



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58518 (13) C2

(51) 7 A61K31/435,31/44, A61P7/02

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

(54) ПРОТИТРОМБОЦИТНА ТА АНТИАТЕРОГЕННА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ТІЕНПІРИДИНОВУ ПОХІДНУ ТА ІНГІБІТОР НMG-КОА РЕДУКТАЗИ

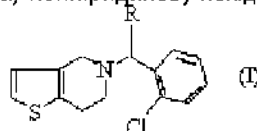
1

2

(21) 99021085  
(22) 21 07 1997  
(24) 15 08 2003  
(86) PCT/FR97/01353, 21 07 1997  
(31) 96/09474  
(32) 26 07 1996  
(33) FR  
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р  
(72) Даст Жорж, FR, Ербер Жан-Марк, FR  
(73) САНОВІ - СИНТЕЛЯЕО, FR  
(56) EP, A1, 0373507, 20 06 1990  
WO, A, 9511898, 04 05 1995  
WO, A, 9513063, 18 05 1995

Kosugi T et al "Changes of platelet function on simultaneous administration of ticlopidine and OKY-048", International Journal of Tissue Reactions, 1991, vol 13, no 3, p 124-129

(57) 1 Фармацевтична композиція, яка містить  
(а) тіенпіридинову похідну формули



у якій R означає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкоксикарбоніл, або одну з його фармацевтично прийнятних солей, і

(б) інгібітор НMG-КоА редуктази

2 Композиція згідно з п 1, яка відрізняється тим, що вміст компонента (а) становить від 10 до 250 мг активного начала, а вміст компонента (б) становить від 2 до 50мг активного начала

3 Композиція згідно з п 1, яка відрізняється тим, що тіенпіридинова похідна є тиклопідинхлоргідратом

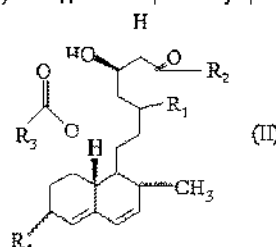
4 Композиція згідно з п 3, яка відрізняється тим, що кількість тиклопідинхлоргідрату в одиничній дозі становить від 100 до 250мг

5 Композиція згідно з п 1, яка відрізняється тим, що тіенпіридинова похідна є клопідогрелгідросульфатом

6 Композиція згідно з п 5, яка відрізняється тим, що кількість гідросульфату в одиничній дозі становить від 10 до 75мг у розрахунку на вільну основу

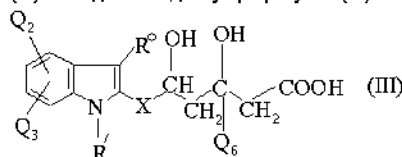
7 Композиція згідно з п 1, яка відрізняється тим, що інгібітор НMG-КоА редуктази є сполукою, яка вибирається серед

(i) похідних нафталіну формули (II)

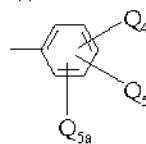


у якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> означають гідроксильну групу або ж разом утворюють атом кисню, R<sub>3</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкеніл, феніл або феніл(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, R<sub>4</sub> являє собою водень або метильну, або гідроксильну групу,

(ii) фармацевтично прийнятних солей сполук формули (II), у якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> являють собою гідрокси, (iii) похідних індоли формули (III)



у якій  
один із R<sup>0</sup> і R' являє собою структурну групу



у якій Q<sub>4</sub> є атомом водню, хлору або фтору, або групою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси (за винятком трет бутокси), трифторметил, фенокси або бензилокси, Q<sub>5</sub> являє собою атом водню, хлору, фтору або групу фенокси або бензилокси, Q<sub>5a</sub> являє собою атом водню, хлору, фтору або групу метил, етил, метокси або етокс, а інший з R<sup>0</sup> і R' є первинною або вторинною групою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, бензил, 2-фенілетил або 3-фенілпропіл, Q<sub>2</sub> є атомом водню, фтору, хлору або групою (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси (за винятком трет бутокси), трифторметил, фенокси або бензилокси,

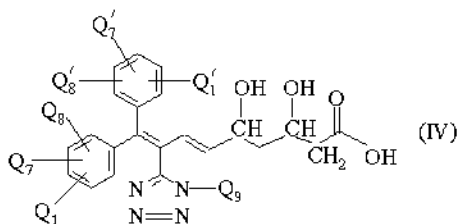
(13) C2

(11) 58518

(19) UA

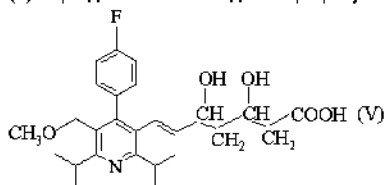
$Q_3$  є атомом водню, хлору, фтору або групою ( $C_1$ - $C_3$ )алкіл, ( $C_1$ - $C_3$ )алкокси, фенокси або бензилокси,  $X$  є метиленом, етиленом або 1,3-пропіленом,  $Q_8$  є атомом водню або групою ( $C_1$ - $C_3$ )алкіл, за умови що

