



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007125976/15, 09.12.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.12.2005

(30) Конвенционный приоритет:  
10.12.2004 US 60/634,532

(45) Опубликовано: 10.04.2009 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2207341 C2, 27.06.2003. RU 2198682  
C2, 20.02.2003. RU 2000101310 A, 27.10.2001.  
RU 2235483 C2, 10.09.2004. US 6124309 A,  
26.09.2000. EP 304063 A2, 22.02.1989. реферат  
базы данных PubMed: Llaverias G. et al.  
Avasimibeand atorvastatin synergistically reduce  
cholesteryl ester contene in THP-1 macrophages.  
Eur. J.Pharmacol. 2002 Sep 6; 451(1):11-7 [on  
line} PMID: 12223223 [найдено 12.09.2008].

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 10.07.2007

(86) Заявка РСТ:  
JP 2005/023088 (09.12.2005)

(87) Публикация РСТ:  
WO 2006/064889 (22.06.2006)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

КОБАЯСИ Хидеюки (JP),  
ЙОСИНАКА Ясунобу (JP),  
СИБУЯ Кимияюки (JP)

(73) Патентообладатель(и):

КОВА КО., ЛТД. (JP)

## (54) СПОСОБ УМЕНЬШЕНИЯ, СТАБИЛИЗАЦИИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАЗРЫВА БОГАТОЙ ЛИПИДАМИ БЛЯШКИ

(57) Реферат:

Предложено средство для уменьшения  
богатой липидами бляшки, стабилизации  
богатой липидами бляшки и/или  
предупреждения разрыва богатой липидами  
бляшки в атеросклеротическом поражении,  
включающее

2-[4-

[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил

]-N-[2,4-бис(метилтио)-

6-метил-3-пиридил]ацетамид (в дальнейшем  
упоминаемый как соединение 1), его  
фармацевтически приемлемую соль или его  
гидрат и питавастатин и фармацевтически  
приемлемый носитель, при этом средство  
предназначено для одновременного введения  
или раздельного введения (варианты); также  
предложены варианты применения данного

средства и фармацевтическая композиция. Показан синергизм действия заявленных соединений в снижении размера площади бляшки в аорте. При этом обработанные указанной комбинацией бляшки были наиболее стабилизированными (т.е. 5,3% площади

бляшки содержала макрофаги, остальная площадь бляшки была занята коллагеном) по сравнению с самостоятельным использованием каждого из компонентов. 13 н.п. ф-лы, 2 табл., 2 ил.

RU 2 3 5 1 3 3 7 C 1

RU 2 3 5 1 3 3 7 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**A61K 31/497** (2006.01)**A61K 31/47** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007125976/15, 09.12.2005**(24) Effective date for property rights:  
**09.12.2005**(30) Priority:  
**10.12.2004 US 60/634,532**(45) Date of publication: **10.04.2009 Bull. 10**(85) Commencement of national phase: **10.07.2007**(86) PCT application:  
**JP 2005/023088 (09.12.2005)**(87) PCT publication:  
**WO 2006/064889 (22.06.2006)**

Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO**  
**"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",**  
**pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**KOBAJaSI Khidejuki (JP),**  
**JOSINAKA Jasunobu (JP),**  
**SIBUJa Kimijuki (JP)**

(73) Proprietor(s):

**KOVA KO., LTD. (JP)****(54) METHOD OF REDUCTION, STABILISATION AND PREVENTION OF RUPTURE OF LIPID-RICH PLAQUE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: claimed is medication including 2-[4-[2-(benzimidazol-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]-N-[2,4-bismethylthio)-6-methyl-3-pyridyl] acetamide (further mentioned as compound 1), its pharmaceutically acceptable salt or its hydrate and pitavastatin and pharmacologically acceptable carrier, medication being intended for simultaneous introduction or separate introduction (versions); also claimed are versions of said medication application and pharmaceutical composition.

Synergism of claimed compounds activity in reduction of plaque area size in aorta is shown. Processed with said composition plaques were most stabilised (i.e. 5.3% of plaque area contained macrophages, the remaining plaque area was occupied by collagen) in comparison with independent application of each of the components.

EFFECT: reduction of lipid-rich plaque, stabilisation of lipid-rich plaque and/or prevention of rupture of lipid-rich plaque in atherosclerotic affection.

