

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій і, зокрема, фармацевтичних композицій, які включають інгібітор альдегідредуктази (ARI) та інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE), що є застосовними для профілактики і лікування ускладнень цукрового діабету.

Цукровий діабет є хронічним захворюванням, що характеризується гіперглікемією та ускладненнями, які включають діабетичну нефропатію, діабетичну невропатію, діабетичну ретинопатію, діабетичну катаракту і таке інше. Незважаючи на те, що різні дослідники вивчали незалежне застосування в подібних умовах інгібіторів ACE або інгібіторів альдегідредуктази, ніхто не пропонував сумісну терапію, що забезпечується даним винаходом.

Тривале введення інгібітору ACE в терапевтично ефективній дозі може бути шкідливим або викликати у деяких пацієнтів побічні ефекти, наприклад це може призводити до істотного погіршення функції нирок, викликати гіперкаліємію, нейтропенію, ангіоневротичний набряк, висип або діарею, або викликати сухий кашель. Прийом ARI також може викликати шкідливі або побічні ефекти при дозі, необхідній для достатнього інгібування альдегідредуктази з метою справлення необхідної корисної терапевтичної дії. Даний винахід зменшує кількість проблем, пов'язаних з прийомом ARI або інгібітору ACE, і/або забезпечує засоби для одержання терапевтичного ефекту, істотно більшого, ніж ефект, одержуваний іншим способом при нарізному введенні кожного засобу. Крім того, діабетичні ускладнення запускають складний механізм або ряд механізмів, що ініціюють каскад біохімічних змін, які, в свою чергу, ведуть до структурних змін. В результаті цього група пацієнтів може бути іншою. Отже, даний винахід забезпечує додаткову перевагу, яка дає змогу у спеціальний спосіб пристосовувати лікування до потреб конкретної групи пацієнтів.

Отже, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, яка відрізняється тим, що включає інгібітор альдегідредуктази та інгібітор ACE разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем.

Інгібітори альдегідредуктази, придатні для композицій даного винаходу, включають, наприклад, епалрестат, толрестат, понолрестат, зополрестат, AD-5467, SNK-860, ADN-138, AS-3201, зенарестат, сорбініл, метосорбініл, імірестат, міналрестат WAY-121509 і ZD5522 (3',5'-диметил-4'-нітрометилсульфоніл-2-(2-толіл)ацетанлід, одержаний, як описано в Європейській Патентній заявці, публікація № 469887, Приклади 3 і 60), або їх фармацевтично прийнятні солі. Більш прийнятним інгібітором альдегідредуктази є, наприклад, ZD5522.

Підходжі інгібітори ACE, придатні для композицій даного винаходу, включають, наприклад, беназеприл, беназеприлат, каптоприл, делаприл, фентіаприл, фозиноприл, лібензаприл, моєксіприл, пентоприл, периндоприл, півоприл, хінаприл, хінаприлат, раміприл, спіраприл, спіраприлат, зофеноприл, церонаприл, еналаприл, індолаприл, лізиноприл, алацеприл і цилазаприл або їх фармацевтично прийнятні солі. Більш прийнятним інгібітором ACE є, наприклад, лізиноприл.

Незалежні аспекти даного винаходу включають фармацевтичну композицію, яка відрізняється тим, що містить будь-який з визначених вище інгібіторів альдегідредуктази і будь-який з визначених вище інгібіторів ACE разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем. Згідно з цим незалежні аспекти даного винаходу включають також такі композиції:

- (1) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить епалрестат і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (2) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить толрестат і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (3) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить понолрестат і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (4) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить зополрестат і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (5) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить AD-5467 і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (6) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить SNK-860 і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (7) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить ADN-138 і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (8) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить AS-3201 і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (9) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить зенарестат і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (10) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить сорбініл і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (11) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить метосорбініл і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (12) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить імірестат і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;
- (13) фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить міналрестат і лізиноприл разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем;

Більш прийятна фармацевтична композиція даного винаходу відрізняється тим, що містить інгібітор альдегідредуктази ZD5522 або його фармацевтично прийнятну сіль та інгібітор ACE (включаючи будь-які інгібітори ACE, докладно названі вище) разом з фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем.