- (1)  $Q_5$  і  $Q_{5a}$  - водень, якщо  $R_4$  - водень,
- (2)  $Q_{5a}$  - водень, якщо  $Q_5$  - водень,
- (3)  $Q_4$  і  $Q_3$  не є одночасно групою трифторметил, фенокси або бензилокси,
- (4)  $Q_3$  - водень, якщо  $Q_2$  - водень,
- (5)  $Q_2$  і  $Q_3$  не є одночасно групою трифторметил, фенокси або бензилокси,
- (iv) фармацевтично прийнятних складних ефірів сполук формули (III),
- (v) фармацевтично прийнятних солей формули (III),
- (vi)  $\delta$ -лактонів сполук формули (III),
- (vii) похідних тетразолу формули (IV)



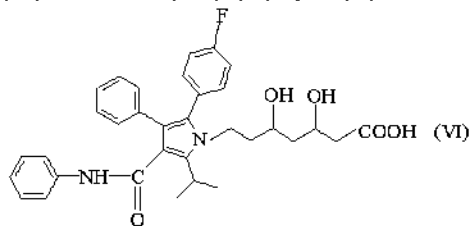
у якій

- $Q_1$  і  $Q_1'$  являють собою водень, галоген або групу ( $C_1$ - $C_4$ )алкіл, ( $C_1$ - $C_4$ )алкокси або трифторметил,  $Q_7$ ,  $Q_7'$ ,  $Q_8$  і  $Q_8'$  являють собою водень, галоген або групу ( $C_1$ - $C_4$ )алкіл, ( $C_1$ - $C_4$ )алкокси,  $Q_9$  є воднем або групою ( $C_1$ - $C_4$ )алкіл, ( $C_1$ - $C_4$ )алкоксиалкіл, або (2-метоксіетокси)метил, (viii) фармацевтично прийнятних солей сполук формули (IV),
- (ix)  $\delta$ -лактонів сполук формули (IV),
  - (x) пиридинових похідних формули (V)



- (xi) фармацевтично прийнятних солей сполук формули (V),

- (xii)  $\delta$ -лактонів сполук формули (V),  
(xiii) похідних піролу формули (VI)



- (xiv) фармацевтично прийнятних солей сполук формули (VI),

- (xv)  $\delta$ -лактонів сполук формули (VI),

8 Композиція згідно з п 7, яка відрізняється тим, що інгібітор HMG-CoA редуктази вибраний із симвастатину, натрійправастатину, мевастатину, ловастатину, церивастатину, аторвастатину, похідної індопу формули (III), у якій  $R^o$  є 4-фторфенілом,  $R'$  - ізопропілом,  $X$  - етиленом, а  $Q_2$ ,  $Q_3$  і  $Q_6$  - водень у (E) формі, рацемічній або оптично активній формі, фармацевтично прийнятних солей названої похідної індопу, похідної тетразолу формули (IV), у якій  $Q_1$  і  $Q_1'$  являють собою кожний атом фтору,  $Q_7$ ,  $Q_7'$ ,  $Q_8$  і  $Q_8'$  являють собою водень, у його формі (E) конфігурації ( $\beta R$ ), ( $\delta S$ ), і фармацевтично прийнятних солей названої похідної тетразолу

9 Композиція згідно з п 2, яка відрізняється тим, що компонент (а) є тиклопідинхлоргідратом, а компонент (б) вибраний із симвастатину і натрійправастатину

10 Композиція згідно з п 9, яка відрізняється тим, що вона містить 100-250мг тиклопідинхлоргідрату і 10-40мг симвастатину або натрійправастатину

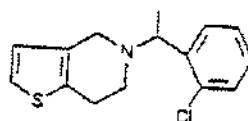
11 Композиція згідно з п 2, яка відрізняється тим, що компонент (а) є клопідогрелгідросульфатом, а компонент (б) вибраний із симвастатину або натрійправастатину

12 Композиція згідно з п 11, яка відрізняється тим, що вона містить 10-75мг (у розрахунку на вільну основу) клопідогрелгідросульфату і 10-40мг симвастатину або натрійправастатину

