



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96574** (13) **C2**
(51) **МПК (2011.01)**
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВИКОРИСТАННЯ ІВАБРАДИНУ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКІВ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

1

(21) a200800220
(22) 04.01.2008
(24) 25.11.2011
(31) 07/00189
(32) 11.01.2007
(33) FR
(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.
(72) БЕНАТАР ВІДАЛЬ, FR, ЛЕРЕБУР-ПІЖОНЬЄР ГІ, FR, ТАРДІФ ЖАН-КЛОД, СА, ТОРІН ЕРІК, СА, РЕОМЕ ЕРІК, СА
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR
(56) UA 200602129 A, 15.09.2006
UA 20040806963 A, 15.10.2004
TARDIF J-C ET AL: "From coronary artery disease to heart failure: Potential benefits of ivabradine If inhibition: a new strategy to improve the management of coronary patients, Proceedings of a satellite symposium held during the World Congress of Cardiology, Barcelona, Spain, September 4, 2006" EUROPEAN HEART JOURNAL, SUPPLEMENT 2006 UNITED KINGDOM, vol. 8, no. D, 2006, pages D24-D29
FOX K: "Future perspectives of If inhibition in various cardiac conditions" EUROPEAN HEART JOURNAL, SUPPLEMENT 2005 UNITED KINGDOM, vol. 7, no. H, 2005, pages H33-H36
FARACI F M: "Regulation of the cerebral circulation by endothelium" PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 1992 UNITED KINGDOM, vol. 56, no. 1, 1992, pages 1-22
ELESBER AHMAD A ET AL: "Bosentan preserves endothelial function in mice overexpressing APP" NEUROBIOLOGY OF AGING, vol. 27, no. 3, mars 2006 (2006-03), pages 446-450
ALBALADEJO P ET AL: "Selective reduction of heart rate by ivabradine: effect on the visco-elastic arterial properties in rats" J HYPERTENS., 09.2004; vol. 22, no. 9, p.1739-45 (реферат)
LUCATS L ET AL: "Heart rate reduction by inhibition of If or by beta-blockade has different effects on postsystolic wall thickening" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, (2007) 150, p.335-341
JOANNIDES R ET AL: "Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise" BRITISH JOURNAL OF

2

CLINICAL PHARMACOLOGY, 2005, FEB; 61(2):127-37
ZOLTAN UNGVARI ET AL: "Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure" CURR VASC PHARMACOL. 2005 Jul;3(3):221-9
TOPAL E ET AL: "The effect of moxonidine on endothelial dysfunction in metabolic syndrome" AM J CARDIOVASC DRUGS, vol. 5, no. 6, 2006 (реферат)
LUKOVITS TG ET AL: "Diabetes mellitus and cerebrovascular disease" NEUROEPIDEMIOLOGY, vol. 18, no. 1, 1999 (реферат)
(57) 1. Використання івабрадину, або 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-трієн-7-іл]-метил]}-(метил)-аміно]-пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-ону, його солей приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою та їх гідратів, для одержання ліків, призначених для лікування ендотеліальної дисфункції.
2. Використання за п. 1 для одержання ліків, призначених для лікування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із серцевою недостатністю, дисліпідемією, діабетом або гіпертензією, або тих, що страждають на метаболічний синдром.
3. Використання за п. 1 для одержання ліків, призначених для лікування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із атеросклерозом.
4. Використання за п. 1 для одержання ліків, призначених для лікування церебральної ендотеліальної дисфункції.
5. Використання за п. 1 для одержання ліків, призначених для лікування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ішемією головного мозку або хворобою Альцгеймера.
6. Фармацевтична композиція, що містить івабрадин, або 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибіцикло[4.2.0]окта-1,3,5-трієн-7-іл]-метил]}-(метил)-аміно]-пропіл}-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-он, його солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою та їх гідрати, у поєднанні з одним або більшою кількістю фармацевтично прийнятних наповнювачів, для використання у лікуванні ендотеліальної дисфункції.

(19) **UA** (11) **96574** (13) **C2**

7. Фармацевтична композиція за п. 6 для використання у лікуванні ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із серцевою недостатністю, дисліпідемією, діабетом або гіпертензією, або тих, що страждають на метаболічний синдром.

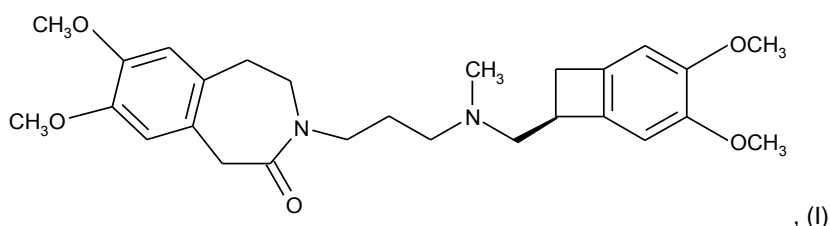
8. Фармацевтична композиція за п. 6 для використання у лікуванні ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із атеросклерозом.

