



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51695 (13) C2

(51) B A61K31/616, A61K31/44, A61P7/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ СПОЛУЧЕННЯ КЛОПІДОГРЕЛУ ТА АСПІРИНУ, ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЙ, ВИКЛИКАНИХ АГРЕГАЦІЄЮ ТРОМБОЦИТІВ, І СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ЦІЄЇ КОМПОЗИЦІЇ

1

(21) 98094800  
(22) 17 02 1997  
(24) 16 12 2002  
(86) PCT/FR97/00296, 17 02 1997  
(31) 96/02027  
(32) 19 02 1996  
(33) FR  
(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р  
(72) Берна Андре, FR, Ербер Жан-Марк, FR, Саві П'єр, FR  
(73) САНОФІ - СІНТЕЛЯБО, FR  
(56) FR 2307538, A1, 1976  
Herbert, J M Clopidogrel and antiplatelet therapy Expert Opinion Investigating Drug, 1994,3(5) 449-455, XP000610730  
(57) 1 Фармацевтическая композиция, содержащая сочетание действующих начал, в которой действующие начала представляют собой клопидогрел и аспирин, и оба компонента присутствуют в свободном состоянии или в форме фармацевтически приемлемой соли  
2 Фармацевтическая композиция, содержащая сочетание действующих начал по пункту 1, по меньшей мере, с одним фармацевтическим эксципиентом  
3 Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1 или 2 в форме для парентерального или орального назначения  
4 Фармацевтический состав по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что клопидогрел и аспирин присутствуют в молярном отношении аспирин/клопидогрел от 2,5 до 11,5, предпочтительно от 5 до 9  
5 Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов для лечения патологии, вызванной агрегацией тромбоцитов, включая устойчивую или неустойчивую стенокардию, расстройство сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем, такие как тромбоэмболии, связанные с атеросклерозом и с диабетом, неустойчивая стенокардия, мозговой инсульт, рестеноз после ангиопластики, энтертерэктомии или установки металлических внутрисосудистых протезов, или тромбоэмболические расстройства, связанные с ретромбозом после тромбоза, с инфарктом, с деменцией ишемического происхождения, с пе-

2

риферическими артериальными заболеваниями, с гемодиализом, с фибрилляцией предсердий или при применении протезов сосудов, после аортокоронарных шунтирований  
6 Лекарственное средство для лечения патологий, вызванных агрегацией тромбоцитов, включая устойчивую или неустойчивую стенокардию, нарушения сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем, такие как тромбоэмболические нарушения, связанные с атеросклерозом и с диабетом, такие как неустойчивая стенокардия, мозговой инсульт, рестеноз после ангиопластики, энтертерэктомии или установки металлических внутрисосудистых протезов, или тромбоэмболические нарушения, связанные с ретромбозом после тромбоза, с инфарктом, с деменцией ишемического происхождения, с периферическими артериальными заболеваниями, с гемодиализом, с фибрилляцией предсердий, или при применении протезов сосудов, после аортокоронарных шунтирований, отличающееся тем, что оно содержит композицию по одному из пп 1-5, причем человеку вводят от 1 до 500мг в сутки клопидогрела и от 1 до 500мг в сутки аспирина, причем дозы выражаются в количествах, эквивалентных клопидогрелу и аспирину в свободной форме  
7 Лекарственное средство по пункту 6, отличающееся тем, что лечение заключается во введении парентеральным и/или оральным путем от 50 до 100мг клопидогрела в сутки и от 100 до 500мг аспирина в сутки  
8 Лекарственное средство по пункту 6, отличающееся тем, что лечение заключается во введении парентеральным и/или оральным путем от 65 до 100мг, предпочтительно от 65 до 85мг клопидогрела в сутки и от 200 до 400мг, предпочтительно от 315 до 335мг аспирина в сутки  
9 Способ лечения патологии, вызванной агрегацией тромбоцитов, включающий назначение эффективного количества клопидогрела и сопутствующее назначение эффективного количества аспирина, клопидогрел и аспирин назначаются в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли  
10 Способ по пункту 9 для лечения устойчивой или неустойчивой стенокардии, расстройств сер-

(13) C2  
(11) 51695  
(19) UA

дечно-сосудистой и цереброваскулярной систем, или расстройств, которые возникают при применении протезов сосудов или после аортокоронарных шунтирований

11 Способ по пункту 10 для лечения тромбоэмболических расстройств, связанных с атеросклерозом, с диабетом, с ретромбозом после тромболиза, с инфарктом, с деменцией ишемического происхождения, с периферическими артериальными заболеваниями, с гемодиализом или с фибрилляцией предсердий