13 Композиція згідно з будь-яким з пп 1-12, яка має протитромбоцитну активність

14 Композиція згідно з будь-яким з пп 1-12, яка має антиатерогенну активність

Цей винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить у якості активного початку комбінацію тіенпіридинової похідної та інгібітору HMG-CoA-редуктази. Зокрема, об'єктом цього винаходу є композиція, що містить (а) тіенпіридинову похідну формули (I)



- у якій  $R$  є воднем або ( $C_1$ - $C_4$ )алкоксикарбонілом або однією з його фармацевтично прийнятних солей, і  
(б) інгібітор HMG-CoA-редуктази

Відомо, що тієнпридинові похідні формули (I) є потужними тромбоцитними антиагрегантами, механізм дії яких відрізняється від інших тромбоцитних антиагрегантів

Ці сполуки, зокрема 5-(2-хлорбензил)-4,5,6,7-тетрагідротієн[3,2-с]пиридин формули (I), де R = водень, називаний нижче за Загальним Міжнародним Найменуванням (ЗМН) "тиклопідин", використовуваний у виді хлоридрату, і (+)-(S)- $\alpha$ -(2-хлорфеніл)-4,5,6,7-тетрагідротієн[3,2-с]пиридиніл-5-ацетатметил формули (I), де R = метоксикарбоніл, називаний нижче за ЗМН "клопідогрел", використовуваний у формі гідросульфату, є чудовими протитромбоцитними засобами (Gent et al Lancet 1989, 8649, 1215-1220 - J-M Herbert et al Cardiovasc Drug Rev, 1993, 11, 180-188)

На цей час було виявлено, що при комбінації тієнпридинової похідної формули (I) і інгібітору HMG-КоА-редуктази спостерігається потенціалізація антиатерогенної здатності обох компонентів, зокрема, додаткова і/або синергічна активність обох активних початків на проліферацію гладких м'язових клітин артерії кролика

Було також виявлено, що комбінація тієнпридинової похідної формули (I) і інгібітору HMG-КоА-редуктази має додаткову і/або синергічну активність обох активних початків на тваринний моделі артеріального тромбозу, що свідчить про профілактичну або лікувальну клінічну антитромбозну активність

Таким чином, згідно із даним винаходом, терапевтичне ефективна доза тієнпридинової похідної формули (I) або однієї з його фармацевтичне прийнятних солей [Компонент (а)] комбінується з інгібітором HMG-КоА-редуктази [Компонент (б)] для одержання фармацевтичних композицій, призначених для лікування або попередження атеросклерозу, постангіопластичного рецидиву стенозу або зв'язаних із цим тромботичних ускладнень

В одиничній дозі, яка містить комбінацію тієнпридину формули (I) і інгібітору HMG-КоА-редуктази, терапевтичне ефективна доза Компонента (а) може становити від 10 до 250 мг активного початку (у розрахунку на вільну основу або сіль), у той час як терапевтичне ефективна доза Компонента (б) може становити від 2 до 50 мг активного початку

Згідно з цим винаходом, тієнпридинова похідна формули (I) вибирається з тиклопідину і його фармацевтичне прийнятних солей, зокрема, тиклопідинхлоридрату, клопідогрелу і його фармацевтичне прийнятних солей, зокрема, клопідогрел гідросульфату

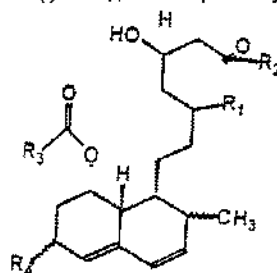
У тому випадку, коли Компонент (а) в одиничній дозі являє собою тиклопідинхлоридрат, кількість цього активного початку в одиничній дозі може змінюватися переважно від 100 до 250 мг, причому названа кількість активного початку становить переважно 150, 175, 200, 225 або 250 мг на одиничну дозу

У тому випадку, коли в одиничній дозі Компонент (а) являє собою клопідогрелгідросульфат, кількість цього активного початку в одиничній дозі може змінюватися переважно від 10 до 75 мг (у розрахунку на вільну основу), причому названа кількість активного початку становить переважно

25, 35, 50, 65 або 75 мг вільної основи на одиничну дозу

Згідно з цим винаходом, інгібітор HMG-КоА-редуктази є переважно сполукою, обраною із

