



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76702** (13) **C2**
(51) **МПК**
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ РАМІПРИЛУ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ РОЗВИТКУ ЗАСТІЙНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

(21) 2002032397
(22) 25.08.2000
(24) 15.09.2006
(86) PCT/EP00/08341, 25.08.2000
(31) 9903028-0
(32) 27.08.1999
(33) SE
(46) 05.09.2006, Бюл. №9, 2006р.
(72) Шелкенс Бернвард, DE, Бендер Норберт, DE, Рангоонвала Бадрудін, DE, Дажене Жилль, CA, Герштайн Хертцель, CA, Юнгрен Андерс, SE, Юсуф Салім, CA
(73) САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE
(56) WO A 9920260 29.04.1999
EP A 0474438 11.03.1992
WO A 9727745 07.08.1997
EP A 0331014 06.09.1989
US A 5190970 02.03.1993
(57) 1. Застосування раміприлу або його фармацевтично прийнятного солі для виготовлення лі-

2

карського засобу для запобігання розвитку застійної серцевої недостатності (CHF) у пацієнтів, що раніше не мали CHF, які схильні до високого ризику серцево-судинного нападу в зв'язку з історією попередньої ішемічної хвороби серця, удару або периферичної артеріальної хвороби, що мають нормальний або знижений кров'яний тиск.
2. Застосування за п.1, де пацієнт має діабет.
3. Спосіб запобігання або зниження ризику розвитку застійної серцевої недостатності (CHF) у пацієнтів, які раніше не мали CHF, які схильні до високого ризику серцево-судинного нападу в зв'язку з історією попередньої ішемічної хвороби серця, удару або периферичної артеріальної хвороби, які мають нормальний або знижений кров'яний тиск, який включає введення терапевтично ефективної кількості раміприлу або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту, який цього потребує.
4. Спосіб за п.3, де пацієнт має діабет.

Даний винахід відноситься до застосування інгібітору системи ренін-ангіотензин (RAS) або його фармацевтично прийнятного похідного у виробництві лікарського засобу для профілактики удару, діабету і/або застійної серцевої недостатності (CHF). Даний винахід також відноситься до способу профілактики і/або лікування удару, діабету і/або CHF, що містить введення терапевтично ефективної кількості інгібітору RAS або його фармацевтично прийнятного похідного пацієнту, потребуючому такої профілактики і/або лікування.

Сполуки, які впливають на RAS, добре відомі і використовуються для лікування серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії і серцевої недостатності. Переважно, вплинути на RAS можна шляхом інгібування фермен-

тів, що синтезують ангіотензини або шляхом блокування відповідних рецепторів на ефекторних дільницях. У наш час доступні інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) і антагоністи рецептора типу 1 ангіотензину II (AT II).

Інгібіторами ACE є сполуки, які інгібують перетворення ангіотензину I у активний ангіотензин II, а також руйнування активного судинорозширювального брадикініну. Обидва ці механізми ведуть до розширення кровоносних судин (вазодилатації). Такі сполуки описані, [наприклад, у EP 158927, EP 317878, US 4743450 і US 4857520].

Раміприл [описаний у EP-A-079022] є інгібітором ACE фівалої дії. Його активним метаболітом є раміприлат вільної дикислоти, який утворюється in vivo при введенні раміприлу. Відомо, що у паці-

(13) **C2**

(11) **76702**

(19) **UA**

ентів-гіпертоників введення раміприлу спричиняє зменшення периферичного артеріального опору і, отже, зниження кров'яного тиску без компенсуючого підвищення частоти серцевих скорочень. Це використовується у наш час при лікуванні гіпертензії і CHF. Більш того було показано, що раміприл знижує смертність пацієнтів з клінічними ознаками застійної серцевої недостатності після перенесеного гострого інфаркту міокарда. Передбачається, що раміприл має додаткову перевагу у порівнянні з багатьма іншими інгібіторами ACE, завдяки явному інгібуванню ним ACE у тканинах, результатом чого є захисна дія на органи, наприклад на серце, нирки і кровоносні судини.

Сполуки, які впливають на RAS, включаючи інгібітори ACE і антагоністи AT II, у наш час використовуються для лікування різних серцево-судинних захворювань, особливо, у пацієнтів з високим кров'яним тиском. Застосування вказаних сполук для профілактики серцево-судинних захворювань значно менш поширене, і застосування вказаних сполук для профілактики удару, діабету і/або CHF досі невідомо.