12 Способ по пункту 11 для лечения тромбоэмболических расстройств, связанных с атеросклерозом и с диабетом, выбираемых среди неустойчивой стенокардии, мозгового инсульта, рестеноза после ангиопластики, эндартерэктомии и установки металлических внутрисосудистых протезов

13 Способ по пункту 9, включающий назначение

человеку от 1 до 500мг в сутки клопидогрела и от 1 до 500 г в сутки аспирина, дозы выражаются в количестве, эквивалентном клопидогрелу и аспирину в свободной форме

14 Способ по пункту 9, включающий назначение человеку парентеральным и/или оральным путем от 50 до 100мг в сутки клопидогрела и от 100 до 500мг в сутки аспирина, дозы выражаются в количестве, эквивалентном клопидогрелу и аспирину в свободной форме

15 Способ по пункту 9, включающий назначение человеку парентеральным и/или оральным путем от 65 до 100мг, предпочтительно от 65 до 85мг в сутки клопидогрела и от 200 до 400мг, предпочтительно от 315 до 335мг в сутки аспирина, дозы выражаются в количестве, эквивалентном клопидогрелу и аспирину в свободной форме

Настоящее изобретение имеет целью новое соединение действующих начал с активностью против скопления тромбоцитов, образованное из клопидогрела и аспирина, и содержащие их фармацевтические составы

Действующие начала, образующие соединение, присутствуют в свободном состоянии или в форме одной из их фармакологически приемлемых солей

В течение последнего десятилетия большой интерес представляло изучение роли, которую играют тромбоциты в развитии заболеваний, связанных с атеросклерозом (инфаркты миокарда, стенокардия, приступ мозгового происхождения, периферические артериальные заболевания). Хорошо известная роль тромбоцитов в артериальном тромбозе позволила разработать многочисленные медикаменты, которые тормозят функции тромбоцитов, и открытие существенной роли аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) в процессах тромбообразования привело к разработке тиклопидина, сильнодействующего антитромботического вещества. Это производное тиено-[3,2-с]пиридина описано в патенте Франции 73 03503. Тиклопидин избирательно тормозит агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ, а также другими агонистами, действие которых опосредовано АДФ (Felliste и др., *Thromb., Res.*, 1987, 48, 203 - 415).

В многочисленных клинических исследованиях тиклопидин оказался значительно более эффективным, чем аспирин или чем плацебо при профилактике приступа мозгового происхождения у пациентов с высоким риском сосудистых заболеваний (Gent и др., *Lancet*, 1989, 8649, 1215 - 1220, Hass и др., *N. E. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 501 - 507). Он оказался также значительно более эффективным, чем плацебо, у больных с высоким риском центральных и периферических сосудистых заболеваний (Janzon и др., *Scand. J. Int. Med.*, 1990, 227, 301 - 308).

Хотя на сегодняшний день известно, что аспирин и тиклопидин имеют различные механизмы

действия, в многочисленных исследованиях сравнивали эффективность этих медикаментов, и только очень недавно некоторые исследования подсказали, что тиклопидин, назначаемый в сочетании с аспирином, может представлять большой интерес в случае острого тромбоза, заменяя современные мало эффективные методы лечения больных, которым имплантированы металлические внутрисосудистые протезы (Van Belle и др., *Cor. Art. Dis.*, 1995, 6, 341 - 345).

Соединение тиклопидина и аспирина заявлено в патенте Франции FR 75 12084 для его использования в качестве вещества, препятствующего агрегации тромбоцитов и обладающего гемодинамическим действием, определенно превышающим, качественно и количественно, действие одного только тиклопидина.

Эти результаты были получены при фармакологических исследованиях, в которых регистрировали активность, тормозящую агрегацию тромбоцитов, измеряя степень агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ или коллагеном. Полученные результаты предполагают терапевтическую эффективность сочетания тиклопидина-аспирина при определенных типах острых тромбозов, в частности, при определенных хирургических вмешательствах, но их недостаточно, чтобы считать это сочетание показанным при вторичном предупреждении сосудистых нарушений при атероматозе или при эндартерэктомии, а также при установке металлических внутрисосудистых протезов.

