



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88270** (13) **C2**

(51) **МПК (2009)**

A61K 31/00

A61K 31/4184 (2009.01)

A61K 38/55

A61P 9/04 (2009.01)

A61P 9/10 (2009.01)

A61P 3/10 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ І ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ УДАРУ, ДІАБЕТУ

1

2

(21) a200601774

(22) 20.02.2006

(24) 12.10.2009

(31) 9903028-0

(32) 27.08.1999

(33) SE

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) ШЕЛКЕНС, БЕРНВАРД, DE, БЕНДЕР, НОР-
БЕРТ, DE, РАНГООНВАЛА, БАДРУДІН, DE, ДА-
ЖЕНЕ, ЖИЛЛЬ, СА, ГЕРШТАЙН, ХЕРТЦЕЛЬ, СА,
ЮНГГРЕН АНДЕРС, SE, ЮСУФ, САЛІМ, СА

(73) САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE

(56) WO 99 20260 A 29.04.1999

EP 0 474 438 A 11.03.1992

DATABASE WPI Week 199944 Derwent Publications
Ltd., London, GB; AN 1999-520858 XP002166044
MASUDA YOSHINOBU, HONDA YAYOI, MINATO
HISAO: "Inhibitor of cerebral vasospasm" & JP 11
222439 A (DAINIPPON PHARM CO LTD), 17 August
1999 (1999-08-17)

WO 97 27745 A 07.08.1997

OGIKU N ET AL: "Prophylactic effect of imidapril on
stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive
rats." STROKE, (1993 FEB) 24 (2) 245-52.,
XP000997781

STIER C T JR ET AL: "ENALAPRIL PREVENTS
STROKE AND KIDNEY DYSFUNCTION IN SALT-
LOADED STROKE-PRONE SPONTANEOUSLY
HYPERTENSIVE RATS" HYPERTENSION
(DALLAS), vol. 13, no. 2, 1989, pages 115-121,
XP000997775 ISSN: 0194-911X

ROBERT MKW LEE, HONG WANG, JOHN S
SMEDA: "Effects of perindopril on hypertension and
stroke prevention in experimental animals" CAN. J.
CARDIOL., vol. 10, no. Suppl D, November 1994
(1994-11), pages 33D-36D, XP000998206

J.E.F. REYNOLDS: "Martindale The Extra
Pharmacopoeia" 1996, ROYAL PHARMACEUTICAL
SOCIETY, LONDON XP002166043 page 863,
column 2 -page 864, column 2 page 899, column 3 -
page 900, column 1 page 940, column 3 -page 941,
column 1

EBERHARDT ROBERT T ET AL: "Angiotensin II
receptor blockade: An innovative approach to
cardiovascular pharmacotherapy." JOURNAL OF
CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 33, no. 11, 1993,
pages 1023-1038, XP001019614 ISSN: 0091-2700

STIER CHARLES T JR ET AL: "Stroke prevention by
losartan in stroke-prone spontaneously hypertensive
rats." JOURNAL OF HYPERTENSION, vol. 11, no.
SUPPL. 3, 1993, pages S37-S42, XP001019687
Meeting on Losartan: An Orally Active Angiotensin II
Antagonist, St. Paul de Vence, France; June 26-27,
1992 ISSN: 0263-6352

EP 0 331 014 A 06.09.1989

EP 0 426 066 A 08.05.1991

US 5 190 970 A 02.03.1993

DE 43 08 504 A 22.09.1994

US 5 266 583 A 30.11.1993

US 5 308 846 A 03.05.1994

BLUMENTHAL MEL: "Treatment of congestive heart
failure: Experience with fosinopril." AMERICAN
JOURNAL OF HYPERTENSION, vol. 10, no. 10
PART 2, 1997, pages 289S-298S, XP001019673
ISSN: 0895-7061

EP 0 795 327 A 17.09.1997

EP 0 241 201 A 14.10.1987

WO 96 24373 A 15.08.1996

WO 93 20839 A 28.10.1993

GB 2 308 064 A 18.06.1997

WO 97 49392 A 31.12.1997

EP 0 540 209 A 05.05.1993

EP 0 747 050 A 11.12.1996

US 5 506 361 A 09.04.1996

NAKAMURA FUMIAKI ET AL: "Chronic administration
of angiotensin II receptor antagonist, TC-116, in
cardiomyopathic hamsters." AMERICAN JOURNAL
OF PHYSIOLOGY, vol. 267, no. 6 PART 2, 1994,
pages H2297-H2304, XP001019610 ISSN: 0002-
9513

K. PARFITT: "Martindale - The complete drug
reference - Thirty-second Edition" 1999,
PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON UK
XP002176301 page 836, column 1 page 865, column

(13) **C2**

(11) **88270**

(19) **UA**

3 page 891, column 3 -page 892, column 1 page 899, column 1 page 951, column 3 page 960, column 2 - column 3

WO 98 30216 A 16.07.1998

DE 199 13 528 A 29.06.2000

WO 99 44590 A 10.09.1999

WO 00 02543 A 20.01.2000

WO 00 71751 A 30.11.2000

WO 01 15674 A 08.03.2001

(57) 1. Застосування інгібітора системи ренін-ангіотензин (RAS) або його фармацевтично прийнятного похідного у виробництві лікарського засобу для профілактики удару.