Особливо прийятна фармацевтична композиція даного винаходу відрізняється тим, що містить інгібітор альдегідредуктази ZD5522 або його фармацевтично прийнятну сіль та інгібітор ACE лізиноприл або його фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем і/або носієм.

Згідно з цим винаходом фармацевтично прийнятними солями інгібіторів альдегідредуктази і інгібіторів ACE є солі фізіологічних прийнятних основ і/або кислот, добре відомих фахівцям в галузі фармацевтичної

технології. Підходжі солі фізіологічно прийнятних основ включають, наприклад, солі лужних і лужноземельних металів, такі як солі натрію, калію, кальцію і магнію, солі амонію та солі підхожих органічних основ, таких як метиламін, диметиламін, триметиламін, піперидин, морфолін і триетаноламін. Підходжі солі фізіологічно прийнятних кислот включають, наприклад, солі неорганічних кислот, такі як гідрогалогеніди (особливо гідрохлориди та гідроброміди), сульфати і фосфати та солі органічних кислот.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть вводитися у стандартний спосіб, наприклад перорально або парентерально, з використанням загальноприйнятих дозованих форм системної дії, таких як таблетки, капсули, пілюлі, порошки, водні або олійні розчини чи суспензії, емульсії, стерильні водні чи олійні розчини або суспензії для ін'єкцій. Ці дозовані форми включають необхідний носій, наповнювач, змачувальний агент, буфер, розріджувач, антиоксидант, диспергувальний агент чи подібне.

Особливо прийнятними є композиції для перорального введення.

Дози інгібітору альдегідредуктази та інгібітору ACE, які можна вводити згідно з цим винаходом, залежать від багатьох факторів, наприклад віку і ваги пацієнта, тяжкості стану, що підлягає лікуванню, а також способу введення дозованої форми, схеми лікування і бажаного результату і ще від ефективності застосовуваних в даній композиції конкретних речовин, інгібітору альдегідредуктази та інгібітору ACE. Крім того, необхідно зважати на рекомендовані максимальні добові дози інгібіторів ACE.

Стандартна дозована форма препарату, така як таблетка або капсула, звичайно містить, наприклад, від 0,1 до 500мг інгібітору альдегідредуктази і від 0,1 до 500мг інгібітору ACE. Більш прийнятна стандартна дозована форма препарату містить 0,1-100мг інгібітору альдегідредуктази і 0,1-100мг інгібітору ACE.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можна приймати до шести разів на добу, звичайно 1-4 рази на добу і, більш прийнятно, 1-2 рази на добу, таким чином звичайно вводять дозу інгібітору альдегідредуктази від 0,01 до 100мг/кг, більш прийнятно від 0,1 до 10мг/кг, ще більш прийнятно від 0,1 до 5мг/кг на добу, і дозу інгібітору ACE від 0,01 до 100мг/кг, більш прийнятно від 0,1 до 20мг/кг, ще більш прийнятно від 0,1 до 1мг/кг на добу.

Даний винахід стосується комбінації інгібітору альдегідредуктази і інгібітору ACE (або продукт, що їх включає) для одночасного, нарізного або послідовного використання для лікування ускладнень цукрового діабету. В одному аспекті даного винаходу інгібітор альдегідредуктази або його фармацевтично прийнятна сіль, і інгібітор ACE або його фармацевтично прийнятна сіль, подані в суміші в одній фармацевтичній дозованій формі. В іншому аспекті даного винаходу стосується введення окремих стандартних доз інгібітору альдегідредуктази і інгібітору ACE для досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Такі окремі стандартні дози можна приймати одночасно або послідовно, як призначає лікар, який лікує. Більш прийнятно приймати обидві речовини, інгібітор альдегідредуктази та інгібітор ACE, перорально. Даний винахід стосується також засобу для лікування ускладнень цукрового діабету, який відрізняється тим, що включає фармацевтично прийнятний носій і/або розріджувач і в якості активних агентів інгібітор альдегідредуктази та інгібітор ACE в кількостях, що дають синергічний терапевтичний ефект.