Кроме того, известно, что другие сочетания веществ, препятствующих агрегации тромбоцитов, как, например, сочетание аспирина с дипиридамом, являлись предметом клинических исследований путем сравнения с действием одного дипиридамола или одного аспирина при предупреждении у больных сосудистых нарушений мозгового происхождения или окклюзии с шунтированием сосудов. В результате этих исследований был сделан вывод, что сочетание

аспирина с дипиридамолом оказывает не большее влияние, чем действие одного только дипиридамола или одного только аспирина при вторичном предупреждении мозговой атеротромботической ишемии или против тромбоза (*Acta Neurol Scand*, 1987, 76(6), 413 - 421, Тромбозы, 1994, Alert № 12, Тромбозы, 1994, Alert № 9, Тромбозы 1993, Alert № 9 и № 2)

Установка металлических внутрисосудистых протезов на коронарном уровне и на уровне сонной артерии можно рассматривать сегодня как значительный терапевтический прогресс в предупреждении и лечении центральных и периферических сосудистых нарушений. Однако эти протезы оказывают выраженное про-тромботическое действие, связанное с их металлической природой, поэтому сегодня крайне важно предупреждать заболевание с помощью антитромботических средств и, главное средств, препятствующих агрегации тромбоцитов

Другое производное тиенопиридина, клопидогрел, описанный в европейском патенте 099 802, также оказывается сильнодействующим анти-тромботическим веществом, механизм действия которого идентичен таковому тиклопидина (Savi и др., *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 269, 772 - 777, Herbert и др., *Cardiovasc Drug Rev*, 1993, II, 180 - 198)

Его использование будет благоприятным против таких патологических состояний, как расстройства сердечно-сосудистой системы, и сосудов мозга, тромбозомболии, связанные с атеросклерозом или с диабетом, неустойчивая стенокардия, приступ мозгового происхождения, рестеноз после ангиопластики, эндалтерэктомия и установка металлических внутрисосудистых протезов, с ретромбозом после тромбоза, с инфарктом, с деменцией ишемического происхождения, с периферическими артериальными заболеваниями, с гемодиализом, с мерцательной аритмией или при использовании сосудистых протезов, аортокоронарных отведений или при устойчивой или неустойчивой стенокардии

Клопидогрел, в зависимости от используемых против агрегации средств, у животного и у человека приблизительно в 10 - 50 раз эффективнее, чем тиклопидин. Кроме того, в отличие от последнего, клопидогрел имеет почти немедленную активность против агрегации тромбоцитов, появляющуюся через 15 минут после приема, тогда как тиклопидин требует более длительного времени - не менее 3 дней, причем при очень высоких дозах. Кроме того, в отличие от тиклопидина, клопидогрел при внутривенном введении оказывает такое же действие против агрегации тромбоцитов, что и при оральном назначении (Herbert и др., *Cardiovasc Drug Rev*, 1993, II, 180 - 198). В отличие от клопидогрела, тиклопидин может назначаться только оральным путем

Удивительным и неожиданным образом оказалось, что соединение клопидогрела-аспирина, согласно изобретению, наделяло синергической активностью два действующих начала. Их действие характеризуется тем, что препятствует агрегации тромбоцитов кролика с коллагеном, единст-

венным агрегирующим веществом, которое может быть использовано, поскольку оно зависит от АДФ и от метаболизма арахидоновой кислоты

Кроме того, подобный синергический эффект наблюдали против образования тромба артериального происхождения, индуцированного имплантацией тромбогенной поверхности (нитка лигатурного шелка), имплантированной в катетер, прилегающий к сонной артерии и к яремной вене кролика

Соединения согласно изобретению не повышают риска геморрагии, определяемого удлинением периода свертывания крови, и, кроме того, они малотоксичны. Их токсичность совместима с использованием их в качестве медикамента для лечения расстройства и заболеваний тромбоцитарного происхождения, указанных выше

Соединения согласно изобретению могут быть использованы в фармацевтических составах для назначения млекопитающим, включая человека, для лечения вышеназванных заболеваний

Согласно изобретению, клопидогрел и аспирин могут быть назначены в форме фармацевтически приемлемой соли

Эти соли представляют собой соли, используемые обычно в фармации, такие как ацетат, бензоат, фумарат, малеат, цитрат, тартрат, гентитат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, лаурилсульфонат, добезилат и паратолуолсульфонат

В дальнейшем количества клопидогрела и аспирина выражены в эквивалентах клопидогрела и аспирина в свободной, не превращенной в соль, форме

Выгодно, чтобы составы согласно изобретению содержали клопидогрел и аспирин в молярном отношении (аспирин/ клопидогрел) между 2,5 и 11,5, предпочтительно между 5 и 9, еще лучше - между 7 и 8