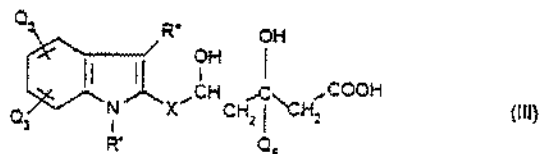
(i) похідних нафталіну формули (II),



у якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> позначають гідроксильну групу або ж утворюють разом атом кисню, R<sub>3</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) циклоалкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) алкеніл, феніл або феніл (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкіл, а R<sub>4</sub> водень або метильна або гідроксильна група,

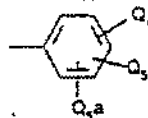
(ii) фармацевтичне прийнятних солей сполук формули (II), у якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> - гідроксильна група,

(iii) похідних індолу формули (III)



у якій

- один із R<sup>o</sup> і R<sup>i</sup> - група структурної формули



у якій Q<sub>4</sub> - атом водню, хлору або фтору або група (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкокси (але не трет, бутокси), трифторметил, фенокси або бензилокси, Q<sub>5</sub> - атом водню, хлору, фтору або фенокси або бензилокси, Q<sub>6a</sub> - атом водню, хлору, фтору або метил, етил, метокси або етокси,

а інший з R<sup>o</sup> і R<sup>i</sup> - первинний або вторинний (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) циклоалкіл, бензил, 2-фенілетил або 3-фенілпропіл,

Q<sub>2</sub> - атом водню, фтору, хлору або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) циклоалкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкокси (але не трет, бутокси), трифторметил, фенокси або бензилокси,

Q<sub>3</sub> - атом водню, хлору, фтору або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкокси, фенокси або бензилокси,

X - метилен, етилен або 1,3-пропілен,

Q<sub>6</sub> - атом водню або (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкіл, за умови, що

(1) Q<sub>5</sub> і Q<sub>6a</sub> позначають водень, коли R<sub>4</sub> - водень,

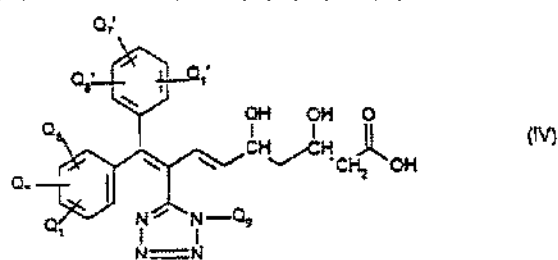
(2) Q<sub>6a</sub> позначає водень, коли Q<sub>5</sub> - водень,

(3) Q<sub>4</sub> і Q<sub>3</sub> не позначають одночасно трифторметил, фенокси або бензилокси,

(4) Q<sub>3</sub> позначає водень, коли Q<sub>2</sub> позначає водень,

(5) Q<sub>2</sub> і Q<sub>3</sub> не позначають одночасно трифторметил, фенокси або бензилокси, (iv) складних фармацевтичне прийнятних ефірів сполук формули (III), (v) фармацевтичне прийнятних солей сполук формули (III), (vi) 5-лактонів сполук формули (III),

(vii) похідних тетразолу формули (IV)



у якій

Q<sub>1</sub> і Q<sub>1'</sub> позначають водень, галоген або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкокси або трифторметил,

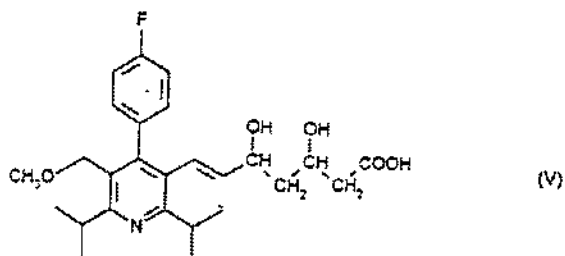
Q<sub>7</sub>, Q<sub>7'</sub>, Q<sub>8</sub> і Q<sub>8'</sub> позначають водень, галоген або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкокси,

Q<sub>9</sub> позначає водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкоксиалкіл або (2-метоксиетокси)метил,

(viii) фармацевтичне прийнятних солей сполук формули (IV),

(ix) 5-лактонів сполук формули (IV),

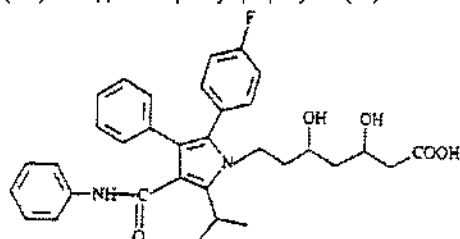
(x) похідних піридину формули (V)



(XI) фармацевтичне прийнятних солей сполук формули (V),

(xii) 5-лактонів сполук формули (V),

(xiii) похідних піролу формули (VI)