Даний винахід відноситься до застосування інгібітору RAS або його фармацевтично прийнятного похідного у виробництві лікарського засобу для профілактики удару, особливо, у пацієнтів з нормальним або зниженим кров'яним тиском.

Даний винахід також відноситься до застосування інгібітору RAS або його фармацевтично прийнятного похідного у виробництві лікарського засобу для профілактики діабету.

Даний винахід відноситься також до застосування інгібітору RAS або його фармацевтично прийнятного похідного у виробництві лікарського засобу для профілактики розвитку CHF у пацієнтів, що раніше не мали CHF, тобто ніяких ознак або симптомів CHF.

Іншим аспектом винаходу є спосіб профілактики удару, діабету і/або CHF, що включає введення терапевтично ефективної кількості інгібітору RAS або його фармацевтично прийнятного похідного пацієнту, потребує такої профілактики.

Ще одним аспектом винаходу є фармацевтичний препарат для застосування для профілактики удару, діабету і/або CHF, що включає терапевтично ефективну кількість інгібітору RAS або його фармацевтично прийнятного похідного.

Додатковим аспектом винаходу є застосування інгібітору RAS або його фармацевтично прийнятного похідного для профілактики удару, діабету і/або CHF, шляхом введення інгібітору RAS або його фармацевтично прийнятного похідного пацієнту, потребує такої профілактики.

Несподівано було виявлено, що серцево-судинні і метаболічні розлади, такі як удар, діабет і CHF, можуть бути відвернені застосуванням інгібітору RAS, зокрема, інгібітору ACE, який впливає на синтез ангіотензину II. Даний винахід, головним чином, дивовижний тим, що особливо пацієнти із збереженою функцією серця і/або які виявляють нормальний або знижений кров'яний тиск мають помітну користь з профілактичної дії інгібіторів RAS. Винахід відноситься до нового способу профілактики розладів, таких як удар, діабет і/або CHF, шляхом введення інгібітору RAS.

Пацієнти з нормальним або зниженим кров'яним тиском відомі як нормотензивні пацієнти. Приклади методичних рекомендацій щодо визначення величин кров'яного тиску для різних груп пацієнтів, включаючи різні вікові групи, включають керівництво, видане WHO і JNC (США). Що стосується даного винаходу, відповідне визначення нормально-го або зниженого кров'яного тиску може бути знайдене у JNC VI, включеному у опис як посилання.

У контексті даного винаходу "удар" включає удар зі смертельним кінцем, фатальний і не фатальний.

У контексті даного винаходу "діабет" включає і діабет типу I, відомий також як інсулінозалежний цукровий діабет (DMM), і діабет типу II, відомий також як інсулінонезалежний цукровий діабет (NIDMM).

У контексті даного винаходу "інгібітор системи ренін-ангіотензин (RAS) або його фармацевтично прийнятне похідне" включає будь-яку сполуку, яка за своєю природою або при введенні блокує негативні впливи ангіотензину II на судинну сітку шляхом зменшення синтезу ангіотензину II або блокування його дії на рецептор.

У контексті даного винаходу "інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту або його фармацевтично прийнятне похідне" включає будь-яку сполуку, яка за своєю природою або при введенні впливає на синтез ангіотензину II.

Коли інгібітор RAS, що використовується у даному винаході, має декілька асиметричних атомів вуглецю, вони, отже, можуть існувати у декількох стереохімічних формах. Даний винахід охоплює суміш ізомерів, а також окремі стереоізомери. Даний винахід охоплює також геометричні ізомери, обертаючі ізомери, енантіомери, рацемати і діастереомери.

Інгібітори RAS можуть бути використані у нейтральній формі, наприклад, як карбонова кислота, або у формі солі, переважно фармацевтично прийнятної солі, такої як сіль натрію, калію, амонію, кальцію або магнію вказаної сполуки. Вказані вище сполуки можуть бути використані у складноєфірній формі, яка гідролізується.

У контексті даного винаходу інгібітори RAS включають всі їх пролікарські форми, будь те активні або неактивні *in vitro*. Так, хоча такі захищені похідні не можуть не *in vivo* володіти фармакологічною активністю як такі, вони можуть бути введені, наприклад, парентерально або перорально, і після цього метаболізовані *in vivo* до утворення фармакологічно активних інгібіторів RAS. Переважними прикладами є раміприл, який метаболізується у раміприлат, і кандесартан цилексетил, який метаболізується у кандесартан.

Інгібітори RAS включають інгібітори ACE, антагоністи AT II, також відомі як блокатори рецептора ангіотензину (ARBs), антагоністи реніну і інгібітори вазопептидази (VPIs).