9. Фармацевтична композиція за п. 6 для використання з метою лікування церебральної ендотеліальної дисфункції.

10. Фармацевтична композиція за п. 6 для використання з метою лікування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ішемією головного мозку або хворобою Альцгеймера.

Даний винахід стосується використання івабрадину, або 3-{3-[[[(7S)-3,4-диметоксибікло[4.2.0]окта-1,3,5-трієн-7-іл]-

метил]-(метил)-аміно]-пропіл]-7,8-диметокси-1,3,4,5-тетрагідро-2H-3-бензазепін-2-ону, формули (I):



та його солей приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою і гідратів зазначених солей приєднання, для одержання ліків, призначених для лікування ендотеліальної дисфункції.

Івабрадин, а також його солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою і, більш особливо, його гідрохлорид, та гідрати зазначених солей приєднання мають дуже цінні фармакологічні і терапевтичні властивості, особливо негативні хронотропні властивості (зменшення частоти серцевих скорочень), які роблять ці сполуки корисними у лікуванні, попередженні і поліпшенні прогнозу різних серцево-судинних захворювань, пов'язаних з ішемією міокарда, таких як стенокардія, інфаркт міокарда та пов'язані порушення ритму, а також різних патологій, включаючи порушення ритму, особливо порушення супра-вентрикулярного ритму, і хронічної серцевої недостатності.

Приготування і терапевтичне використання івабрадину та його солей приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою і, більш особливо, його гідрохлориду, було описане в Європейському патенті EP 0 534 859.

У цей час заявник виявив, що івабрадин та його солі приєднання, більш особливо, його гідрохлорид, мають цінні властивості, які дозволяють використовувати їх у лікуванні ендотеліальної дисфункції.

За нормальних фізіологічних умов ендотелій утворює напівпроникний шар між циркулюючими елементами крові і стінками всіх кровоносних судин, як венозних, так і артеріальних. Хоча він утворений одиничним шаром клітин, його загальний об'єм є порівняним з об'ємом печінки (Huttner and Gabbiani, *Vascular endothelium in hypertension*. Hypertension, ed. Genest J., Kuchel O., Hamet P. and Cantin M. New York: McGraw-Hill, 1983, p. 473-488), а його активність є дуже різноманітною. У відповідь на численні речовини (циркулюючі гор-

мони, цитокіни, ліки), фізичні або хімічні стимули (силу зрізування, зміни тиску, pH), ендотеліальні клітини синтезують і вивільняють різні фактори, що модулюють ангіогенез, запальні реакції, гемостаз, судинний тонус, синтез і розпад позаклітинного матриксу і проникність судин (Feletou and Vanhoutte, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 291:985-1002).

Однією з основних захисних речовин, що синтезуються ендотелієм, є монооксид азоту або оксид азоту (NO). NO розслаблює клітини гладеньких м'язів та інгібує агрегацію тромбоцитів.

Ендотеліальна дисфункція є зміною нормального функціонування ендотеліальних клітин. Вона характеризується прогресуючою нездатністю судин адаптуватися до оточуючого середовища і відповідати на фізіологічні стимули.

Перші роботи, що ідентифікують ендотеліальну дисфункцію, ведуть початок із 1980-х років. Спостерігали зменшення ендотелій-залежної релаксації, виміряної в аорті щурів із гіпертензією (Lockette et al, *Hypertension* 1986, 8:1161-1166) або у кролів із гіперхолестеролемією (Verbeuren et al, *Circ Res* 1986, 58:552-564). Далі повідомляли про подібні результати наукових спостережень щодо коронарних артерій пацієнтів з атеросклерозом, припускаючи, що ендотеліальна дисфункція могла бути раннім показником атеросклерозу (Ludmer et al, *N. Engl. J Med* 1986, 315:1046-1051).

Сьогодні її пов'язують не лише з гіпертензією або атеросклерозом, але також з іншими фізіологічними і патофізіологічними процесами, такими як вік, серцева або ниркова недостатність, коронарний синдром, діабет I та II типу, ожиріння, еректильна дисфункція, запалення, тромбоз, сепсис (Feletou and Vanhoutte, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 291:985-1002).

Хоча ендотеліальну дисфункцію описують при широкій різноманітності патологій, був ідентифіко-

ваний спільний знаменник: окиснювальний стрес. Вільні радикали відіграють центральну роль у судинній фізіології і патофізіології; вони здатні, головним чином, інгібувати три основні шляхи ендотелій-залежного розширення кровоносних судин (монооксид азоту, простагліцин і ендотелій-залежний гіперполяризаційний фактор).