(xiv) фармацевтичне прийнятних солей сполук формули (VI),

(xv) 5-лактонів сполук формули (VI)

Сполуки, що відповідають формулам (II) - (VI), мають щонайменше два хіральних вуглеці, при цьому сполуки (II) - (V) також можуть бути присутні у виді цис, трансформи Компонент (б) може бути обраний серед ізомерів сполук (II) - (VI) або їхніх сумішей

Сполуки (II) - (VI) описані в літературі. Зокрема, похідні індоли формули (III) описані в WO 84/02131, похідні тетразолу формули (IV) описані в EP 658550, похідні піридину формули (V) описані в DE 4040026, а похідні піролу формули (VI) описані в EP 409281

Сполуки нафталіну формули (II), у якій R<sub>4</sub> позначає водень або метильну групу, описані в EP 33538 або можуть бути отримані за методом, що описаний в цьому документі, або за допомогою напівсинтезу, або, у деяких випадках, повним синтезом, наприклад, у випадку синтезу мевастатину

(J Am Chem Soc, 1981, 6538, ibid 1982, 4251) або ловастатину (Tetrahedron Letters, 1983, 24, 1811) Симвастатин також описаний в EP 33538

Сполуки нафталіну формули (II), у якій R<sub>4</sub> позначає гідроксил, описані в GB 2 077 264. Серед цих сполук правастатин, використовуваний у виді солі натрію, є особливо цікавим Компонентом (б). Серед індолів формули (III) сполука, що має цю формулу, у якій R<sup>o</sup> є 4-фторфенілом, R<sup>i</sup> - ізопропілом, X - етиленом, а Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> і Q<sub>6</sub> - воднем, у його (E)-формі, рацемічний або оптично активний форми, і його фармацевтичне активні солі утворюють Компонент (б), особливо цікавий для фармацевтичних композицій за цим винаходом

Серед похідних тетразолу формули (IV) сполука, що має цю формулу, у якій Q<sub>1</sub> і Q<sub>1'</sub> позначають кожний атом фтору, Q<sub>7</sub>, Q<sub>7'</sub>, Q<sub>8</sub> і Q<sub>8'</sub> позначають водень, а Q<sub>9</sub> - метил, у його (E)-формі, рацемічний або оптично активний форми, переважно (βR), (δS), і його фармацевтичне прийнятні солі, особливо з амінокислотою, також утворюють Компонент (б), надзвичайно цікавий для фармацевтичних композицій за цим винаходом

Похідна піридину формули (V) у його (E)-формі, рацемічний або оптично активний форми, переважно (βR), (δS), або церивастатин, і його фармацевтичне прийнятні солі утворюють інший Компонент (б), що представляє інтерес для фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом

5-лактон похідної піролу формули (VI), відомий як аторвастатин, утворює Компонент (б), що представляє інтерес для фармацевтичних композицій цього винаходу

Відповідно до одного переважного варіанту здійснення винаходу композиції містять тиклопідинхлоридат у якості Компонента (а) і симвастатин або натрійправастатин у якості Компонента (б). Переважно, такі композиції містять від 100 до 250мг тиклопідинхлоридату і від 10 до 40мг симвастатину або натрійправастатину

Відповідно до іншого переважного варіанту композиції містять клопідогрелгідросульфат у якості Компонента (а) і симвастатин або натрійправастатин у якості Компонента (б). Переважно, такі композиції містять від 10 до 75мг (у розрахунку на вільну основу) клопідогрелгідросульфату і від 10 до 40мг симвастатину або натрійправастатину

Проводилися фармакологічні випробування комбінацій активних початків відповідно до цього винаходу

Проводилися випробування відповідно до тесту на проліферацію м'язових клітин стінки судини, що виникла в результаті деендотеліалізації сонної артерії кроликів. Так, новозеландських кроликів вагою 2,5-3кг годували штучним кормом, що містить 2% холестерину і 6% арахісового масла. Тваринам вводили орально Клопідогрел (5мг/кг у день). Одночасно тваринам вводили орально симвастатин (5мг/кг у день). Сполуки вводилися за 2 дні до поразки ендотелію і щодня протягом 2 тижнів. Мінімальна проліферація сонної артерії кролика була викликана висушуванням на повітрі, як описано в методиці, описаній раніше (Fishman et al Lab Invest, 1975, 32, 339-347, Herbert et al, 1993, 13, 1171-1179). Тварин анестезували внутрішньовенне натрійпентобарбіталом (30мг/кг внутрішньовенно)