2. Застосування за пунктом 1, яке **відрізняється** тим, що пацієнт має нормальний або знижений кров'яний тиск.

3. Застосування інгібітора RAS або його фармацевтично прийнятного похідного для виготовлення лікарського засобу для профілактики діабету.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де інгібітором RAS є інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ACE) або антагоніст рецептора типу 1 ангіотензину II (AT II) або фармацевтично прийнятне похідне будь-якого з них.

5. Застосування за п. 4, де інгібітор ACE або його фармацевтично прийнятне похідне вибрано з групи, яка складається з алацеприлу, алатріоприлу, алтіоприлу кальцію, анковеніну, беназеприлу, гідрохлориду беназеприлу, беназеприлату, бензоїлкаптоприлу, каптоприлу, каптоприлу цистеїну, каптоприлу глутатіону, церанаприлу, цераноприлу, церонаприлу, цилазаприлу, цилазаприлату, делаприлу, делаприлдикислоти, еналаприлу, еналаприлату, енаприлу, епікаптоприлу, фороксимітину, фосфеноприлу, фосеноприлу натрію, фосиноприлу, фосиноприлу натрію, фосиноприлату, фосиноприлової кислоти, глікоприлу, геморфіну-4, ідраприлу, імідаприлу, індолаприлу, індолаприлату, лібензаприлу, лізиноприлу, ліциуміну А, ліциуміну В, міксанприлу, моексиприлу, моексиприлату, мовелтиприлу, мурацеїну А, мурацеїну В, мурацеїну С, пентоприлу, періндоприлу, періндоприлату, півалоприлу, півоприлу, хінаприлу, гідрохлориду хінаприлу, хінаприлату, раміприлу, раміприлату, спіраприлу, гідрохлориду спіраприлу, спіраприлату, спіроприлу, гідрохлориду спіроприлу, темокаприлу, гідрохлориду темокаприлу, тепротиду, трандолаприлу, трандолаприлату, утибаприлу, забіциприлу, забіциприлату, зофеноприлу і зофеноприлату.

6. Застосування за п. 5, де інгібітор ACE вибраний з групи, яка складається з раміприлу, раміприлату, лізиноприлу, еналаприлу і еналаприлату.

7. Застосування за п. 4, де антагоніст AT II або його фармацевтично прийнятне похідне вибрано з групи, яка складається з кандесартану, кандесартану циклосетилу, лозартану, валсартану, ірбесартану, тасосартану, телмісартану і епросартану.

8. Застосування за п. 7, де антагоніст AT II або його фармацевтично прийнятне похідне вибрано з групи, яка складається з кандесартану і кандесартану циклосетилу.

9. Спосіб запобігання удару, що включає введення ефективної кількості інгібітора RAS або його фар-

мацевтично прийнятного похідного пацієнту при необхідності такої профілактики.

10. Спосіб запобігання удару за пунктом 9, який **відрізняється** тим, що пацієнт має нормальний або знижений кров'яний тиск.

11. Спосіб запобігання діабету, що включає введення терапевтично ефективної кількості інгібітора RAS або його фармацевтично прийнятного похідного пацієнту за необхідності такої профілактики.

12. Спосіб запобігання за будь-яким з пп. 9-11, в якому інгібітором RAS є інгібітор ACE або антагоніст AT II або фармацевтично прийнятне похідне будь-якого з них.

13. Спосіб запобігання за п. 12, в якому інгібітор ACE або його фармацевтично прийнятне похідне вибрано з групи, яка складається з: алацеприлу, алатріоприлу, алтіоприлу кальцію, анковеніну, беназеприлу, гідрохлориду беназеприлу, беназеприлату, бензоїлкаптоприлу, каптоприлу, каптоприлу цистеїну, каптоприлу глутатіону, церанаприлу, цераноприлу, церонаприлу, цилазаприлу, цилазаприлату, делаприлу, делаприлдикислоти, еналаприлу, еналаприлату, енаприлу, епікаптоприлу, фороксимітину, фосфеноприлу, фосеноприлу, фосеноприлу натрію, фосиноприлу, фосиноприлату, фосиноприлової кислоти, глікоприлу, геморфіну-4, ідраприлу, імідаприлу, індолаприлу, індолаприлату, лібензаприлу, лізиноприлу, ліциуміну А, ліциуміну В, міксанприлу, моексиприлу, моексиприлату, мовелтиприлу, мурацеїну А, мурацеїну В, мурацеїну С, пентоприлу, періндоприлу, періндоприлату, півалоприлу, півоприлу, хінаприлу, гідрохлориду хінаприлу, хінаприлату, раміприлу, раміприлату, спіраприлу, гідрохлориду спіраприлу, спіраприлату, спіроприлу, гідрохлориду спіроприлу, темокаприлу, гідрохлориду темокаприлу, тепротиду, трандолаприлу, трандолаприлату, утибаприлу, забіциприлу, забіциприлату, зофеноприлу і зофеноприлату.

