

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ**

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ АБО ЛІКУВАННЯ РЕСТЕНОЗУ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕСТЕНОЗУ, СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ АБО ЛІКУВАННЯ РЕСТЕНОЗУ

(21) 97105046

(22) 12.03.1996

(24) 15.11.2001

(31) 9500897-5

(32) 14.03.1995

(33) SE

(86) PCT/SE96/00320, 12.03.1996

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 г.

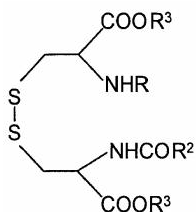
(72) Бергстранд Хокан, SE, Петтерссон Кнут, SE, Вестерлунд Крістер, SE

(73) АСТРА АКТІЄБОЛАГ, SE

(56) WO 9118594 A1, 12.12.1991.

EP 0463514 A1, 02.01.1992

(57) 1. Застосування похідних цистину загальної формули (I)



(1)

де R - водень, метил, етил, н-пропіл або фрагмент -COR¹, де R¹ являє собою лінійну або розгалужену алкільну групу, яка включає від 1 до 12 атомів вуглецю, R² означає лінійну або розгалужену алкільну групу, яка включає від 1 до 12 атомів вуглецю, та R³ являє собою залишок, що обумовлює утворення естерної групи, яка гідролізує в рідинах організму з вивільненням при цьому активної сполуки у вигляді вільної кислоти або їх фізіологічно прийнятної солі та/або стереохімічного ізомеру як засіб для профілактики або лікування рестенозу.

2. Застосування сполуки за п. 1, яке **відрізняється** тим, що в формулі (I) R являє собою водень або -COR¹, де R¹ являє собою метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, ізопропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, трет-бутил, 3-метилбутил або 2-метилбутил, R² являє собою метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, ізопропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, трет-бутил, 3-метилбутил або 2-метилбутил та R³ являє собою водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил або 2-метилпропіл або їх фізіологічно прийнятної солі

та/або стереохімічного ізомеру для профілактики або лікування рестенозу.

3. Застосування за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що застосовують L-ізомер N,N'-діацетилцистину або його фізіологічно прийнятну сіль для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування респендозу.

4. Застосування за п. 3, яке **відрізняється** тим, що застосовують ди-L-лізін-Н- N' -діацетил-L-цистинат.

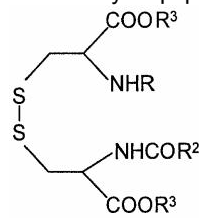
5. Фармацевтичний препарат для лікування респіру, що включає активний інгредієнт та фармацевтично прийнятний носій, який **відрізняється** тим, що як активний інгредієнт містить ефективну кількість сполуки загальної формули (I).

6. Фармацевтичний препарат за п. 5, який **відрізняється** тим, що представлений одиничною дозованою формою.

7. Фармацевтичний препарат за будь-яким з пп. 5, 6, який **відрізняється** тим, що як активний інгредієнт містить N,N'-діацетил-L-цистин.

8. Фармацевтичний препарат за будь-яким з пп. 5-7, який **відрізняється** тим, що як активний інгредієнт містить ди-L-лізиний-N,N'-діацетил-L-цистинат.

9. Спосіб профілактики або лікування респиратору у свавців, включаючи людину, який **відрізняється** тим, що включає введення в організм, при необхідності такої профілактики або такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I)



(I)

де R - водень, метил, етил, н-пропіл або фрагмент -COR¹, де R¹ являє собою лінійну або розгалужену алкільну групу, яка включає від 1 до 12 атомів вуглецю, R² означає лінійну або розгалужену алкільну групу, яка включає від 1 до 12 атомів вуглецю, та R³ являє собою залишок, що обумовлює утворення естерної групи, яка гідролізує в рідинах організму з вивільненням при цьому активної сполуки в вигляді вільної кислоти або фізіологічно прийнятної солі та/або її стереохімічного ізомеру.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що в формулі (I) R являє собою водень або -COR¹, де

R^1 являє собою метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, ізопропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, трет-бутил, 3-метилбутил або 2-метилбутил, R^2 означає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, ізопропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, трет-бутил, 3-метилбутил або 2-метилбутил та R^3 являє собою водень, ме-

тил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил або 2-метилпропіл або їх фізіологічно прийнятну сіль та/або стереохімічний ізомер.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 9 або 10, який **відрізняється** тим, що вводять L-ізомер N,N'-діацетилцистину або його фізіологічно прийнятну сіль.

