіографія зафіксована клінічно. У суб'єктів повинна бути зафіксована ангіографічна присутність значного локального ураження (наприклад, від 30 до 50%), яке потім оцінюють методом кількісної коронарної ангіографії (QCA) як мінімум в одному сегменті. Підлягаючи аналізу сегменти включають: ліву головну, проксимальну, середню і дистальну ліву передню спадні артерії, першу і другу діагональні відгалужені артерії, проксимальну і дистальну ліві огиначні артерії, проксимальну, середню і дистальну праву коронарну артерії.

Суб'єкти включення піддаються дослідженню методом кількісної коронарної ангіографії, методом ультразвукової діагностики сонної артерії у режимі В і методом оцінки розслаблення сонної артерії. Для прийому антагоніста рецептора альдостерону і плацебо, або інгібітора HMG-CoA редуктази і плацебо, або проходження курсу комбінованої терапії з застосуванням антагоніста рецептора альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази суб'єкти проходять рандомізований добір. Спостереження за суб'єктами ведеться протягом трьох років. У ході дослідження через регулярні інтервали часу проводиться ультразвукова діагностика у режимі В на наявність атеросклерозу і розслаблення сонної артерії.

Коронарна ангіографія проводиться наприкінці трирічного періоду. Базисні й отримані після курсу лікування ангіограми і проміжні ехограми сонної артерії вивчаються на предмет появи нових уражень або розвитку існуючих уражень. Виміри розслаблення сонної артерії оцінюються на предмет наявності змін у порівнянні з базисним рівнем.

Головна мета даного дослідження полягає в тому, щоб показати на результатах виміру, отриманих методом кількісної коронарної ангіографії (QCA) на суб'єктах, у яких захворювання коронар-

ної артерії зафіксовано клінічно, що комбінована терапія з застосуванням антагоніста рецептора альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази знижує ступінь розвитку атеросклеротичних уражень.

Головним кінцевим результатом даного дослідження є констатація зміни в середньому діаметрі сегментів коронарних артерій.

Другорядна мета даного дослідження полягає в тому, щоб продемонструвати на результатах виміру крутизни характеристики максимальної інтимальної-медіальної товщини, усередненої по 12 окремих сегментах стінки (мінімум/максимум), у функції часу, що комбінована терапія з застосуванням антагоніста рецептора альдостерону й інгібітора HMG-CoA редуктази знижує ступінь прогресування атеросклерозу в коронарних артеріях у більшій мірі, ніж це досягається при використанні окремо узятго антагоніста рецептора альдостерону або інгібітора HMG-CoA редуктази.

У прикладах, які підтверджують таке дослідження, можна замінити реагенти і/або робочі режими, наведені в попередніх прикладах, на реаге-

нти і/або робочі режими, описані в загальних або конкретних термінах у даному винаході.

З урахуванням вищевикладеного, можна побачити, що даним винаходом досягається кілька цілей. Оскільки в запропоновані у відповідності до даного винаходу способи, комбінації і композиції можуть бути внесені різні зміни, що не виходять за межі обсягу охорони даного винаходу, мається на увазі, що усе викладене в наведеному вище описі варто тлумачити в ілюстративному, а не обмежуючому об'ємі охорони даного винаходу змісті. Усі документи, зазначені в даній заявці, спеціально включені в даний опис як посилання, так якби вони були викладені у всій своїй повноті.

При наведені елементів даного винаходу або кращого варіанта (варіантів) його здійснення передбачається, що слова "згаданий", "зазначений", (а також артиклі "a" "an" "the")\* означають наявність одного або більш елементів. Передбачається також, що терміни "утримуючий", "який включає" і "який має" є такими, що включають все зазначене й означають, що можуть бути й інші елементи, відмінні від зазначених.