рішньовенне ), і ліву сонну артерію ізолювали. Підшкірний шприц (27 розміру) вводили в проксимальну частину артерії, а також у дистальну частину. З виділеного в такий спосіб сегменту артерії випускалася кров, його промивали фізіологічною сироваткою, а ендотеліальна рана визивалася пропусканням потоку сухого повітря (240мл/хв протягом 5 хвилин). Голки потім витягалися, відновлювався кровообіг, а розріз закривався. Через 14 днів після поразки, тварин анестезували (натрійпентобарбіталом, 30мг/кг, внутрішньовенне). Сегмент артерії виділявся, промивався у фізіологічній сироватці і інкубувався протягом 18 годин 10-процентним розчином формальдегіду. Сегменти артерії потім збезводнювалися в етанолі, замикалися у парафін, розрізалися у міктомі й офарб-

лювалися в гематоксилінозині. Серединні і інтимальні поверхні піддавалися кількісному аналізу шляхом зняття зображення (Bioscom Imagenia 5000, Ліон, Франція).

Приведені в Таблиці 1 результати вказують на те, що клопідогрел і симвастатин (5 мг/кг/день), що вводяться кролику щодня орально, інгібують проліферацію клітин гладкої мускулатури внаслідок поразки ендотелію повітряним потоком.

В усіх випадках, спільне введення клопідогрелу і симвастатину привела до значного синергічного ефекту у відношенні проліферації клітин гладкої мускулатури. Це означає, що коли сполуки вводилися спільно, досягнений антипроліферативний ефект завжди був вище простої суми ефектів, що дають ці дві досліджувані сполуки, узяті окремо.

Таблиця 1

Ефект, що дають сполуки, використовувані порізно або спільно, у відношенні міоінтимальної проліферації викликані поразкою судинного ендотелію

Сполуки	Дози		% інгібування міоінтимальної проліферації		
Клопідогрел	5	мг/кг/день	31	+/-	4%
Симвастатин	5	мг/кг/день	48	+/-	7%
Клопідогрел + Симвастатин	5	+ 5 мг/кг/день	92	+/-	9%

Приведені в таблиці значення є середніми значеннями +/- стандартні погрешності (n=10)

Протитромбоцитний ефект комбінації згідно з винаходом був виявлений під час тесту на утворення тромбу на шовковій нитці, що знаходиться в артеріо-венозному шунті, імплантованому між сонною артерією і яремною веною кролика, як описано Umetsu et al (Thromb Haemostas, 1978, 39, 74-83). Обробляли новозеландських кроликів вагою 2,5-12 кг. Тварин анестезували шляхом підшкірного введення натрійпентобарбіталу (30мг/кг). Дві поліетиленові трубки довжиною 12см (внутрішній діаметр 0,6мм, зовнішній діаметр 0,9мм), скріплені центральною частиною довжиною 6см (внутрішній діаметр 0,9мм), що містить

шовкову нитку довжиною 5см, містилися між правою сонною артерією і лівою яремною веною. Після цього вводили центральну частину шунта, потім через 20 хвилин шунт витягався з кровообігу. Потім визначалася вага тромбу, наявного на шовковій нитці.

Так само як і ефект у відношенні проліферації клітин гладкої мускулатури внаслідок поразки ендотелію повітряним потоком відповідно до попереднього тесту, підсилювалася протитромбоцитна діяльність клопідогрелу за рахунок комбінації із симвастатином. У цих умовах, так само як і стосовно проліферації клітин гладкої мускулатури, спостерігався значний синергічний ефект. Отримані результати приведені нижче в Таблиці 2.

Таблиця 2

Ефект, що дають сполуки, використовувані порізно або спільно, по відношенню до утворення судинного тромбу на шовковій нитці, імплантованій у артеріо-венозний шунт кролика

Сполуки	Дози		% інгібування міоінтимальної проліферації		
Клопідогрел	5	мг/кг	15	+/-	4%
Симвастатин	5	мг/кг	34	+/-	4%
Клопідогрел + Симвастатин	5	+ 5 мг/кг	72	+/-	5%

Значення, приведені в таблиці, є середніми значеннями +/- стандартні погрешності (n= 5)

Комбінація тіенпіридину й інгібітору HMG-КоА редуктази входить у фармацевтичні композиції, використовувані орально або парентерально, зокрема, орально в суміші зі звичайними фармацевтичними ексципієнтами.

Названі фармацевтичні композиції, що є предметом цього винаходу, випускаються переважно у вигляді одиничних доз, які містять задану кількість активних початків, що зазначено вище. Оди-

начні форми для орального введення являють собою таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули, мікрогранули.