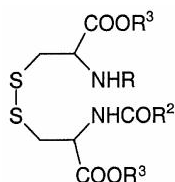
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що вводять ди-L-лізиний-N,N'-діацетил-L-цистинат.

Цей винахід належить до нового медичного застосування деяких похідних цистину.

Зокрема винахід належить до застосування похідних цистину для одержання лікарських засобів ефективних відносно рестенозу.

Похідні цистину, для яких в цьому винаході виявлено нове фармакологічне застосування, мають, як відомо з WO 91/18594 та EP 463514, імунотомулюючу активність. При цьому нічого не повідомляється або відсутні загальні відомості щодо фармакологічної та/або терапевтичної дії цих сполук на рестеноз.

В цьому винаході використовуються сполуки загальної формули I:



(I)

де R - водень, метил, етил, н-пропіл або фрагмент -COR¹, де R¹ являє собою лінійну або розгалужену алкільну групу, яка включає від 1 до 12 атомів вуглецю, R² означає лінійну або розгалужену алкільну групу, яка включає від 1 до 12 атомів вуглецю, та R³ являє собою залишок, що обумовлює утворення естерної групи, яка гідролізує в рідинах організму з вивільненням при цьому активної сполуки у вигляді вільної кислоти або фізіологічно прийнятної солі та/або її стереохімічного ізомеру.

Зокрема, переважними є сполуки формули I, в яких R являє собою водень або -CO-R¹, де R¹ означає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, ізопропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, трет-бутил, 3-метилбутил або 2-метилбутил; R² являє собою метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, ізопропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, трет-бутил, 3-метилбутил або 2-метилбутил та R³ являє собою водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил або ізобутил або їх фармакологічно прийнятну сіль та/або стереохімічний ізомер.

Сполуки формули (I) застосовуються як в рацемічній формі, так і в формі стереоізомерів (енантіомерів, діастереомерів). Особливий інтерес являють сполуки, що мають L конфігурацію, та особливо N, N'-діацетил-L-цистин.

Винахід також стосується сполук формули (I), у вигляді їх фізіологічно прийнятних солей, таких як солі натрію, калію, амонію, кальцію або магнію. Він належить також до солей неестерифікованих сполук з фармакологічно прийнятними органічни-

ми основами, такими як лізин, етилендіамін, N,N'-дибензилетилендіамін, адамантанамін, N-бензил-2-фенілетиламін та піперазин.

Лізин та аргінін можуть використовуватись як в D-, так і в L-формі. Найкраще L-форма.

Найбільшу перевагу надають сполуці ди-L-лізиний-N,N'-діацетил-L-цистинату (сполука A).

Сполуки формули (I) можуть бути одержані за допомогою будь-якого з процесів, які розкриті в EP 463514. Солі таких сполук з органічними основами одержують з використанням будь-якого стандартного методу або будь-якого методу, який розкритий в WO 93/11104.

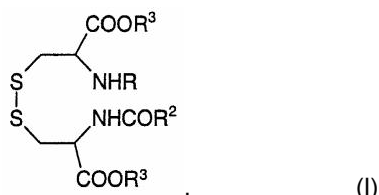
Після механічного пошкодження артерій в них відбувається швидкий розвиток інтими. Найчастішим ускладненням такого роду є так званий рестеноз, який розвивається після проведення черезшкірної коронаропластики (ЧШКП), яка полягає в видаленні за допомогою катетер-балона ділянок артерійних пошкоджень, які викликали стеноз коронарних судин, однак, такі ускладнення можуть виникати також в результаті інших процедур та втручань.

Після проведення ЧШКП рестеноз розвивається у всіх пацієнтів. Приблизно в 1/3 пацієнтів цей наслідок є настільки важким, що рестеноз, який розвивається на протязі від 3 до 6 місяців, викликає необхідність проведення нової ЧШКП або операції коронарного шунтування. Тому потреба в хімотерапії, яка дозволила б істотно знизити частоту розвитку важкого рестенозу, очевидна.