13 cl, 2 dwg, 2 tbl

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к способу уменьшения богатой липидами бляшки, стабилизации богатой липидами бляшки и предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении. Точнее, данное изобретение относится к способу уменьшения, стабилизации и предупреждения разрыва богатой липидами бляшки, включающему одновременное введение или раздельное введение с интервалом времени эффективного количества 2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина для достижения не только количественного изменения, такого как уменьшение площади бляшки, а также качественного изменения, такого как ингибирование накопления макрофагов и увеличение коллагена.

Уровень техники изобретения

В последние годы в результате изменения стиля жизни, связанного с повышением жизненного уровня, т.е. в результате потребления высококалорийных продуктов и продуктов с высоким содержанием холестерина, недостаточной физической нагрузки, ожирения, напряжения усложненной общественной жизни и старения населения и т.п., происходит быстрое увеличение артериосклеротических заболеваний. Факторы риска развития упомянутых артериосклеротических заболеваний классифицируют в несколько групп: курение, ожирение, гипертензия, гиперурикемия, диабет и гиперлипидемия. Из их числа положительная динамика при гиперлипидемии, включающей гипертриглицеридемию, снижение HDL (HDL: липопротеин высокой плотности) и повышение LDL (LDL: липопротеин низкой плотности) привлекают внимание. В частности, снижению высокого содержания холестерина отдают приоритет как мишени лекарственной терапии и с этой целью пытаются применять различные способы лечения. Из их числа в качестве терапевтического лекарственного средства, которое является наиболее эффективным при лечении гиперхолестеринемии, можно упомянуть лекарственное средство (статины), которое ингибирует HMG-CoA(HMG-CoA: 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А)-редуктазу, являющуюся ограничивающим скорость ферментом биосинтеза холестерина. Применение снижающей содержание холестерина терапии с использованием статина позволяет достигать конкретных результатов при лечении различных артериосклеротических заболеваний, являющихся следствием гиперлипидемии, таких как инфаркт миокарда и инфаркт головного мозга. В частности, с точки зрения положительной динамики коэффициента выживаемости пациентов в течение пяти лет, эффективность статина в отношении заболеваний коронарных артерий, таких как острый инфаркт миокарда, подтверждают результаты крупномасштабных клинических испытаний, таких как 4S (Скандинавское исследование выживаемости при использовании симвастатина) и WOS (COPS) (исследование предупреждения коронарных заболеваний в Западной Шотландии) (см. Circulation, 96(12): 4424-4430, 1997; N. Engl. J. Med., 317(20): 1301-1307, 1995; Lancet, 344(19): 1383-1389, 1994). Как отмечают выше, хотя препараты статина, которые представлены симвастатином (см. патент США № 4444784) и правастатином (см. патент США № 4346227), несомненно эффективны, соотношение ингибирования к частоте случаев заболевания коронарных артерий составляет самое большое приблизительно только 30%, что никоим образом не является удовлетворительным с точки зрения медицинской помощи. Кроме того, относительно механизма проявления лечебного действия статина известно, что статин не только

ингибирует биосинтез холестерина в организме, но также снижает содержание холестерина в печени, что повышает экспрессию рецепторов LDL, тем самым ускоряет поглощение LDL из крови увеличенным количеством рецепторов LDL, таким образом, приводит к снижению содержания общего холестерина (ТС) в плазме. Поэтому в случае гомозиготных или гетерозиготных пациентов, у которых отсутствуют рецепторы LDL, например пациентов с наследственной гиперхолестеринемией (FH), нельзя ожидать, что холестерин LDL будет снижаться в достаточной степени. Кроме того, установлено, что комбинированное введение волокнистого лекарственного средства и статина пациенту, также имеющему гипертриглицеридемию, индуцирует острый некроз скелетных мышц, что в последнее время заставило прекратить продажу церивастатина (см. патент США № 5177080), так как острый некроз скелетных мышц представляет собой тяжелое побочное явление. При данных обстоятельствах полагают, что лекарственное средство, которым можно лечить артериосклероз прямым воздействием на артериосклеротическое повреждение, является более привлекательным, чем лекарственное средство, которое оказывает антиартериосклеротическое действие, обусловленное снижением ТС, а поэтому существует потребность в таком лекарственном средстве, которое действует непосредственно на артериосклеротическое повреждение.