14. Спосіб запобігання за п. 13, в якому інгібітор ACE вибраний з групи, яка складається з раміприлу, раміприлату, лізиноприлу, еналаприлу і еналаприлату.

15. Спосіб запобігання за п. 12, в якому антагоніст AT II або його фармацевтично прийнятне похідне вибрано з групи, яка складається з кандесартану, кандесартану циклосетилу, лозартану, валсартану, ірбесартану, тасосартану, телмісартану і епросартану.

16. Спосіб запобігання за п. 15, в якому антагоніст AT II або його фармацевтично прийнятне похідне вибрано з групи, яка складається з кандесартану і кандесартану циклосетилу.

17. Фармацевтичний препарат для застосування в запобіганні удару, діабету, що містить терапевтично ефективну кількість інгібітора RAS або його фармацевтично прийнятного похідного.

18. Фармацевтичний препарат за п. 17, в якому інгібітором RAS є інгібітор ACE або антагоніст AT II або фармацевтично прийнятне похідне будь-якого з них.

19. Фармацевтичний препарат за п. 18, в якому інгібітор ACE вибраний з групи, яка складається з раміприлу, раміприлату, лізиноприлу, еналаприлу і еналаприлату.

20. Фармацевтичний препарат за п. 18, в якому антагоніст АТ II або його фармацевтично прийнятного похідне вибрано з групи, яка складається з кандесартану, кандесартану цилексетилу, лозартану, валсартану, ірбесартану, тасосартану, телмісартану і епросартану.

21. Фармацевтичний препарат за будь-яким з пп. 17-20 в суміші з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем і/або носієм.

22. Фармацевтичний препарат за будь-яким з пп. 17-21 у формі стандартної лікарської форми.

Даний винахід стосується застосування інгібітору системи ренін-ангіотензин (RAS) або його фармацевтично прийнятного похідного у виробництві лікарського засобу для профілактики удару, діабету. Даний винахід також стосується способу профілактики і/або лікування удару, діабету, 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 ферментів, що синтезують ангіотензини або шляхом блокування відповідних рецепторів на ефektorних ділянках. У наш час доступні інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE) і антагоністи рецептора типу 1 ангіотензину II (АТ II).

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

Раміприл (описаний у EP-A-079022) є інгібітором ACE тривалої дії. Його активним метаболітом є раміприлат вільної дикислоти, який утворюється *in vivo* при введенні раміприлу. Відомо, що у пацієнтів-гіпертоніків 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 кров'яні судини.

Сполуки, які впливають на RAS, включаючи інгібітори ACE і антагоністи АТ 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 стосується 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 стосується застосування інгібітору RAS або його фармацевтично прийнятного похідного у виробництві лікарського засобу для профілактики діабету.

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

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

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

Несподівано було виявлено, що серцево-судинні і метаболічні розлади, такі як удар, діабет, 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 стосується 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 по визначенню величин кров'яного тиску для різних груп пацієнтів, включаючи різні вікові групи, включають керівництво, видане WHO і JNC (США). Що стосується даного винаходу, прийняття визначення нормального або зниженого кров'яного тиску може бути знайдене в JNC VI, включеному в 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 (NIDDM).

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-перетворювального 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, обертові 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 то активні або неактивні *in vitro*. Так, хоча такі захищені похідні не можуть не 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-перетворювального ферменту (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, лізіноприл, ліциумін А, ліциумін В, міксанприл, моексіприл, моексіприлат, мовелтіприл, мурацеїн А, мурацеїн В, мурацеїн С, пентоприл, периндоприл, периндоприлат, півалоприл, півоприл, хінаприл, гідрохлорид хінаприлу, хінаприлат, раміприл, раміприлат, спіраприл, гідрохлорид спіраприлу, спіраприлат, спіроприл, гідрохлорид спіроприлу, темокаприл, гідрохлорид темокаприлу, тепротид, трандолаприл, трандолаприлат, утибаприл, забіциприл, забіциприлат, зозфеноприл і зозфеноприлат.