Гострий тромбоз являє собою явний ризик, що супроводжує процедури пластики судин, тому при проведенні хірургічного втручання пацієнтам вводять гепарин. З цієї ж причини на протязі певного періоду часу пацієнти після проведення процедури звичайно приймають аспірин. Однак, таке лікування не знижує рівень розвитку рестенозу на протязі декількох місяців після проведення ЧШКП. Таким чином на сьогодні відсутній загальноприйнятний спосіб лікування, який дозволяє знизити в достатній мірі частоту розвитку рестенозу. Однак, в недавньому опублікованих результатах клінічних випробувань було показано, що антитромбоцитарний агент трапедил (Marestra et al., Circulation 1994; 90:2710-15) та рінолінідеміїний засіб (та антиоксидант) пробукол (Setsuda et al. Clin. Ther. 1993; 15:174-82) можуть, принаймні, частково запобігти розвитку рестенозу.

Можливості запобігання рестенозу, які є на сьогодні, все ще неадекватні та можуть супроводжуватись появою небажаних побічних явищ, таких як підвищений ризик кровотечі, яка розвивається після приймання аспірину та лікування трапедилом.

Було знайдено, що сполука загальної формули (I)



де R - водень, метил, етил, н-пропіл або фрагмент -COR¹, де R¹ являє собою лінійну або розгалужену алкільну групу, яка включає від 1 до 12 атомів вуглецю, R² означає лінійну або розгалужену алкільну групу, яка включає від 1 до 12 атомів вуглецю, та R³ являє собою залишок, що обумовлює утворення естерної групи, яка гідролізує в рідинах організму з вивільненням при цьому активної сполуки у вигляді вільної кислоти або фізіологічно прийнятної солі та/або її стереохімічного ізомеру, мають активність відносно рестенозу на експериментальній моделі тварин.

Зокрема, є цікавими сполуки формули (I), в яких R являє собою водень або -COR¹, де R¹ - метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пен-тил, ц-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, ізопропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, трет-бутил, 3-метилбутил або 2-метилбутил, R² - метил, етил, н-пропіл, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, ізопропіл, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, трет-бутил, 3-метилбутил або 2-метилбутил та R³ являє собою водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил або ізобутил або їх фізіологічно прийнятна сіль та/або стереохімічний ізомер.

Виходячи зі сказаного, сполуки загальної формули (I), їх стереохімічні ізомери (енантіомери, діастереомери) та їх солі можуть застосовуватися в профілактиці або при лікуванні рестенозу. Відповідно, винахід включає застосування таких сполук для одержання лікарського засобу, що застосовується при профілактиці або лікуванні рестенозу. Винахід належить також до способу профілактики або лікування рестенозу з використанням сполук формули (I).

Найбільш широко використовуюваною моделлю тварин рестенозу є сонна артерія або аорта щурів, дилатовані катетер-балонами. З метою одержання такої моделі щурів анестезують та хірургічно здійснюють біфуркацію сонної артерії. Катетер-балон (катетер фогарті 2F) вводять з біфуркації в аорту, роздувають та виймають. Така процедура призводить до розвитку "неоінтими", мікроскопічна картина якої схожа з рестенозом людини.

Активні сполуки вводять в вигляді розчину в питній воді в дозах, що відповідають 0,003-30 мкмоль/кг/добу на протязі 2-4 тижнів. Протяжність ділянки поперечного зрізу неоінтими та медії оцінюють під мікроскопом через 2-4 тижні після денудації. Наприкінці дослідження щурів фіксують методом перфузії та одержують мікроскопічні зразки з сонних артерій, а площу поперечних зрізів визначають за допомогою морфометричних процедур з використанням методу точкового підрахунку та/або вирізування та наступного порівняння знімків неоінтими та медії.

Початкові дослідження були проведені на щурах Sprague - Dawley. Утворення неоінтими зале-

жало від вираження реакції в шарі медії та було пропорційним до площі медії в тому разі, коли вказана реакція перевищувала певний пороговий рівень. Одержані результати були виражені в вигляді відношення величин: неоінтими до медії. Дози від 0,03 до 3,0 мкмоль/кг/день могли понизити коефіцієнт відношення неоінтими до медії більш ніж на 20%.

Фармацевтичне готові лікарські форми

На основі описаних активних речовин, придатних для використання людиною, можуть бути приготовані різні лікарські форми, наприклад, таблетки, таблетки покриті оболонкою, желатинові капсули, пероральні розчини, розчини для ін'єкцій та аерозолі, а також сухий порошок для інгаляцій.