Более того, бляшка, представляющая собой первичное атеросклеротическое повреждение, состоит из липидного ядра, заполненного холестерином и сложными эфирами холестерина, и волокнистого материала, который называют внеклеточным матриксом. Именно богатую липидами бляшку, которая обогащена липидами и воспалительными клетками, такими как макрофаг, и покрыта тонким волокнистым покрытием, называют «нестабильной бляшкой». Такая богатая липидами бляшка может разрываться. Если богатая липидами бляшка разрывается, содержимое бляшки контактирует с сосудистым кровотоком, что стимулирует образование тромба. Полагают, что образование тромба в результате разрыва бляшки является причиной острого коронарного синдрома (ACS), такого как нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда и ишемическая внезапная смерть (см. N. Engl. J. Med., 326(4): 242-250, 1992). Действительно, в результате исследования установлено, что компрометирующее повреждение поражения присутствует приблизительно у 75% пациентов, которые погибли от ACS, является следствием образования тромба, обусловленного разрывом бляшки (см. Circulation, 92(3): 657-671, 1995). Кроме того, стало ясно, что большинство из компрометирующих поражений инфаркта миокарда с точки зрения степени стеноза сосуда, т.е. размера бляшки, находятся в сосудах со степенью стеноза менее 50% (см. Circulation, 92(3): 657-671, 1995). Приведенный факт указывает, что причина разрыва бляшки зависит от качества бляшки скорее, чем от размера бляшки.

Кроме того, предполагают, что матриксная металлопротеиназа (ММР), секретируемая большим количеством агрегированных макрофагов, непосредственно вовлечена в разрыв бляшки. В этом случае полагают, что ММР расщепляет коллагеновые волокна, тем самым истончая и ослабляя волокнистое покрытие (см. Nature Med., 8(11): 1257-1262, 2002). Кроме того, отмечают, что макрофаги экспрессируют тканевый фактор, таким образом, способствуя образованию тромба в участках разрыва (см. Ann. N.Y. Acad. Sci., 902: 140-152, 2000).

Поэтому можно считать, что предупреждение разрыва «нестабильной бляшки» является важным для борьбы с ACS. Примеры способа предупреждения разрыва «нестабильной бляшки» включают ингибирование макрофагальных функций,

ингибирование самой аккумуляции макрофагов, ингибирование расщепления коллагеновых волокон и увеличение содержания коллагена волокнистого покрытия для укрепления волокнистого покрытия. Т.е. можно сказать, что в качестве способа предупреждения или лечения ACS лекарственная терапия в отношении стабилизации богатой липидами бляшки посредством ингибирования аккумуляции макрофагов и увеличения количества коллагена является более предпочтительной, чем терапия, направленная на регрессию бляшки посредством снижения ТС.

При данных обстоятельствах ингибитор ацилкоэнзим А: холестерин О-ацитлтрансферазы (АСАТ) привлекает внимание в качестве снижающего содержание холестерина лекарственного средства с механизмом действия, отличающимся от механизма действия статина.

Имеется большое количество сообщений относительно действия ингибитора АСАТ на регрессию бляшки, но во всех сообщениях отмечают, что величины ТС также значительно снижены. Поэтому возникают сомнения, оказывает ли ингибитор АСАТ прямое влияние на уменьшение бляшки, в связи с этим вызывая замешательство при интерпретации данных упомянутых сообщений (см. Exp. Opin. Invest. Drugs, 4(5): 353-387, 1995; Drug Discovery Today, 3: 19-25, 1998).

Однако в последнее время описано несколько ингибиторов АСАТ, которые вызывают регрессию бляшки без воздействия на ТС. Например, в патентной заявке Японии, оставшейся незащищенной, № 2002-255808, описывают ингибитор АСАТ, который следует использовать в качестве средства для регрессии бляшки, а в WO 01/034127 обсуждают ингибитор АСАТ для ингибирования аккумуляции макрофагов в бляшке и снижения экспрессии MMP. В обоих патентных документах, хотя описывают количественное изменение, такое как уменьшающее бляшку действие, не приводят никакого описания качественного изменения, такого как увеличение или уменьшение коллагеновых волокон, которые являются одним из важных факторов, участвующих в стабилизации бляшки (Circ. Res. 86(1): 101-108, 2000). В WO 01/034127 рассматривают влияние соединения (авасимиб, в дальнейшем упоминаемый как CI-1011) на уменьшение бляшки, но в WO 01/034127 нет никакого указания, позволяющего предположить, что CI-1011 может стабилизировать бляшку в результате качественного изменения, такого как увеличение коллагеновых волокон.

