



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55387 (13) C2

(51) 7 A61K31/41, A61K31/415,
A61K31/505, A61K31/47, A61P1/14МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНТАГОНІСТИ АНГІОТЕНЗИН-II-РЕЦЕПТОРА ТИПУ 1 ЯК АКТИВНОГО ІНГРЕДІЄНТА МЕДИКАМЕНТУ, ЕФЕКТИВНОГО ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ДИСПЕПСІЇ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДИСПЕПСІЇ

1

2

(21) 97126085

(22) 10 06 1996

(24) 15 04 2003

(86) PCT/SE96/00758, 10 06 1996

(31) 9502219 0

(32) 19 08 1995

(33) SE

(46) 15 04 2003, Бюл. № 4, 2003 р

(72) Фендрікс Ларс, SE, Петтерссон Андерс, SE

(73) ФАРМАКОРЕ АБ, SE

(56) EP A2 0253310 20 01 1988

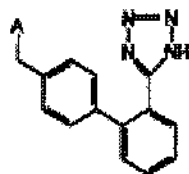
EP A1 0459136 04 12 1991

GB A 2263639 04 08 1993

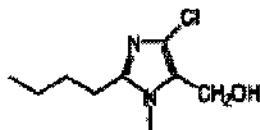
GB A 2263638 04 08 1993

GB A 2263637 04 08 1993

GB A 2263636 04 08 1993

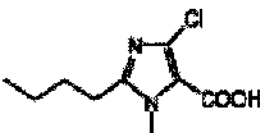
(57) 1 Застосування сполуки загальної формули
(I)

де А є



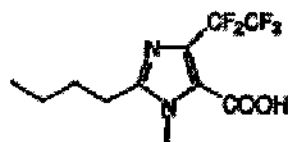
I 1

або



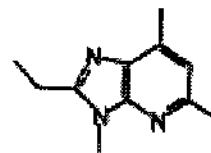
I 2

або



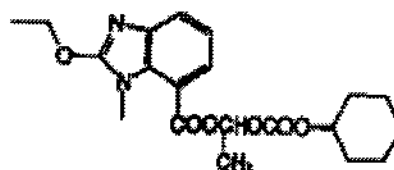
I 3

або



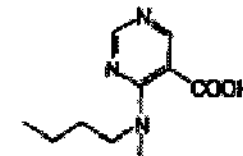
I 4

або



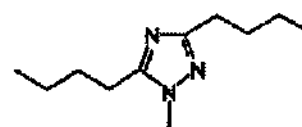
I 5

або



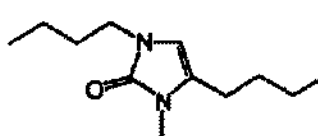
I 6

або



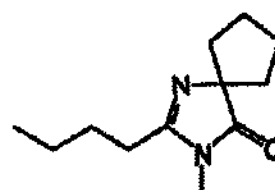
I 7

або



I 8

або

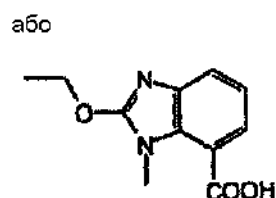
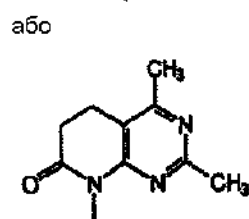
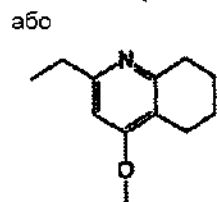
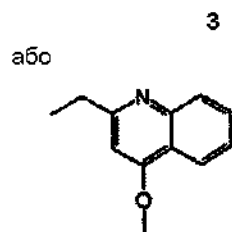


I 9

(13) C2

(11) 55387

(19) UA



55387

4

I 10

I 11

I 12

I 13

або її фізіологічно прийнятної солі та/або її стереохімічного ізомеру як активного інгредієнта при виготовленні медикаменту, ефективного для профілактики та/або лікування диспепсії

2 Застосування згідно з п 1 сполуки формули I, де A є (I 1)

3 Застосування згідно з п 1 сполуки формули I, де A є (I 5)

4 Фармацевтична композиція для профілактики та/або лікування диспепсії, де активним інгредієнтом є сполука, що визначена у п 1

5 Фармацевтична композиція за п 4 у вигляді дозованого виробу

6 Фармацевтична композиція за п 4 або 5, що містить активний інгредієнт разом з фармацевтично прийнятним носієм

7 Фармацевтична композиція за будь-яким з пп 4-6, що містить як активний інгредієнт сполуку формули I, де A є (I 1)

8 Фармацевтична композиція за будь-яким з пп 4-6, що містить як активний інгредієнт сполуку формули I, де A є (I 5)