У цей час заявник виявив, що івабрадин здатний відновлювати ендотеліальну функцію у коронарних, ниркових та мозкових артеріях у тварин, в яких ендотеліальна функція була змінена.

Цей ефект дозволяє розглядати використання івабрадину, його солей приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою та їхніх гідратів у лікуванні ендотеліальної дисфункції, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю, дисліпідемією, діабетом або гіпертензією, або тих, що страждають на метаболічний синдром, а також для попередження, або уповільнення і лікування коронарного атеросклерозу та його серцевих ускладнень, церебрального атеросклерозу та його ішемічних і тромботичних ускладнень, та атеросклерозу на всіх рівнях артеріальної сітки.

Крім того, корисний вплив івабрадину на мозкову артерію (попередження ендотеліальної дисфункції і поліпшення судинної еластичності) дозволяє розглядати використання івабрадину для нейропротективної дії. Дійсно, ендотеліальну дисфункцію пов'язують з ішемією головного мозку та з хворобою Альцгеймера (Cippola et al., Stroke 2000; 31:940-945; Elesber et al., Neurobiology of Aging 2006; 27:446-450).

Таким чином, даний винахід стосується використання івабрадину, його солей приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою та їхніх гідратів для одержання фармацевтичних композицій, призначених для лікування ендотеліальної дисфункції, щоб попередити її судинні, серцеві і мозкові ускладнення.

Фармацевтичні композиції можуть бути представлені у формах, придатних для застосування пероральним, парентеральним, кризьшкірним, назальним, ректальним або сублінгвальним шляхом, і особливо у формі ін'єкційних препаратів, таблеток, під'язикових таблеток, таблеток для повільного розчинення під язиком, желатинових капсул, капсул, пастилок, супозиторіїв, кремів, мазей, дермальних гелів.

Серед фармацевтичних композицій за даним винаходом більш особливо можуть бути згадані ті, які є придатними для перорального, парентерального або назального застосування, таблетки або драже, під'язикові таблетки, желатинові капсули, пастилки, супозиторії, креми, мазі, дермальні гелі, а також фармацевтичні композиції з контрольованим, уповільненим, пролонгованим або відстроченим вивільненням.

Крім івабрадину, однієї з його солей приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою, або одного з гідратів івабрадину, або однієї з його солей приєднання, фармацевтичні композиції за даним винаходом містять один або більшу кількість наповнювачів або носіїв, таких як розріджувачі, ковзні речовини, зв'язувальні речовини, дез-

інтегровальні речовини, абсорбувальні речовини, барвники або підсолоджувальні речовини.

За допомогою прикладу і не припускаючи будь-яких обмежень, тут можуть бути згадані:

- як розріджувачі: лактоза, декстроза, сахароза, маніт, сорбіт, целюлоза, гліцерин,

- як ковзні речовини: діоксид кремнію, тальк, стеаринова кислота та її магнієва і кальцієва солі, поліетилеогліколь,

- як зв'язувальні речовини: силікат алюмінію і магнію, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза і полівінілпіролідон (ПВП),

- як дезінтегровальні речовини: агар-агар, альгінова кислота та її натрієва сіль, шипучі суміші.

Корисне дозування змінюється відповідно до статі, віку і маси пацієнта, шляху застосування, характеру розладу і будь-якого пов'язаного лікування, і знаходиться у діапазоні від 1 до 500 мг івабрадину на 24 години і, більш особливо, від 10 до 15 мг на добу, і навіть більш особливо, від 5 до 15 мг на добу.

Приклад 1. Фармакологічне дослідження

Вплив івабрадину гідрохлориду на ендотеліальну дисфункцію у мишей з дисліпідемією та у щурів з серцевою недостатністю

З метою спрощення, нижче у прикладі 1 "івабрадин гідрохлорид" був замінений на "івабрадин".

Вплив лікування із застосуванням івабрадину на ендотеліальну функцію досліджували на двох експериментальних моделях на тваринах з патологією, мишах з дисліпідемією і щурах із серцевою недостатністю, на 4 різних судинних ложах, нирковій і мозковій артеріях у мишей, коронарній і брижовій артеріях у щурів. Дослідження ендотеліальної функції включає вимірювання здатності судини розширюватися у відповідь на різні стимули, такі як ацетилхолін, або вимірювання збільшення потоку у судині.