Из приведенного выше изложения ясно, что все еще не известен ингибитор АСАТ, отличающийся от общепринятого ингибитора, т.е. ингибитор АСАТ, который может независимо предотвращать разрыв бляшки посредством снижения процента площади бляшки, оккупированной макрофагами, и увеличения процента площади бляшки, занимаемой коллагеном, без воздействия на колебания ТС.

Между тем, в последнее время также появилось некоторое количество сообщений, касающихся попытки снизить аддитивно или синергически содержание липидов в крови или воздействовать на артериосклеротическое повреждение изменением состава липопротеина крови или уменьшить площадь липидного отложения в результате комбинированного применения снижающих уровень липидов средств, характеризующихся разными механизмами действия. Однако в упомянутых сообщениях также не описывают конкретно стабилизацию бляшки (см. WO 97/16184, WO 01/22962, WO 02/20009 и публикацию патентной заявки Японии № 11-515025). Кроме того, в результате законченного исследования величин ТС у зарегистрированных пациентов в крупномасштабных клинических испытаниях установлено, что средняя величина ТС в случае CARE (исследование холестерина и случаев рецидива; N. Engl. J. Med., 335(14): 1001-1009, 1996) составляет 209 мг/дл, а

средняя величина ТС в случае LIPID (продолжительное введение правастатина при ишемическом заболевании; N. Engl. J. Med., 339(19): 1349-1357, 1998) составляет 218 мг/дл. Указанные средние величины ТС не являются высокими. Результаты клинических испытаний в отношении таких пациентов указывают на ограничения при формировании действия ТС-снижающей терапии с использованием единственного лекарственного средства, тем самым повышая виды на дополнительные эффекты, достигаемые при комбинированном введении с другим лекарственным средством. Однако ясно, что такие ожидания относят к действию не прямой стабилизации «нестабильной бляшки» посредством уменьшения площади бляшки вследствие снижения ТС или уменьшения количества макрофагов и увеличения коллагеновых волокон, ассоциированного с уменьшением макрофагов (Circulation, 97(24): 2433-2444, 1998). Поэтому существует потребность в комбинировании лекарственных средств, которые могут непосредственно индуцировать стабилизацию бляшки.

#### Описание изобретения

При данных обстоятельствах в данном изобретении интенсивно исследовали и в результате установили, что ингибитор АСАТ, описываемый в примере 32 WO 98/54153, т.е. 2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамид (в дальнейшем упоминаемый как соединение 1), его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат может оказывать действие непосредственно на стенку кровеносного сосуда с тем, чтобы уменьшить процент площади бляшки, оккупированной макрофагами, и увеличить процент площади бляшки, оккупированной коллагеном, без значительного воздействия на колебания ТС, т.е. соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат может стабилизировать богатую липидами бляшку, чтобы предотвратить разрыв богатой липидами бляшки. Кроме того, также установлено, что такое действие можно синергически повышать комбинированным применением с питавастатином, который является ингибитором HMG-CoA-редуктазы, что приводит к завершению данного изобретения. В этом отношении следует отметить, что соединение 1, т.е. макрофагальный избирательный ингибитор АСАТ, и способ получения его описывают в WO 98/54153, а описание этого включено в заявку цитированием. В WO 98/54153 описывают не только соединение, которое следует использовать для лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза, а также средство для (избирательного) ингибирования образования макрофагальных пенистых клеток, но совсем не описывают эффект стабилизации бляшки. С другой стороны, питавастатин обсуждают в патенте Японии № 256746, патенте США № 5856336 и EP 304063. Известно, что питавастатин характеризуется достаточно высокой биодоступностью и оказывает сильное действие на понижение ТС.