Для одержання таблеток, таблеток покритих оболонкою та желатинових капсул активні речовини змішують з фармацевтичне прийнятними носіями або розріджувачами, наприклад, з лактозою, крохмалем, моногідратом фосфату кальцію, мікрокристалічною целюлозою, полівінілпіролідом, желатиною, похідними целюлози, колоїдним діоксидом кремнію, тальком або їх солями.

В разі приготування пероральних розчинів придатними наповнювачами є вода або розчини сахарози, глюкози, сорбіту, фруктози або Zyliol.

Розчини для парентерального введення можуть бути приготовані в вигляді розчину сполуки за цим винаходом в фармакологічно прийнятному розчиннику, переважно з концентрацією від 0,1% мас. до 10% мас. В склад таких розчинів можуть також входити стабілізатори та/або буферні агенти, при цьому вони стандартним способом фасуються в стандартні дозовані форми, такі як ампули або флакони. Розчини для парентерального введення можуть бути також приготовані в виді сухого препарату для наступного його розведення безпосередньо перед використанням придатним розчинником.

Речовини можуть вводитися інгаляцією з дозуючих інгаляторів, що знаходяться під тиском, з інгалятора сухого порошку, такого як, наприклад, Turbuhaler® або з порошкового інгалятора, в якому використовуються желатинові, пластикові або інші капсули. Для лікування інгаляцією в порошкоподібну субстанцію можуть бути добавлені нетоксичні та хімічно інертні речовини, такі як лактоза, трегалоза, маніт або глюкоза.

Аерозольні інгалятори, що знаходяться під тиском, призначені для пероральної або назальної інгаляції. Аерозольна система в загальному випадку сконструйована таким чином, щоб кожна доза, яка доставляється, містила 10-1000 мкг, переважно 20-250 мкг активної сполуки. Найбільш активні речовини вводяться в кількості, яка відповідає нижній межі діапазону дозувань. Для лікування методом інгаляції використовують мікронізовані речовини, що містять частинки розміром значно меншим від 5 мкм, які суспендують в диспергаторі за допомогою диспергуючої речовини, такої як сорбітантриолеат, олеїнова кислота, лецитин або натрієва сіль діоктилсульфобуриштинової кислоти.

На додаток до вказаних вище наповнювачів лікарські форми можуть також містити консерванти, стабілізатори, регулятори Боязкості, емульгатори, підсолоджувачи, барвники, смакові речовини, регулятори тону, буфери або антиоксиданти.

Вони можуть також включати інші терапевтичне цінні речовини.

Сполуки формули (I) звичайно вводять перорально, ректально, ін'єкцією або інгаляцією, в вигляді фармацевтичних препаратів, які включають активний інгредієнт, що являє собою вказану сполуку як таку, або в вигляді її фармацевтичне прийнятної нетоксичної солі приєднання кислоти. Лікарські форми можуть являти собою тверді, напівтверді або рідкі композиції. Звичайно активна речовина складає від 0,1 до 99% від маси композиції, частіше - від 0,5 до 20% від маси композиції, яка застосовується для ін'єкцій, та від 0,2 до 50% від маси пероральних композицій.

Ефективні кількості сполук формули (I), що застосовуються для профілактики та лікування рестенозу, знаходяться в діапазоні добових доз від 0,5 до 500 мг та переважно від 1 до 100 мг.

Нижче наведено приклади лікарських засобів, що застосовуються для профілактики або лікування рестенозу.

Приклад 1

Таблетки, що містять 10 мг сполуки А в кожній таблетці:

Сполука А	10 мг
Лактоза	100 мг
Картопляний крохмаль	50 мг
Полівінілпіролідон	5 мг
Мікрокристалічна целюлоза	15 мг
Стеарат магнію	1 мг

Приклад 2

Таблетки одержані безпосереднім пресуванням, що містять 5 мг сполуки А в кожній таблетці:

Сполука А	5 мг
Лактоза, безводна	150 мг
Мікрокристалічна целюлоза	50 мг
Колоїдний діоксид кремнію	1 мг
Стеарат магнію	2мг

При бажанні одержані таблетки можуть бути покриті плівковою оболонкою, наприклад, з гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози або співполімеру ефірів диметиламіноетилметакрилату та метакрилової кислоти.