Соединения согласно изобретению могут быть использованы при ежедневных дозах клопидогрела или аспирина от 0,1 до 100мг на 1кг веса тела млекопитающего

У человека доза каждого из компонентов может изменяться от 1 до 500мг в день, в зависимости от возраста больного или от типа лечения профилактического или целебного

В фармацевтических составах настоящего изобретения действующие начала обычно представлены в дозировочных единицах, содержащих от 0,1 до 500мг вышеуказанного действующего начала на единицу дозировки

Настоящее изобретение имеет, следовательно, целью фармацевтические составы, которые содержат в качестве действующего начала соединения клопидогрела и аспирина. Эти составы преимущественно изготавливают таким образом, чтобы можно было назначать их орально или парентерально

В фармацевтических составах настоящего изобретения для орального, подязычного, подкожного, внутримышечного, внутривенного, чрескожного, местного или ректального назначения активный компонент может быть назначен в м формах единиц назначения, в смеси с классиче-

скими фармацевтическими носителями, животным и человеку

Соответствующие унитарные формы назначения содержат такие формы для орального назначения как таблетки, облатки, порошки, гранулы и оральные растворы или суспензии, формы для подязычного и орального назначения, формы для подкожного, внутримышечного, внутривенного назначения, для назначения в нос и в глаза и формы ректального назначения

Когда приготавливают твердый состав в форме таблеток, смешивают компонент действующего начала с таким фармацевтическим связующим как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, гуммиарабик или т.п. Можно покрывать таблетки сахарозой или другими соответствующими веществами или их можно обрабатывать таким образом, чтобы они имели пролонгированное или отсроченное действие и чтобы они непрерывно высвобождали predetermined количество действующего начала

Получают препарат облаток, смешивая активный компонент с разбавителем и наливая полученную смесь в мягкие или твердые облатки

Препарат в форме сиропа или эликсира может содержать активный компонент вместе с подслащающим веществом, преимущественно бескалорийным, метилпарабен и пропилпарабен в качестве антисептического средства, а также вещество, дающее вкус, и соответствующий краситель

Порошки или гранулы, диспергируемые в воде, могут содержать активный компонент в смеси с диспергирующими агентами или смачивающими агентами, или с агентами суспендирования, как поливинилпирролидон, также как с подслащающими веществами или с веществами, корректирующими вкус

Для ректального назначения прибегают к свечам, которые изготовляют со связующими веществами, растворяющимися при температуре прямой кишки, например, с маслом какао или полиэтиленгликолями

Для парентерального назначения и для назначения в нос или в глаза используют водные суспензии, изотонические солевые растворы или стерильные растворы для инъекций, которые содержат диспергирующие агенты и/или смачивающие агенты, фармакологически совместимые, например, пропиленгликоль или бутиленгликоль

Действующее начало может иметь форму микрокапсул, в случае необходимости, с одним или несколькими носителями или присадками

Действующие начала соединений могут присутствовать также в виде комплекса с циклодекстрином, например,  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -циклодекстрином, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином или метил- $\beta$ -циклодекстрином

Когда соединения согласно изобретению назначают человеку патентерально и/или орально, предпочитают, чтобы ежедневная доза клопидогрела составляла от 50 до 100 мг, а ежедневная доза аспирина составляла от 100 до 500 мг

Заметим, что, согласно изобретению, клопидогрел и аспирин вместе можно назначать ораль-

ным путем, или оба парентеральным путем, или один может быть назначен орально (предпочтительно аспирин) и другой парентерально (предпочтительно клопидогрел)

Предпочтительно, чтобы ежедневная доза клопидогрела, назначаемая человеку парентеральным и/или оральным путем, составляла от 65 до 100 мг, еще лучше - от 65 до 85 мг, ежедневная доза аспирина, назначаемая парентерально, должна составлять от 200 до 400 мг, еще лучше - от 315 до 335 мг

Предпочтительная доза клопидогрела составляет в этом случае 75 мг в день и доза аспирина составляет 325 мг в день

Сочетания действующих начал согласно изобретению являются предметом фармакологических исследований. Опыты проводились для проверки влияния на агрегацию тромбоцитов кролика с коллагеном, как описано выше [Born и др., J Physiol, 1963, 168, 178 - 95]. Вкратце, новозеландским кроликам весом от 2,5 до 3 кг вводили тиклопидин (орально, по 100 мг/кг/день) в течение 3 дней или внутривенно клопидогрел (10 мг/кг). Через 1 час после последнего назначения животным внутривенно вводили аспирин (1 мг/кг)