В данном изобретении представляют способ уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, характеризующийся одновременным введением или раздельным введением с интервалом времени эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении представляют способ уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающий введение пациенту эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина в виде единого фармацевтического препарата, содержащего указанные

активные ингредиенты, при необходимости такого введения.

Далее, в данном изобретении представляют фармацевтическую композицию для уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающую эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом композиция предназначена для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении представляют фармацевтическую композицию для уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающую эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом композиция предназначена для введения пациенту при необходимости в виде одного фармацевтического препарата, содержащего указанные активные ингредиенты.

Более того, в данном изобретении предусматривают средство для уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающее эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом средство предназначено для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают средство для уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающее эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом средство предназначено для введения пациенту в виде одного фармацевтического препарата, содержащего указанные активные ингредиенты, при необходимости такого введения.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для изготовления средства для уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки, предназначенное для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина.

Далее, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для изготовления средства для уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки, предназначенное для введения эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина в виде единого фармацевтического препарата.

Кроме того, в данном изобретении представляют способ предупреждения образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, характеризующийся одновременным введением или раздельным введением с интервалом времени эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении представляют способ предупреждения образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, характеризующийся введением эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина в виде единого фармацевтического препарата, содержащего указанные активные ингредиенты, пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают фармацевтическую композицию для предотвращения образования тромба, обусловленного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающую эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом композиция предназначена для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают фармацевтическую композицию для предотвращения образования тромба, обусловленного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающую эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом композиция предназначена для введения в виде одного фармацевтического препарата, содержащего указанные активные ингредиенты, пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают средство для предотвращения образования тромба, обусловленного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающее эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом средство предназначено для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают средство для предотвращения образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающее эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом средство предназначено для введения в виде единого фармацевтического препарата, содержащего указанные активные ингредиенты, пациенту, нуждающемуся в этом.

Более того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для изготовления средства для предупреждения образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки, предназначенного для использования для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для изготовления средства для предупреждения образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки, предназначенного для введения эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина в виде одного фармацевтического препарата.

Кроме того, в данном изобретении предлагают профилактический и/или терапевтический способ для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, который характеризуется одновременным введением или раздельным введением с интервалом времени эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина пациенту, нуждающемуся в этом.

Далее, в данном изобретении предлагают профилактический и/или терапевтический способ для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, который включает введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина в виде одного фармацевтического препарата, содержащего указанные активные ингредиенты, пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают фармацевтическую композицию для предупреждения и/или лечения острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающую эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом композиция предназначена для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении предлагают фармацевтическую композицию для предупреждения и/или лечения острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающую эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом композиция предназначена для введения пациенту в виде одного фармацевтического препарата, содержащего указанные активные ингредиенты, при необходимости такого введения.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают профилактическое и/или терапевтическое средство для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающее эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом средство предназначено для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени пациенту, нуждающемуся в этом.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают профилактическое и/или терапевтическое средство для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающее эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом средство предназначено для введения пациенту в виде одного фармацевтического препарата, содержащего указанные активные ингредиенты, в случае необходимости такого введения.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для производства профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного

синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, при этом применение соединения 1 предназначают для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для производства профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, при этом применение соединения 1 предназначают для введения эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина в виде одного фармацевтического препарата.

Кроме того, в данном изобретении предлагают средство для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающее статины, предпочтительно питавастатин.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают фармацевтическую композицию для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающую статины, предпочтительно питавастатин, и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение статинов, предпочтительно питавастатина, в качестве средства для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение статинов, предпочтительно питавастатина, для изготовления средства для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении.

Кроме того, в данном изобретении представляют способ усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки, включающий введение эффективного количества статинов, предпочтительно питавастатина, пациенту, которому вводили эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата.

Кроме того, в изобретении представляют способ уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки посредством усиления воздействия соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки, включающий введение эффективного количества статинов, предпочтительно питавастатина, пациенту, которому вводили эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата.

Кроме того, в данном изобретении предлагают средство для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата,

предупреждающего образование тромба, индуцированное разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающее статины, предпочтительно питавастатин.

5 Кроме того, в данном изобретении представляют фармацевтическую композицию для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата, предупреждающего образование тромба, индуцированное разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающую статины, предпочтительно питавастатин, и фармацевтически приемлемый носитель.