Вираз "інгібітори вазопептидази" охоплює так звані інгібітори NEP/ACE (що згадуються також як інгібітори нейтральної ендопептидази селективної або подвійної дії), які володіють активністю інгібування нейтральної ендопептидази (NEP) і активністю інгібування ангіотензин-перетворюючого фер-

менту (ACE).

Вираз "антагоністи реніну" охоплює інгібітори реніну.

У даному винаході інгібітори RAS можуть проявляти довгострокову дію, середню тривалість дії або короткострокову дію.

Інгібітори ACE або їх фармацевтично прийнятні похідні, включаючи активні метаболіти, які можуть бути використані для профілактики апоплексичного удару, діабету і/або CHF, включають, але не обмежуючись перерахованими, наступні сполуки: алацеприл, алатріоприл, алтіоприл кальцій, анковенін, беназеприл, гідрохлорид беназеприлу, беназеприлат, бензоїлкаптоприл, каптоприл, каптоприл-цистеїн, каптоприл-глутатіон, церанаприл, цераноприл, церонаприл, цилазаприл, цилазаприлат, делаприл, делаприлдикислота, еналаприл, еналаприлат, енаприл, епікаптоприл, фороксимітин, фосфеноприл, фосеноприл, фосеноприл натрій, фосиноприл, фосиноприл натрій, фосиноприлат, фосиноприлова кислота, глікоприл, геморфін-4, ідраприл, імідаприл, індолаприл, індолаприлат, лібензаприл, лізиноприл, ліциумін А, ліциумін В, міксанприл, моексиприл, моексиприлат, мовелтиприл, мурацеїн А, мурацеїн В; мурацеїн С, пентоприл, періндоприл, періндоприлат, півалоприл, півоприл, хінаприл, гідрохлорид хінаприлу, хінаприлат, раміприл, раміприлат, спіраприл, гідрохлорид спіраприлу, спіраприлат, спіроприл, гідрохлорид спіроприлу, темокаприл, гідрохлорид темокаприлу, тепротид, трандолаприл, трандолаприлат, утибаприл, забіциприл, забіциприлат, зофеноприл і зофеноприлат.

Переважаючими інгібіторами ACE для застосування у даному винаході є раміприл, раміприлат, лізиноприл, еналаприл і еналаприлат. Більш переважними інгібіторами ACE для застосувань у даному винаході є раміприл і раміприлат. Інформацію про раміприл і раміприлат можна знайти, напр., у [Merck index., 12-е вид., 1996, стор. 1394-1395].

Антагоністи AT II або їх фармацевтично прийнятні похідні, включаючи активні метаболіти, які можуть бути використані для профілактики удару, діабету і/або CHF, включають, але без обмеження перерахованими, ті, які описані у [європейських патентних заявках, номери публікацій:

253310, 323841, 324377, 399731, 400974, 401030, 403158, 403159, 407102, 407342, 409332, 411507, 411766, 41.2594, 412848, 415886, 419048, 420237, 424317, 425211, 425921, 426021, 427463, 429257, 430300, 430709, 432737, 434038, 434249, 435827, 437103, 438869, 442473, 443568, 443983, 445811, 446062, 449699, 450566, 453210, 454511, 454831, 456442, 456442, 456510, 459136, 461039, 461040, 465323, 465368, 467207, 467715, 468372, 468470, 470543, 475206, 475898, 479479, 480204, 480659, 481448, 481614, 483683, 485929, 487252, 487745, 488532, 490587, 490820, 492105, 497121, 497150, 497516, 498721, 498722, 498723, 499414, 499415, 499416, 500297, 500409, 501269, 501892, 502314, 502575, 502725, 503162, 503785, 503838, 504888, 505098, 505111, 505893, 505954, 507594, 508393, 508445, 508723, 510812, 510813, 511767, 511791, 512675, 512676, 512870, 513533, 5.13979, 514192, 514193, 514197, 514498, 514216, 514217,

515265, 515357, 515535, 515546, 515548, 516392, 517357, 517812, 518033, 518931, 520423, 520723, 520724, 521768, 522038, 523141, 526001, 527534, і 528762].