Через 5 минут после назначения аспирина животных анестезировали эфиром и отбирали 2 мл крови из средней ушной артерии и смешивали с 0,2 мл 3,8%-ного раствора цитрата натрия в воде. Плазму, богатую тромбоцитами, получали, центрифугируя 500 г крови в течение 10 минут при 15°C. Затем количество тромбоцитов довели до  $10^6$  клеток на микролитр при помощи обедненной тромбоцитами плазмы, полученной в результате центрифугирования (3000 г, 15 минут), антикоагулянтной крови

Агрегацию тромбоцитов измеряли по методу Борна [Born и др., J Physiol, 1963, 168, 178-95] при помощи агрегометра с двойным каналом (Chrono Log) при перемешивании (900 оборотов в минуту) при 37°C. Агрегацию тромбоцитов инициировали коллагеном (12,5 мг/мл)

Антитромботическое действие соединения клопидогрела или тиклопидина с аспирином определяли на модели тромбообразования, инициируемого ниткой лигатурного шелка при артериальном шунтировании, имплантированном между сонной артерией и яремной веной кролика, как описано Umetsu и др., (Thromb Haemostas, 1978, 39, 74-83). Вкратце, новозеландским кроликам весом от 2,5 до 3 кг вводили оральным путем тиклопидин (100 мг/кг/день) в течение 3 дней или внутривенным путем клопидогрел (10 мг/кг)

Животных анестезировали подкожной инъекцией пентобарбитала натрия (30 мг/кг). Две полиэтиленовые трубки длиной 12 см (внутренний диаметр 0,6 мм, внешний диаметр 0,9 мм), связанные центральной частью длиной 6 см (внутренний диаметр 0,9 мм), содержащие нитку лигатурного шелка длиной 5 см, помещали между правой сонной артерией и левой яремной веной. Через 1 час после последнего назначения тиклопидина или клопидогрела животным внутривенно вводили аспирин (1 мг/кг). Затем размещали центральную часть шунта, потом, через 20 минут циркулирова-

ния крови в шунте, его извлекали. После этого определяли вес тромба, образовавшегося на нитке лигатурного шелка.

Результаты, приведенные в таблице 1, показывают, что клопидогрел (10 мг/кг) или аспирин (1 мг/кг), при однократном внутривенном введении кролику, тормозят агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном. Тиклопидин, вводимый орально (100 мг/кг/в день) в течение 3 дней, имеет также значительное тормозящее действие на агрегацию тромбоцитов на коллагене.

Во всех случаях совместное назначение клопидогрела и аспирина приводило к значительному синергическому действию против агрегации тромбоцитов на коллагене. Это значит, что когда ве-

щества назначались в сочетании, эффект ингибирования агрегации тромбоцитов всегда был выше суммы действий двух веществ, тестируемых отдельно.

По сравнению с аддитивным эффектом ингибирования агрегации тромбоцитов, наблюдаемым при действии тиклопидина и аспирина, полученным и заявленным в патенте Франции 73 03503, эта активность совсем новая и неожиданная.

Точно так же, антитромботическая активность клопидогрела была усилена соединением с аспирином. В этих условиях наблюдали значительный синергический эффект торможения агрегации тромбоцитов на коллагене (см табл 2).

Таблица 1

Индивидуальное или сочетанное действие веществ против агрегации тромбоцитов кролика на коллагене

Действующие начала	Дозы	% торможения
Тиклопидин	100 мг/кг/день - 3 дня	35 ± 3%
Клопидогрел	10 мг/кг	42 ± 6%
Аспирин	1 мг/кг	21 ± 2%
Тиклопидин + аспирин	100 + 1 мг/кг	52 ± 6%
Клопидогрел + аспирин	10 + 1 мг/кг	98 ± 1%

Указанные в таблице значения представляют средние значения в 5 опытах ± стандартные ошибки (n = 5)

Таблица 2

Индивидуальное или сочетанное действие веществ против образования артериального тромба на нитке лигатурного шелка, имплантированной в артериовенозный шунт у кролика

Действующие начала	Дозы	% торможения
Тиклопидин	100 мг/кг/день - 3 дня	25 ± 9%
Клопидогрел	10 мг/кг	34 ± 4%
Аспирин	1 мг/кг	19 ± 5%
Тиклопидин + аспирин	100 + 1 мг/кг	45 ± 3%
Клопидогрел + аспирин	10+1 мг/кг	82 ± 1%