Переважними інгібіторами ACE для застосування у даному винаході є раміприл, раміприлат, лізіноприл, 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 в європейських патентних заявках, номери публікацій 253310, 323841, 324377, 399731, 400974, 401030, 403158, 403159, 407102, 407342, 409332, 411507, 411766, 412594, 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, 513979, 514192, 514193, 514197, 514198, 514216, 514217, 515265, 515357, 515535, 515546, 515548, 516392, 517357, 517812, 518033, 518931, 520423, 520723, 520724, 521768, 522038, 523141, 526001, 527534 і 528762.

Інші антагоністи All включають ті, які описані в 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 заявочок включені в опис як посилання.

Переважні антагоністи АТ II або їх фармацевтично прийнятні похідні для застосування в 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 АТ II або їх фармацевтично прийнятними похідними для застосування в даному винаході є кандесартан і кандесартан цилексетил. Кандесартан і кандесартан цилексетил описані в європейському патенті №459136 В1, патенту США 5196444 і патенту США 5703110, Takeda Chemical Industries. Кандесартан цилексетил в цей час виробляється і продається на світовому ринку AstraZeneca і Takeda, наприклад, під товарними знаками Atacand®, Amias® і Blopess®.

NEP/ACE-інгібітори або їх фармацевтично прийнятні похідні, включаючи активні метаболіти, які можуть бути використані для профілактики удару, діабету і/або СНФ, 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.

Переважними NEP/ACE-інгібіторами для застосування в даному винаході, є 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 в патенті США №5508272) або MDL100240 (розкритий в патенті США №5430145).

Інгібітори реніну або їх фармацевтично прийнятні похідні, включаючи активні метаболіти, які можуть бути використані для профілактики удару, діабету і/або СНФ, включають, але без обмеження перерахованими, наступні сполуки: еналкреїн, RO 42-5892, A 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 стосується фармацевтичних препаратів, що містять як активний інгредієнт інгібітор RAS або його фармацевтично прийнятне похідне або його проліки, включаючи метаболіти, для застосування для профілактики удару, діабету і/або застійної серцевої недостатності (СНФ).

Для клінічного застосування інгібітор RAS вводять до складу фармацевтичного препарату для перорального, внутрішньовенного, підшкірного, трахеального, бронхіального, інтраназального, легеневого, черезшкірного, защічного, ректального, парентерального або якого-небудь іншого спо-

соду 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, сорбіт, маніт, крохмаль, амілопектин, похідні целюлози, желатин або інший прийнятний інгредієнт, а також з дезінтегруючими агентами і змащувальними агентами, такими як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарилфумарат натрію і воски на основі поліетиленгліколю. Суміш потім може бути перероблена в гранули або спресована в таблетки.

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

М'які желатинові капсули можуть бути отримані з капсулами, що містять суміш активного інгредієнту за винаходом, рослинну олію, жир або інший прийнятний носій для м'яких желатинових капсул. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули активних інгредієнтів. Тверді желатинові капсули можуть також містити активні інгредієнти в сполученні 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) в формі супозиторіїв, які містять активну речовину, змішану з нейтральною жировою основою; (ii) в формі желатинової ректальної капсули, яка містить активну речовину в суміші з рослинною олією, парафіновим маслом або іншим прийнятним носієм для желатинових ректальних капсул; (iii) в формі готовий до застосування мікроклізми або (iv) в формі сухого препарату для мікроклізми, який повинен бути відновлений у прийнятному розчиннику безпосередньо перед введенням.

Рідкі препарати можуть бути приготовані в формі сиропів або суспензій, наприклад, 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 загусники. Рідкі препарати можуть бути також приготовані в формі сухого порошку для відновлення прийнятним розчинником перед застосуванням.

Розчини для парентерального введення можуть бути приготовані як розчин препарату за винаходом в 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 прийнятним розчинником перед застосуванням.

Загальна кількість активного інгредієнта знаходиться в 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 інгредієнту, переважно між 1мг і 100мг активного інгредієнту.

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

Типова добова доза активних інгредієнтів змінюється в широкому діапазоні і буде залежати від різних чинників, таких як показники, 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 інгредієнту на добу, переважно між 1 і 50мг активного інгредієнту на добу.

Наступний приклад призначений для пояснення, але ніяк не для обмеження об'єму винаходу.

Приклад

Широкомасштабне клінічне дослідження було сплановане для дослідження ефекту інгібітору АСТ раміприлу проти плацебо в зниженні серцево-судинних випадків.

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 коронарного 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.

Скорочення

ACE = ангіотензин-перетворювальний фермент

AT II = рецептор типу 1 ангіотензину II

CHF = застійна серцева недостатність

IDMM = інсулінзалежний цукровий діабет

JNC = Об'єднаний Національний Комітет

MI = інфаркт міокарда

NIDDM = інсуліннезалежний цукровий діабет

WHO = Всесвітня Організація Охорони здоров'я