В іншому аспекті даний винахід стосується комбінації фармацевтичних композицій для сумісної терапії ускладнень цукрового діабету, комбінації, яка відрізняється тим, що складається з фармацевтичної композиції, яка включає інгібітор альдегідредуктази, і фармацевтичної композиції, що включає інгібітор ACE. Конкретні ускладнення цукрового діабету включають, наприклад, діабетичну невропатію, діабетичну нефропатію та діабетичну ретинопатію.

Ще один аспект даного винаходу стосується застосування інгібітору альдегідредуктази та інгібітору ACE для приготування фармацевтичної композиції з метою використання при лікуванні ускладнень цукрового діабету.

Ще одним аспектом цього винаходу є спосіб лікування ускладнень цукрового діабету (таких як діабетична невропатія, діабетична нефропатія або діабетична ретинопатія), при цьому терапевтично ефективну кількість інгібітору альдегідредуктази в комбінації з інгібітором ACE приймають системним способом, перорально або парентерально. Якщо пацієнт, який піддається лікуванню, має нормальний артеріальний тиск, інгібітор ACE вводять в меншій кількості, ніж потрібно для зниження кров'яного тиску. Якщо пацієнт, який піддається лікуванню, має підвищений артеріальний тиск, більш прийнятно інгібітор ACE вводять у кількостях, які звичайно використовуються для лікування гіпертензії. Цей винахід стосується нового способу лікування ускладнень цукрового діабету і кількості інгібітору альдегідредуктази та інгібітору ACE, необхідній для сумісного прийому при сумісній терапії, нижчій від звичайно застосовуваних, таким чином зводяться до мінімуму будь-які шкідливі або побічні ефекти.

Ефект фармацевтичної композиції відповідно до цього винаходу можна оцінити, застосовуючи одну чи більше добре відомих у практиці моделей ускладнень цукрового діабету. Фармацевтичні композиції даного винаходу особливо застосовні для профілактики, уповільнення розвитку або відновлення порушень нервової функції, виявлених у хворих діабетом, і отже, особливо застосовні при лікуванні діабетичної невропатії. Це можна показати, наприклад, шляхом вимірювання таких показників, як швидкість провідності нерву, амплітуда нерву, кількісна перевірка чутливості, перевірка автономної функції і морфометричні зміни. Експериментально можна провести дослідження, аналогічні описаним в *Diabetologia*, 1992, т. 35, -С.12-18 і 1994, т. 37, -С.651-663.

Ще одним аспектом даного винаходу є спосіб лікування або профілактики розвитку хворобливих станів, пов'язаних з погіршенням швидкості нервової провідності, у теплокровних тварин, які потребують такого лікування (включаючи людину), який відрізняється тим, що включає введення зазначеній тварині терапевтично ефективної кількості комбінації інгібітору альдегідредуктази та інгібітору ACE. Ще одним аспектом даного винаходу є застосування інгібітору альдегідредуктази та інгібітору ACE з метою виробництва лікарського препарату для використання в лікуванні або профілактиці розвитку хворобливих станів, пов'язаних із зменшенням швидкості нервової провідності.

Ще одним аспектом даного винаходу є спосіб відновлення зниженої швидкості нервової провідності у теплокровних тварин, які потребують такого лікування (включаючи людину), який відрізняється тим, що включає введення зазначеній тварині терапевтично ефективної кількості комбінації інгібітору

альдегідредуктази та інгібітору ACE. Ще одним аспектом даного винаходу є застосування інгібітору альдегідредуктази та інгібітору ACE з метою виробництва лікарського препарату для використання при відновленні зниженої швидкості нервової провідності.

Наведені далі необмежувальні Приклади служать для ілюстрації цього винаходу.