При готуванні твердої композиції у вигляді таблеток, змішують основний активний інгредієнт із фармацевтичним носієм, таким як желатин, крохмаль, лактоза, стеарат магнію, тальк, гуміарабік або інші подібні речовини. Можна покривати таблетки сахарозою або іншими відповідними речовинами або ж можна обробляти їх таким чином, щоб вони мали пролонговану або уповільнену дію.

і щоб вони безупинно звільняли деяку задану кількість активного початку

Препарат у виді желатинових капсул одержують, змішуючи активний інгредієнт із розріджувачем і виливаючи отриману суміш у м'які або тверді капсули

Активний початок може також знаходитися у виді мікрокапсул, при необхідності разом з одним або декількома носіями або добавками

Активні початки, що представляють собою зазначену комбінацію, можуть знаходитися у виді комплексу з циклодекстрином, наприклад,  $\alpha$ ,  $\beta$  або  $\gamma$ -циклодекстрином, 2-гидроксипропіл- $\gamma$ -циклодекстрином або метил- $\gamma$ -циклодекстрином

У складі комбінації активних початків для одержання фармацевтичних композицій за цим винаходом, враховується природа Компонентів (а) і (б) цієї комбінації Компонент (а), а саме тіенпиридин, переважно використовується у виді адитивної солі з фармацевтичне прийнятними кислотами Наприклад, кращими Компонентами (а) є тиклопідинхлоридрат і клопідогрелпідросульфат, що є кислотними сполуками

Звичайно, тіенпиридини у виді їхніх адитивних солей із фармацевтичне прийнятними кислотами не є хімічно несумісними з інгібіторами HMG-CoA редуктази Однак, деякі з цих інгібіторів використовуються у виді солей із лужними металами, як наприклад, у виді натрійправастатину Тому переважно окремо узяті активні початки повинні знаходитися у формі, добре відомій з літератури

Так фармацевтична форма, що містить комбінацію тіенпиридину й інгібітору HMG-CoA редуктази може бути подана, наприклад, як прозора або мата желатинова капсула, що містить дві таблетки, одна з яких містить тіенпиридин, а інша містить інгібітор HMG-CoA редуктази Така форма дозволяє використовувати обидва активних початки, що входять у комбінацію, у звичайно використовуваний фармацевтичній формі, при цьому кожна таблетка може бути покрита плівкою, яка забезпечує або негайне звільнення обох активних початків, або запрограмоване звільнення в різні періоди часу

Іншою формою може бути желатинова капсула, що містить суміш мікрогранул, деякі з яких містять тіенпиридин, а інші містять інгібітор HMG-CoA редуктази, причому зазначені мікрогранули можуть бути покриті плівкою, що забезпечує негайне або запрограмоване звільнення активних початків

Фармацевтичною формою, що містить комбінацію відповідно до винаходу може бути двошарова або трьохшарова таблетка, зокрема, таблетки, отримані за допомогою багаторазового пресування При такій формі можна одержати або двошарову таблетку, у якій шари розділені, наприклад, плівкою, або таблетку усередині іншої таблетки, причому обидві частини при необхідності офарблюються в різні кольори

Іншою фармацевтичною формою комбінації відповідно до винаходу може бути подвійна желатинова капсула, що складається з внутрішньої желатинової капсули, яка містить один із двох компонентів, і зовнішньої желатинової капсули, яка містить першу капсулу й інший компонент У цьому випадку, переважно, щоб внутрішня желатинова

капсула містила інгібітор HMG-CoA редуктази, а зовнішня містила тіенпиридин Фармацевтична форма такого типу описана в US 5,310,555

У комбінаціях відповідно до винаходу фармацевтичні форми цього винаходу містять переважно 250мг тиклопідинхлоридрату і 20мг симвастатину або натрійправастатину, 250мг тиклопідинхлоридрату і 15мг симвастатину або 15мг натрійправастатину, 200мг тиклопідинхлоридрату і 15мг симвастатину або 15мг натрійправастатину, 175мг тиклопідинхлоридрату і 20мг симвастатину або натрійправастатину, 175мг тиклопідинхлоридрату і 15мг симвастатину або натрійправастатину, 250мг тиклопідинхлоридрату і 10мг симвастатину або натрійправастатину, 200мг тиклопідинхлоридрату і 10мг симвастатину або натрійправастатину, 175мг тиклопідинхлоридрату і 10мг симвастатину або натрійправастатину Можливі також комбінації, що містять 250мг тиклопідинхлоридрату і 20мг симвастатину- або натрійправастатину, при шоківій терапії