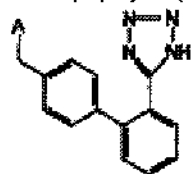
9 Спосіб профілактики та/або лікування диспепсії у ссавців, включаючи людину, згідно з яким хворому за потребою у таких профілактиці і лікуванні дають ефективну кількість сполуки, що визначена у п 1

10 Спосіб за п 9, який відрізняється тим, що дають сполуку формули I, де A є (I 1) або (I 5)

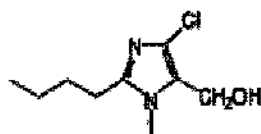
Винахід стосується застосування антагоністів анготензин-II-рецептора типу I для профілактики та/або лікування симптомів диспепсії та виготовлення фармацевтичних композицій, що придушують такі симптоми

Антагоністи анготензин-II-рецептора типу I, для яких згідно з винаходом знайдено нове медичне застосування, вже відомі. Але не оприлюднені або взагалі невідомі дані про фармакологічні та/або терапевтичні властивості цих сполук щодо придушення симптомів диспепсії

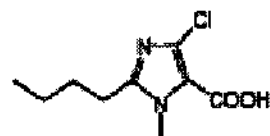
Згідно з винаходом для цього слугує сполука загальної формули (1)



де A є

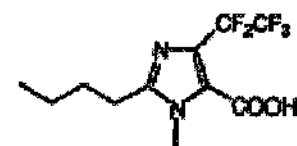


або



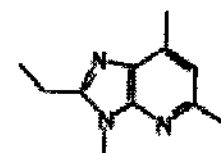
I 2

або



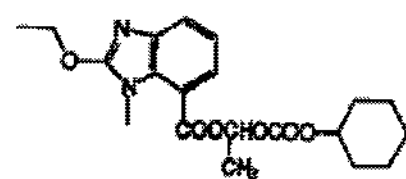
I 3

або



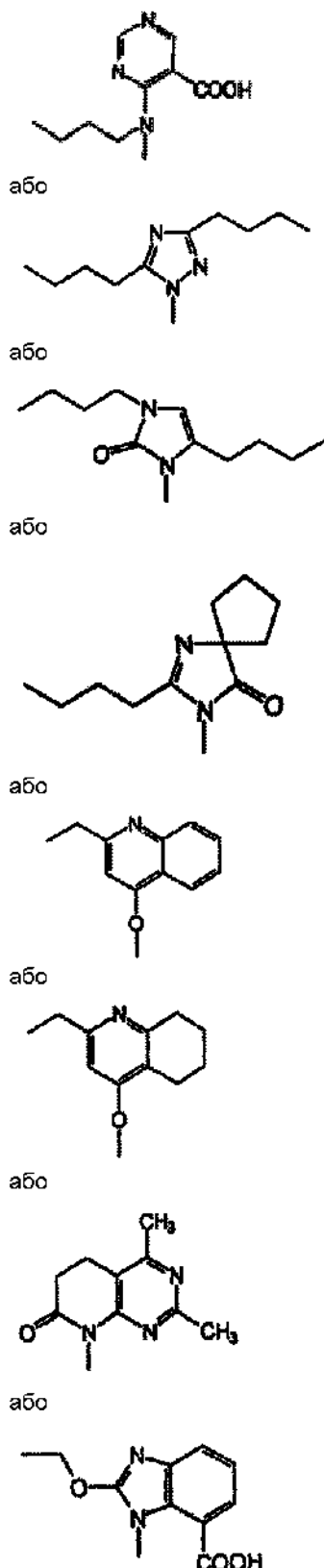
I 4

або



I 5

або



Зазначені вище сполуки можуть бути застосовані у рацемичній формі або у формі суттєво чистого енантіомера, які можуть бути нейтральними або у вигляді солі, причому переважно такої фізіологічно прийнятної солі, як сіль з натрієм, калієм, амонієм, кальцієм або магнієм. У необхідних випадках зазначені вище сполуки можуть

бути застосовані у формі естерів, що гідролізуються.

Сполука формули 1, де А є радикалом (1 1), має загальну назву losartan і відома з Європейського патента 253310.

Сполука формули 1, де А є радикалом (1 5), має загальну назву Candesartan cilexetil та код Т CV-116 і відома з Європейського патента 459136.

Сполука формули 1, де А є радикалом (1 9), відома під загальною назвою Irbesartan.

Сполука формули 1, де А є радикалом (1 13), має загальну назву Candesartan і відома з Європейського патента 459136.