Приклад 3

Розчин для ін'єкцій, що містить сполуку А в концентрації 1 мг/мл:

Сполука А	1,0 мг
Хлорид натрію	8,8мг
Вода для ін'єкцій до 1 мл.	

Приклад 4

Пероральний розчин, що містить сполуку А в концентрації 1 мг/мл:

Сполука А	1,0 мг
Сорбіт	150 мг
Гліцерин	100 мг
Динатрійедетат	0,5 мг
Консервант	q.s.
Смакова речовина	q.s.
Вода, очищена	до 1 мл

Приклад 5

Порошковий аерозоль, що видає по 1 мг сполуки А на дозу:

Мікронізовану сполуку А вводять в пристрій для інгаляції порошком, наприклад, в Turbuhaler®, що видає 1 мг на дозу.

Приклад 6

Аерозоль для інгаляції, що знаходиться під тиском

Аерозольна система організована таким чином, щоб кожна відмірена доза містила 0,1-1,0 мг.

Сполука А, мікронізована	1,0% (об'єм/об'єм)
Сорбітантриолеат	0,7% (об'єм/об'єм)
Трихлормонофторметан	24,4% (об'єм/об'єм)
Дихлортетрафторетан	24,4% (об'єм/об'єм)
Дихлордифторметан	49,5% (об'єм/об'єм)

Приклад 7

Порошковий аерозоль для інгаляції чистої речовини

Готують чисту речовину для інгаляції її через Turbunafer®

Кожна разова доза містить	0,1-1,0 мг.
Сполука А, оброблена	0,1-1,0 мг.

Приклад 8

Порошковий аерозоль для інгаляції

Кожна разова доза містить 0,1-1,0 мг речовини в капсулі.

Сполука А, мікронізована	0,1-1,0 мг
Лактоза	50 мг

Приклад 9

Розчин для розпилення

Розчин містить 1,0-10,0 мг/мл та від 1 до 3 мл та може бути введений в виді разової дози:

Сполука А	1,0-10,0 мг
Вода для ін'єкцій	до 1,0 мл

Приклад 10

Таблетки

Кожна таблетка містить:

Сполука А	0,1-100 мг
Кукурудзяний крохмаль	50 мг
Лактоза	150 мг
Полівідон	7 мг
Мікрокристалічна целюлоза	20 мг
Стеарат магнію	2 мг

Приклад 11

Пероральний розчин

Разова доза - 10 мл містить 10-100 мг.

Сполука А	1-10 мг
Сорбіт, 70%	150 мг
Гліцерин	100 мг
Бензоат натрію	1 мг
Смакова речовина	q.s.
Вода, очищена	до 1,0 мл

Приклад 12

Таблетки з регульованим вивільненням

1 таблетка:

Сполука А	1-100мг
Парафін, особливий	145 мг
Лактоза, порошок	50 мг
Колоїдний діоксид кремнію	5 мг
Етилцелюлоза, 10 сантипуаз/сек	13 мг
Етанол, 99,5% об.	85 мг
Стеарат магнію	2,5 мг

Приклад 13

Гранулят з регульованим вивільненням

1 г грануляту:

Сполука А	1-100мг
Дисперсія етилцелюлози	10 мг
Ацетилтрибутилцитрат	0,5мг
Еудрагіт L 100-55	
(Eudragit L 100-55)	55 мг

Триетилцитрат	5 мг	Приклад 15	
Тальк	30 мг	Крем для місцевого нанесення	
Вода, свіжодистильована	350 мг	1 г крему містить:	
Гранули, нейтральні	до 1000 мг	Сполука А	0,1-1,0 мг
Приклад 14		Білий м'який парафін	75 мг
Розчин для ін'єкцій		Рідкий парафін	10 мг
1 мл разової дози містить	1,0-10,0 мг	Цетостеариловий спирт	75 мг
Сполука А	1,0-10,0 мг	Цетомакрогол 1000	20 мг
Хлорид натрію	8,9-7,7 мг	Метагін	0,8 мг
Вода для ін'єкцій	до 1,0 мл	Пропегін	0,2 мг
		Вода, очищена	до 1,0 г

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
 (044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
 Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
 (044) 268-25-22