Приклад 1

Підхожі фармацевтичні композиції інгібітору альдегідредуктази (ARI), такого як ZD5522, включають таке:

Таблетка 1

	мг/ таблетка
ARI	100
Лактоза Ph. Eur.	182,75
Кроскармелоза натрію	12,0
Паста з кукурудзяного крохмалю (5% мас/об)	2,25
Стеарат магнію	3,0

Таблетка 2

ARI	50
Лактоза Ph. Eur.	223,75
Кроскармелоза натрію	6,0
Кукурудзяний крохмаль	15,0
Полівінілпіролідон (5% паста, мас/об)	2,25
Стеарат магнію	3,0

Таблетка 3

ARI	1,0
Лактоза Ph. Eur.	93,25
Кроскармелоза натрію	4,0
Паста з кукурудзяного крохмалю (5% мас/об)	0,75
Стеарат магнію	1,0

Капсула 1

ARI	10
Лактоза Ph. Eur.	488,5
Стеарат магнію	1,5

Приклад 2

Підхожі фармацевтичні композиції інгібітору ACE включають таке:

Таблетка 1

Інгібітор ACE	100
Кукурудзяний крохмаль	50
Желатин	7,5
Мікрокристалічна целюлоза	25
Стеарат магнію	2,5

Таблетка 2

Інгібітор ACE	20
Попередньо желатинований крохмаль	82
Мікрокристалічна целюлоза	82
Стеарат магнію	1

Приклад 3

Підхожі фармацевтичні композиції, що містять ARI та інгібітор ACE, у дозованій формі включають таке:

Таблетка

ARI	70
Інгібітор ACE	10
Кукурудзяний крохмаль	40
Желатин	6
Мікрокристалічна целюлоза	20
Стеарат магнію	2,0

Приклад 4

Пацієнта, який потребує лікування діабетичної невропатії, лікують ZD5522 (70мг) і лізиноприлом (10мг). Кожну сполуку вводять два рази на добу.

Приклад 5

Самців щурів Sprague-Dawley (вік 19 тижнів на початку дослідження) ділять на тварин без діабету (звичайна контрольна група) і тварин, що набули діабет в результаті внутрішньочеревного введення стрептозотоцину (40-45мг/кг, розчиненого в стерильному фізіологічному розчині). Діабет підтверджують через 24 години шляхом визначення гіперглікемії і глюкозурії (Visidex II і Diastix; Ames, Slough, UK). Діабетичних щурів щотижня досліджують і щодня зважують. Тварин відсіюють, якщо концентрація глюкози в плазмі становить <20ММ, або якщо вага тіла постійно збільшується більше 3 діб.

Зразки беруть з хвостової вени або сонної артерії після заключних експериментів з визначення глюкози в плазмі (спосіб GOD-Perid; Boehringer Mannheim, Germany). 6 тижнів тварин не лікують від діабету, після чого групи щурів обробляють протягом наступних 2 тижнів лізиноприлом (0,3мг/кг на добу), або інгібітором альдегідредуктази ZD5522 (0,25мг/кг на добу), або комбінацією двох ліків, розчинених в питній воді.

В кінці періоду обробки щурам роблять анестезію шляхом внутрішньочеревної ін'єкції тіобутабарбітону

(50-100мг/кг). В трахею вводять канюлю для штучної вентиляції, а канюлю в сонній артерії використовують для контролю за середнім системним кров'яним тиском. Вимірюють швидкість провідності рухового нерву (як описав раніше Cameron та ін., Diabetologia, 1993, т. 36, стор. 299-304) між сідничною виїмкою і коліном в нервовому відгалуженні до великогомілкового переднього м'язу, що є типовим для всього сідничного нерву в значенні чутливості до діабету і результатів лікування.

Результати

Швидкість провідності нерву (середнє значення + середньоквадратичне відхилення) становить $64,4 \pm 0,5$ м/с у контрольних щурів без діабету і знижується до $50,9 \pm 0,5$ м/с у необроблених діабетичних тварин ($p < 0,001$). Лікування лізиноприлом або ZD5522 дає невелике (~20%), але статистично істотне, збільшення швидкості провідності до $53,9 \pm 0,6$ ($p < 0,01$) і $53,7 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) м/с, відповідно. При спільній обробці швидкість провідності знаходиться всередині діапазону величин для тварин без діабету $63,85 \pm 0,41$ ($p < 0,001$ відносно контрольної діабетичної групи). Таке збільшення швидкості провідності істотно більше, ніж передбачуване з простого додавання ефектів двох ліків ($56,1$ м/с, $p < 0,0001$, t-тест для одного зразка).