10 Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение статинов, предпочтительно питавастатина, в качестве средства для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата, предотвращающего образование тромба, индуцированное разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении.

15 Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение статинов, предпочтительно питавастатина, для изготовления средства для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата, предупреждающего образование тромба, индуцированное разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении.

20 Далее, в данном изобретении предусматривают способ усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата, предупреждающего образование тромба, индуцированное разрывом богатой липидами бляшки, включающий введение эффективного количества статинов, предпочтительно питавастатина, пациенту, которому вводили эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата.

25 Кроме того, в данном изобретении предусматривают способ предупреждения образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки, посредством усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата, предупреждающего образование тромба, вызванное разрывом богатой липидами бляшки, включающий введение эффективного количества статинов, предпочтительно питавастатина, пациенту, которому вводили эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата.

30 Кроме того, в данном изобретении предусматривают средство для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата, способствующего предупреждению и/или лечению острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающее статины, предпочтительно питавастатин.

35 Кроме того, в данном изобретении предусматривают фармацевтическую композицию для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающую статины, предпочтительно питавастатин, и фармацевтически приемлемый носитель.

40 Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение статинов, предпочтительно питавастатина, в качестве средства для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение статинов, предпочтительно питавастатина, для изготовления средства для усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии.

Более того, в данном изобретении предусматривают способ усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающий введение эффективного количества статинов, предпочтительно питавастатина, пациенту, которому вводили эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают способ предупреждения и/или лечения острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии в результате усиления эффекта соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающий введение эффективного количества статинов, предпочтительно питавастатина, пациенту, которому вводили эффективное количество соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата.

Кроме того, в данном изобретении представляют средство для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, уменьшающего, стабилизирующего и/или предупреждающего разрыв богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающее соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат.

Кроме того, в данном изобретении представляют фармацевтическую композицию для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, приводящего к уменьшению, стабилизации и/или предупреждению разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающую соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата в качестве средства для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, способствующего уменьшению, стабилизации и/или предупреждению разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата для изготовления средства для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, способствующего уменьшению, стабилизации и/или предупреждению разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают способ усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки, включающий введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата пациенту, которому вводили эффективное количество статинов, предпочтительно питавастатина.

Более того, в данном изобретении предусматривают способ уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в результате усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, способствующего уменьшению, стабилизации и/или предупреждению разрыва богатой липидами бляшки, включающий введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата пациенту, которому вводили эффективное количество статинов, предпочтительно питавастатина.

Кроме того, в данном изобретении предлагают средство для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, на предупреждение образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающее соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат.

Кроме того, в данном изобретении предлагают фармацевтическую композицию для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, на предупреждение образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающую соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата в качестве средства для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, предупреждающего образование тромба, индуцированное разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата для изготовления средства для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, на предупреждение образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении.

Более того, в данном изобретении предусматривают способ усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, предотвращающего образование тромба, индуцированное разрывом богатой липидами бляшки, включающий введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата пациенту, которому вводили эффективное количество статинов, предпочтительно питавастатина.

Более того, в данном изобретении предусматривают способ предупреждения образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки, посредством усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, способствующего предотвращению образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки, включающий введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата пациенту, которому вводили эффективное количество статинов, предпочтительно питавастатина.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают средство для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, на предупреждение и/или лечение острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающее соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат.

Кроме того, в данном изобретении представляют фармацевтическую композицию для усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции

периферической артерии, включающую соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата в качестве средства для усиления  
 5 эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии.

Кроме того, в данном изобретении предусматривают применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата для изготовления средства для  
 10 усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции  
 15 периферической артерии.

Более того, в данном изобретении представляют способ усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, в качестве профилактического и/или  
 20 терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающий введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата пациенту, которому вводили эффективное  
 количество статинов, предпочтительно питавастатина.

Кроме того, в данном изобретении представляют способ предупреждения и/или  
 25 лечения острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии посредством усиления эффекта статинов, предпочтительно питавастатина, в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого  
 30 инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, включающий введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата пациенту, которому вводили эффективное количество статинов, предпочтительно питавастатина.