В інших комбінаціях відповідно до винаходу, фармацевтичні форми містять переважно 87,5мг клопідогрелпідросульфату і 20мг симвастатину або натрійправастатину, 81,25мг клопідогрелпідросульфату і 20мг симвастатину або натрійправастатину, 87,5мг клопідогрелпідросульфату і 15мг симвастатину або натрійправастатину, 81,25мг клопідогрелпідросульфату і 15мг симвастатину або натрійправастатину, 62,5мг клопідогрелпідросульфату і 20мг симвастатину або натрійправастатину, 62,5мг клопідогрелпідросульфату і 15мг симвастатину або натрійправастатину, 93,75мг клопідогрелпідросульфату і 10мг симвастатину або натрійправастатину, 87,5мг клопідогрелпідросульфату і 10мг симвастатину або натрійправастатину, 81,25мг клопідогрелпідросульфату і 10мг симвастатину або натрійправастатину, 62,5мг клопідогрелпідросульфату і 10мг симвастатину або натрійправастатину Можливі також комбінації, що містять 87,5мг клопідогрелпідросульфату і 20мг симвастатину або натрійправастатину, при шоківій терапії

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу особливо рекомендуються при лікуванні патологічних станів, таких як порушення серцево-судинної системи і системи мозкового кровообігу, наприклад, тромбоемболічні порушення у сполученні з атеросклерозом або діабетом, або таких станів, як нестабільна стенокардія, епілептичні припадки, рецидив стенозу після ангіопластики, ендартеректомії або установки металевих ендосудинних протезів, у сполученні з повторним тромбозом після тромболізу, з інфарктом, із деменцією ішемічного походження, із захворюваннями периферичних судин, гемодіалізом, миготливою аритмією або ж при використанні судинних протезів, аортокоронарного шунтування або відносно стабільної або нестабільної стенокардії

#### Приклад 1

Комбінація тиклопідин/симвастатин  
(200мг/ 20мг)

1 Формула двошарова таблетка

Шар n 1

Тиклопідин (хлоридрат)	200,0мг
Мікрокристалічна целюлоза	69,88мг
Модифікований кукурудзя-	31,20мг

13	58518	14	
ний крохмаль		Клопідогрелгідросульфат	65,00мг
Перистон	6,24мг	(50мг	
Лимонна кислота	3,12мг	Лактоза безводна	72,20мг
Стеаринова кислота	0,78мг	Модифікований кукурудзяний	
Стеарат магнію	0,78мг	крохмаль	7,00мг
Шар n 2		Макрогель 6000	5,00мг
Симвастатин	20,00мг	Мікрокристалічна целюлоза	8,60мг
Бутилоксіанізол	0,04мг	Гідрогенізоване касторове мас-	
Аскорбінова кислота	5,00мг	ло	2,20мг
Лимонна кислота	2,50мг	Шар n 2	
Мікрокристалічна целюлоза	10,00мг	Симвастатин	10,00
Попередньо желатинова ний		Бутилоксіанізол	0,02мг
кукурудзяний крохмаль	20,0мг	Аскорбінова кислота	2,50мг
Лактоза	141,50мг	Лимонна кислота	1,75мг
Стеарат магнію	1,00мг	Мікрокристалічна целюлоза	5,00мг
Метиліоксипропілцелюлоза	1,65мг	Попередньо желатинований	
Оксипропілцелюлоза	1,65мг	кукурудзяний крохмаль	10,0мг
Двооксид титану	1,50мг	Лактоза	70,75
Тальк	0,60мг	Стеарат магнію	0,50мг
Жовтий оксид заліза	0,092мг	Метиліоксипропілцелюлоза	0,825
Червоний оксид заліза	0,023мг	Оксипропілцелюлоза	0,825
2 Спосіб виготовлення		Двооксид титану	0,75мг
Гранулу тиклопідину одержують мокрим гра-		Тальк	0,30мг
нулюванням Гранулу симвастатину одержують		Жовтий оксид заліза	0,046мг
мокрим гранулюванням Обидві гранули пресують		Червоний оксид заліза	0 0115мг
на пресі, що забезпечує виготовлення двошарових		2 Спосіб виготовлення	
таблеток		Гранулу Клопідогрелу одержують сухим гра-	
Приклад 2		нулюванням (ущільненням)	
Комбінація клопідогрел/симвастатин		Гранулу Симвастатину одержують мокрим	
(50мг/10мг)		гранулюванням	
1 Формула двошарова таблетка		Обидві гранули пресують на пресі, що забез-	
Шар n 1		печує виготовлення двошарових таблеток	