Інші антагоністи АII включають ті, які описані у [міжнародних патентних заявках, номери публікацій:

WO91/00277, WO91/00281, WO91/11909, WO91/11999, WO91/12001, WO91/12002, WO91/13063, 91/15209, WO91/15479, WO91/16313, WO91/17148, WO91/18888, WO91/19697, WO91/19715, WO92/00067, WO92/00068, WO92/00977, WO92/02510, WO92/04335, WO92/04343, WO92/05161, WO92/06081, WO92/07834, WO92/07852, WO92/09278, WO92/09600, WO92/10189, WO92/11255, WO92/14714, WO92/16523, WO92/16552, WO92/17469, WO92/18092, WO92/19211, WO92/20651, WO92/20660, WO92/20687, WO92/21666, WO92/22533, WO93/00341, WO93/01177, WO93/03018, WO93/03033, і WO93/03040].

Зміст вказаних європейських і міжнародних патентних заявок включені у опис як посилання.

Переважні антагоністи AT II або їх фармацевтично прийнятні похідні для застосування у даному винаході включають, але без обмеження перерахованими, сполуки з наступними родовими назвами: кандесартан, кандесартан цилексетил, лозартан, валсартан, ірбесартан, тасосартан, телмісартан і епросартан.

Особливо переважними антагоністами AT II або їх фармацевтично прийнятними похідними для застосування у даному винаході є кандесартан і кандесартан цилексетил. Кандесартан і кандесартан цилексетил [описані у європейському патенті №459136 ВІ, патенті США 5196444 і патенті США 5703110], Takeda Chemical Industries. Кандесартан цилексетил у наш час виробляється і продається на світовому ринку AstraZeneca і Takeda, напр., під товарними знаками Atacand®, Amias® і Blopresse®.

NEP/ACE-інгібітори або їх фармацевтично прийнятні похідні, включаючи активні метаболіти, які можуть бути використані для профілактики удару, діабету і/або CHF, включають, але без обмеження перерахованими, ті сполуки, які розкриті [у патентах США №5508272, 5362727, 5366973, 5225401, 4722810, 5223516, 5552397, 4749688, 5504080, 5612359, 5525723, 5430145 і 5679671 і у європейських патентних заявках 0481522, 0534263, 0534396, 0534492 і 0671172].

Переважаючими NEP/ACE-інгібіторами для застосування у даному винаході, являються ті, які вказані як переважні у вказаних патентах США і європейських патентних заявках, і включені як посилання. Особливо переважним є NEP/ACE-інгібітор омапатрилат [розкритий у патенті США №5508272] або MDL100240 [розкритий у патенті США №5430145].

Інгібітори реніну або їх фармацевтично прийнятні похідні, включаючи активні метаболіти, які можуть бути використані для профілактики удару, діабету і/або CHF, включають, але без обмеження перерахованими, наступні сполуки: енакреїн, RO 42-5892, А 65317, CP 80794, ES 1005, ES 8891, SQ 34017, CGP 29287, CGP 38560, SR 43845, U-

71038, A 62198 і A 64662.

Фармацевтичні препарати

У одному аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичних препаратів, що містять як активний інгредієнт інгібітор RAS або його фармацевтично прийнятний похідний або його проліки, включаючи метаболіти, для застосування для профілактики удару, діабету і/або застійної серцевої недостатності (CHF).

Для клінічного застосування інгібітор RAS вводять до складу фармацевтичного препарату для перорального, внутрішньовенного, підшкірного, трахеального, бронхіального, інтраназального, легеневого, кризьшкірного, защічного, ректального, парентерального або якого-небудь іншого способу введення. Фармацевтичний препарат може містити інгібітор у суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем і/або носієм.

При приготуванні фармацевтичних препаратів даного винаходу активний інгредієнт може бути змішаний з твердими порошкоподібними інгредієнтами, такими як лактоза, сахароза, сорбії, маніт, крохмаль, амілопектин, похідна целюлоза, желатин або інший відповідний інгредієнт, а також з дезінтегруючими агентами і змащувальними агентами, такими як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарилфумарат натрію і віск на основі поліетиленгліколю. Суміш потім може бути перероблена у гранули або спресована у таблетки.

Активний інгредієнт може бути окремо заздалегідь змішаний з іншими неактивними інгредієнтами перед змішуванням для приготування препарату.

М'які желатинові капсули можуть бути одержані з капсулами, що містять суміш активного інгредієнта за винаходом, олію, жир або інший відповідний носій для м'яких желатинових капсул. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули активних інгредієнтів. Тверді желатинові капсули можуть також містити активні інгредієнти у поєднанні з твердими порошкоподібними інгредієнтами, такими як лактоза, сахароза, сорбіт, маніт, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, амілопектин, похідні целюлози або желатин.