Функціональні розпади шлунково-кишкового тракту дуже поширені і слугують приводом для великої кількості медичних консультацій. Протягом року приблизно 30% західного населення відчувають симптоми диспепсії у діапазоні від слабких розпадів травлення до жорстокої болю. Відповідна симптоматологія може бути обумовлена органічними розладами (наприклад, пепсиновою виразкою), або - більш звичайно - невідомим походженням (тобто засвідченою різними діагностичними процедурами відсутністю органічної патології у нижньому кишечнику). У клінічній практиці останні симптомокомплекси звичайно називають "не-виразкова диспепсія", "не-органічна диспепсія" і т.п. Лікування диспепсії невідомого походження пов'язано з різними фармакологічними принципами (наприклад, нейтралізацією шлункової кислотності, стимуляцією рухів стінки кишечника і т.д.), деякі з яких мають сумнівну ефективність і інколи дають небажані побічні наслідки.

Диспепсію, що обумовлена пепсиновою виразкою, можна лікувати даванням антацидів та інгібіторів секреції шлункової кислоти. Виразкоподібні диспептичні симптоми без патології слизової оболонки також чутливі до подібної терапії. Тому цей підвид симптомів диспепсії (залежний від кислоти) визначають як симптом полегшення у зв'язку з використанням нейтралізуючих агентів або інгібуванням виробництва шлункової кислоти при застосуванні інгібіторів протонних насосів або антагоністів гістамінових рецепторів типу 2. Але зазначений принцип не дає стійкого ефекту, а тому нейтралізуючі ліки треба давати повторно протягом дня. Ці ліки мають недоліки, а саме вони дорогі і завдають значного удару по фізіології кишечника так, що посилення антацидних умов у шлунку підвищує ризик інтестинальних та/або системних інфекцій. Прокінетичні ліки (такі, як cisaprid а о) або антихолінергічні сполуки, що застосовують для лікування симптомів диспепсії згідно з іншим фармакологічним принципом, звичайно дають мінливий ефект з високою частотою побічних наслідків. З цього випливає, що режими лікування симптомів диспепсії приступними ліками спричиняється до серйозних недоліків.

Сполуки, що взаємодіють з ренін-ангіотензин-системою (РАС), дуже добре відомі з рівня техніки і застосовуються для лікування кардіоваскулярних розладів, зокрема артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності. У принципі РАС може бути порушена інгібуванням синтезуючих ензими ангіотензину або блокуючими рецепторами по

сайтах ефекторів. Сьогодні доступні ренін-антагоністи, інгібітори ензимів, що конвертуються ангіотензином (ЕКА), і антагоністи ангіотензин-II-рецептора (АII-рецептора). На додаток до кардіо-васкулярних втручань деякі з цих сполук мають бути заявлені як засоби дії при неспецифічних "шлунково-кишкових розладах".

Точні механізми виникнення залежних від кислоти форм розладів нижнього шлунково-кишкового тракту досі невідомі. Але передумова полягає в тому, що проміжна кислота атакує з поверхні клітини слизової оболонки. Цим важливим процесом нейтралізації кислоти керує численний комплекс різних регуляторних механізмів.

Винахід описує новий спосіб лікування симптомів диспепсії шляхом модуляції здатності слизової оболонки дванадцятипалої кишки до нейтралізації кислоти за умови фармакологічного порушення РАС.

Ренін-ангіотензин-система (РАС)

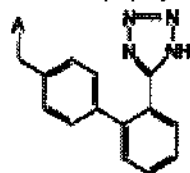
Відомо, що РАС у взаємодії з симпатичною нервовою системою знижує здатність до нейтралізації гастродуоденальної кислоти. Як вище було роз'яснено, для порушення РАС можуть бути застосовані дуже різні методи.

З подивом було виявлено, що фармакологічна блокада специфічних АII-рецепторів типу 1 антагоністами ангіотензин-II-рецептора обертає інгібуючий ефект АII з покращенням здатності до нейтралізації гастродуоденальної кислоти. Відповідно, підвищені концентрації плазми АII за умови блокади ангіотензин-II-рецептора типу 1 посилюють здатність поверхні до нейтралізації кислоти, виключаючи таким чином передумову викликання симптомів проміжною кислотою.

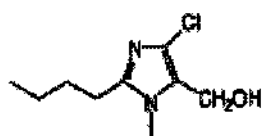
В цій заявці розкрито, що вживання специфічних блокаторів АII-рецептора типу 1 придатне для лікування симптомів диспепсії шляхом удосконалення здатності слизової оболонки дванадцятипалої кишки до нейтралізації кислоти.

Тому запропонований винахід стосується нового способу лікування диспепсії фармакологічною дією на ренін-ангіотензин-систему при застосуванні відомих сполук зазначеної вище загальної формули (1).