Деякі тварини одержували лікування івабрадином, 10 мг/кг на добу протягом 3 місяців. Миші з дисліпідемією, щури з серцевою недостатністю, здорові миші (дикий тип) і здорові щури, що не одержували лікування, виконували функції контролю. Наприкінці періоду лікування артерії виділяли і закріплювали в міографі, для того, щоб виміряти їхній діаметр після застосування ацетилхоліну або щоб виміряти збільшення потоку. Для того, щоб більш ретельно дослідити механізм, пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією, випробовували інгібітори основних шляхів розширення кровоносних судин: вільнорадикальний хелатуючий агент, інгібітор продукування монооксиду азоту, інгібітор простагліцинового шляху.

Також оцінювали еластичність (здатність судини розширюватися при збільшенні пристінкового тиску) мозкових артерій мишей.

Результати

У щурів із серцевою недостатністю (СН) і мишей з дисліпідемією (ДЛ) ендотеліальну дисфункцію спостерігали у всіх досліджених судинах. У порівнянні зі здоровими тваринами, здатність цих судин розширюватися зменшується приблизно на 20 % у коронарній, нирковій і мозковій артерії, і є

нульовою у брижовій артерії щурів із СН (фігура 1).

Після 3 місяців лікування івабрадин викликає значне зменшення (10-20 %) частоти серцевих скорочень. Івабрадин повністю запобігає ендотеліальній дисфункції у коронарній, нирковій і мозковій артеріях. Розширення, виміряне у цих артеріях, є подібним до розширення, виміряного в артеріях здорових тварин (фігури 1А, С, D). Здатність брижової артерії до розширення у щурів із СН, що одержували лікування (фігура 1В), суттєво поліпшувалася у порівнянні з артерією щурів із СН.

Механізмами, залученими до цього сприятливого впливу івабрадину, є зменшення окислювального стресу і збереження шляху монооксиду азоту.

Нарешті, еластичність виділених мозкових артерій мишей, що одержували лікування, поліпшувалася.

Приклад 2. Фармацевтична композиція

Композиція для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить дозу 5 мг основи івабрадину:

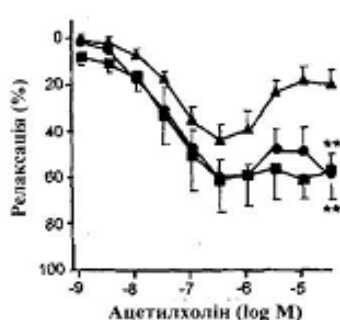
Івабрадину гідро хлорид	5,39 г
Кукурудзяний крохмаль	20 г
Безводний колоїдний діоксид кремнію	0,2 г
Маніт	63,91 г
Полівінілпіролідон	10 г
Стеарат магнію	0,5 г

Фігури 1А і 1В. Попередження за допомогою івабрадину гідрохлориду (ІВА) ендотеліальної дисфункції у щурів, що страждають на серцеву недостатність (СН)

Фігури 1С і 1D. Попередження за допомогою івабрадину гідрохлориду (ІВА) ендотеліальної дисфункції у мишей з дисліпідемією (ДЛ)

Дикий тип (ДТ) (n=8 - 13), ДЛ (n=8 - 14),

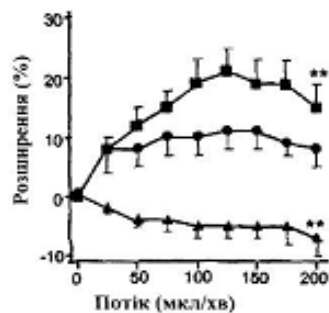
ДЛ+ІВА (n=6 - 15). ДЛ+ІВА. + : P<0,05, порівн. з ДТ; # : P<0,5, порівн. з ДЛ



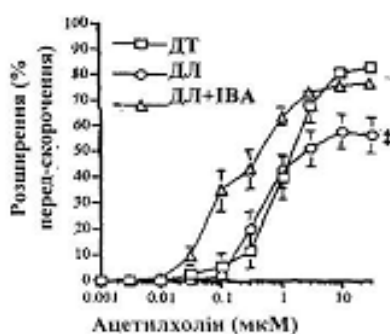
—■— Контроль (16) —▲— СН (17) —●— СН + ІВА (23)

** p<0,01, порівняно з СН

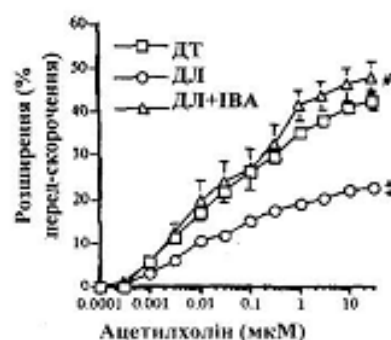
Фіг. 1А Коронарна артерія



Фіг. 1В Брижова артерія



Фіг. 1С Ниркова артерія



Фіг. 1D Мозкова артерія