Стандартні дози для ректального введення можуть бути приготовані (i) у формі супозиторіїв, які містять активну речовину, змішану з нейтральною жирною основою; (ii) у формі желатинової ректальної капсули, яка містить активну речовину у суміші з олією, парафіновим маслом або іншим відповідним носієм для желатинових ректальних капсул; (iii) у формі готової до застосування мікроклізми або (iv) у формі сухого препарату для мікроклізми, який повинен бути відновлений у відповідному розчиннику безпосередньо перед введенням.

Рідкі препарати можуть бути приготовані у формі сиропів або суспензій, напр. розчинів або суспензій, що містять активні інгредієнти і інше, що складається, наприклад, з цукру або цукрових спиртів і суміші етанолу, води, гліцерину, пропіленгліколю і поліетиленгліколю. Якщо бажано, такі рідкі препарати можуть містити барвники, коригенти, консерванти, сахарин і карбоксиметилцелюлозу або інші згущувачі. Рідкі препарати можуть бути також приготовані у формі сухого порошку для

відновлення відповідним розчинником перед застосуванням.

Розчини для парентерального введення можуть бути приготовані як розчин препарату за винаходом у фармацевтично прийнятному розчиннику. Ці розчини можуть також містити стабілізуючі інгредієнти, консерванти і/або буферні інгредієнти. Розчини для парентерального введення можуть бути приготовані також як сухий препарат для відновлення відповідним розчинником перед застосуванням.

Загальна кількість активного інгредієнта знаходиться у межах від близько 0,1% (мас/мас.) до близько 95% (мас/мас.) препарату, прийнятно від 0,5% до 50% (мас/мас.) і переважно від 1% до 25% (мас/мас.).

Фармацевтичні препарати можуть містити між близько 0,1мг і близько 1000мг активного інгредієнта, переважно між 1мг і 100мг активного інгредієнта.

Доза активного інгредієнта для введення буде залежати від показання, віку, маси і статі пацієнта і може бути визначена лікуючим лікарем. Доза буде знаходитися у межах від близько 0,01мг/кг до близько 20мг/кг, переважно між 0,1мг/кг і 10мг/кг.

Типова добова доза активних інгредієнтів змінюється у широкому діапазоні і буде залежати від різних чинників, таких як показання, шлях введення, вік, маса і стать пацієнта, і може бути визначена лікуючим лікарем. Як правило, дози, і особливо дози для перорального і парентерального введення, будуть знаходитися в межах від близько 0,1 до близько 100мг активного інгредієнта на добу, переважно між 1 і 50мг активного інгредієнта на добу.

Наступний приклад призначений для пояснення, але ніяк не для обмеження обсягу винаходу.

Приклад

Широкомасштабне клінічне випробування було сплановане для дослідження ефекту інгібітору ACE раміприлу проти плацебо у зниженні серцево-судинних випадків.

Дослідження проводилося у 267 центрах у 19 країнах протягом шестирічного періоду і охопило 9541 учасники з тих, які були схильні до високого ризику серцево-судинних випадків у зв'язку з історією попередньої ішемічної хвороби серця, удару, периферичної артеріальної хвороби, або з індивідуумів з діабетом.

Систолічний кров'яний тиск при включенні пацієнтів у випробування був у середньому 138мм Hg і, отже, пацієнти були нормотензивними на початку дослідження. Через один місяць терапії або раміприлом, або плацебо, систолічний кров'яний тиск знизився на 5,48мм Hg і на 1,59мм Hg, відповідно.

Головним моментом закінчення дослідження були інфаркт міокарда (MI), удар і від серцево-судинних захворювань (CV) смерть (смертність).

Дослідження було припинене передчасно завдяки явному зниженню загальної смертності від серцево-судинних захворювань, серцевих приступів і ударів у пацієнтів, що приймали раміприл. У доповнення до вказаних переваг спостерігали також зменшення зниження необхідності процедур ревазуляризації (таких як хірургічна операція ко-

ронарного шунтування, ангіопластика із застосуванням балону і т.п.) і діабетичних ускладнень у кожного четвертого або п'ятого пацієнтів. У групі раміприлу було явне 32%-ве зменшення числа пацієнтів, у яких розвинувся удар, і це дивовижно, оскільки пацієнти були нормотензивними, коли починали дослідження.

Число пацієнтів, у яких розвинулася СНФ, було зменшене на 21% у групі раміприлу, що є несподіваним, оскільки пацієнти не мали ознак або симптомів СНФ на початку дослідження.

Також дивовижним є помітне 36%-ве зменшення числа пацієнтів у групі раміприлу, у яких розвинувся діабет.