Відтак, неочікувано було знайдено, що сполуки загальної формули (1)

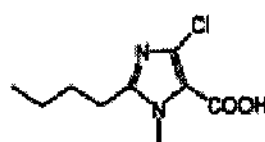


де А є

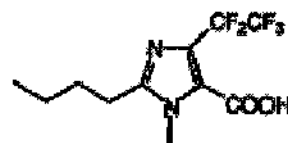


або

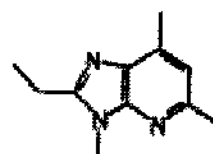
| 1



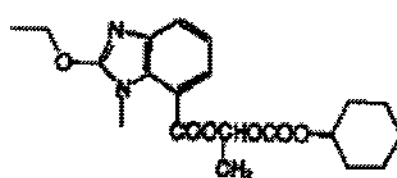
або



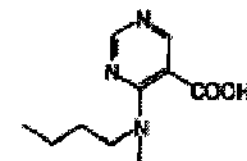
або



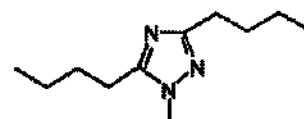
або



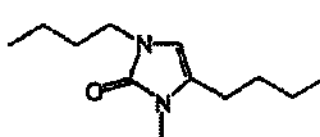
або



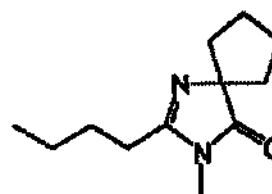
або



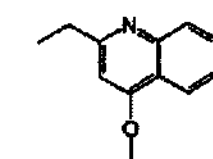
або



або



або



або

| 2

| 3

| 4

| 5

| 6

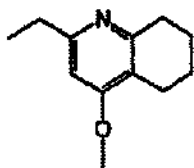
| 7

| 8

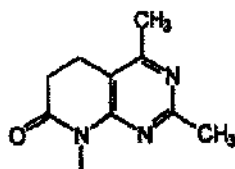
| 9

| 10

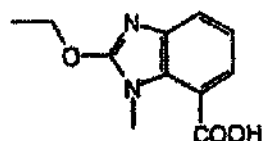
9



або



або



або їх фізіологічно прийнятні солі та/або їх стереохімічні ізомери придатні для профілактики та/або лікування симптомів диспепсії

Хоча ефект здатності нейтралізації гастродуоденальної кислоти був встановлений за умови

55387

I 11

I 12

I 13

10

внутрішньовенного введення, можна вважати, що він є системним ефектом, який не залежить від використаного шляху подавання і що його можна також досягти такими іншими шляхами, як оральний або ректальний

Доза сполуки формули 1 для вживання з метою профілактики та/або лікування симптомів диспепсії буде змінюватись залежно від таких факторів, як тяжкість хвороби і стан хворого. Рівень доз при оральному, ректальному, а також і при внутрішньовенному введенні може бути у інтервалі 1 - 500 мг на добу

Переважаючою формою здійснення винаходу є застосування сполуки формули 1, де А є (11, тобто Losartan) або (15, тобто T CV-116)

З метою вивчення здатності до нейтралізації гастродуоденальної кислоти на анестезованих щурах були проведені такі експерименти. Внутрішньовенним впливанням АII у контрольних тварин була викликана трошки знижена здатність до нейтралізації кислоти, а у щурів, яким був попередньо введений Losartan, блокувальний АII-рецептора, у відповідь на таку ж дозу АII виявили покращення здатності до нейтралізації кислоти (див таблицю)

Таблиця

Здатність слизової оболонки дванадцятипалої кишки до нейтралізації кислоти у анестезованих щурів до і протягом внутрішньовенного впливання АII (виміри у мікро-екв/година \times см)

Losartan	Контрольні тварини	Тварини, що отримали
Вихідний рівень	12 \pm 1,5	13 \pm 1,2
Протягом впливання АII	10 \pm 3	22 \pm 2,3

Дані наведені як середні \pm SEM (стандартне відхилення), n=6+6. Значуща різниця між групами (t-критерій Стюдента, денатуровані зразки) позначені зірочкою. Внутрішньовенне впливання АII погіршує у контрольних тварин здатність нейтралізувати пошкодження кислотою, а у тварин, яким був попередньо введений Losartan як засіб блокування ангіотензин-II-рецептора, така ж доза АII помітно підвищує здатність слизової оболонки дванадцятипалої кишки до нейтралізації кислоти

Фармацевтичні композиції

Можуть бути застосовані звичайні фармацевтичні композиції, переважно у формі розчинів для ін'єкцій, але не виключені й такі інші форми, як розчини для орального вживання, або суспензії, таблетки або капсули. Альтернативний шлях вживання надають під'язикові таблетки або розчини і ректальні розчини, суспензії або ректальні мазі. Фармацевтичні композиції містять 1 - 500, переважно 10 - 250 мг активної речовини