#### Краткое описание рисунков

35 Фиг.1А представляет собой окрашенное азаном гистологическое изображение WHHL-кролика (наследственная гиперлипидемия Ватанабе (Watanabe)) (контроль).

Фиг.1В представляет собой окрашенное азаном гистологическое  
 40 изображение WHHL-кролика (питавастатин 0,5 мг/кг).

Фиг.1С представляет собой окрашенное азаном гистологическое изображение WHHL-кролика (соединение 1 10 мг/кг).

Фиг.1D представляет собой окрашенное азаном гистологическое  
 45 изображение WHHL-кролика (питавастатин 0,5 мг/кг и соединение 1 10 мг/кг).

Фиг.2А представляет собой диаграмму, демонстрирующую процент площади, оккупированной макрофагами в атеросклеротическом поражении, рассчитанный с использованием визуального анализа изображений, представленных на фиг.1А-1D.

Фиг.2В представляет собой диаграмму, демонстрирующую процент площади, оккупированной коллагеном в атеросклеротическом поражении, рассчитанный с  
 50 использованием визуального анализа изображений, представленных на фиг.1А-1D.

#### Лучший способ осуществления изобретения

В данном изобретении исследовали влияние комбинированного применения

статины и ингибитора АСАТ на стабилизацию бляшки на WHHL-кроликах.

Для исследования влияния указанных лекарственных средств на общий холестерин (ТС) плазмы одно или оба средства, соединение 1 (10 мг/кг) и питавастатин (0,5 мг/кг), вводили WHHL-кроликам с питьевой водой в течение 16 недель, чтобы определить ТС каждого из WHHL-кроликов. Результаты представлены в таблице 1.

| Таблица 1                                                           |                                                              |                          |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Лекарственные средства                                              | Общий холестерин плазмы (мг/дл), средняя величина $\pm$ S.E. | Степень ингибирования, % |
| Контрольная группа                                                  | 646,8 $\pm$ 27,1                                             |                          |
| Группа введения питавастатина (0,5 мг/кг)                           | 524,2 $\pm$ 35,6                                             | 19,0                     |
| Группа введения соединения 1 (10 мг/кг)                             | 648,3 $\pm$ 82,2                                             | -                        |
| Группа введения питавастатина (0,5 мг/кг) + соединения 1 (10 мг/кг) | 544,7 $\pm$ 36,0                                             | 15,8                     |

В то время как в группе отдельного введения питавастатина ТС снижался на 19%, в группе отдельного введения соединения 1 не наблюдали никакого влияния на ТС, так как ТС, определенный после введения одного соединения 1, оказался, в основном, таким как ТС контроля. Кроме того, ТС, определенный после комбинированного введения питавастатина и соединения 1, был, в основном, подобен ТС, определенному после введения одного питавастатина.

Далее, исследовали влияние лекарственных средств на показатель площади бляшки аорты. Результаты представлены в таблице 2.

| Таблица 2                                                           |                                         |                          |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|
| Лекарственные средства                                              | Показатель площади аортальной бляшки, % | Степень ингибирования, % |
| Контрольная группа                                                  | 49,6 $\pm$ 5,0                          |                          |
| Группа введения питавастатина (0,5 мг/кг)                           | 47,1 $\pm$ 6,6                          | 5,0                      |
| Группа введения соединения 1 (10 мг/кг)                             | 43,7 $\pm$ 4,1                          | 11,9                     |
| Группа введения питавастатина (0,5 мг/кг) + соединения 1 (10 мг/кг) | 33,1 $\pm$ 7,6                          | 33,3                     |

В то время как отдельное введение питавастатина и отдельное введение соединения 1 снижало показатель площади бляшки аорты на 5,0% и 11,9%, соответственно, комбинированное введение питавастатина и соединения 1 значительно снижало показатель площади бляшки аорты на 33,3%.

Помимо оценки ТС проводили гистологическое исследование аорты, удаленной у каждого WHHL-кролика. После завершения исследования дугу аорты каждого кролика фиксировали погружением в 4% параформальдегид в течение ночи, а затем заливали парафином обычным способом, чтобы получить парафиновый срез. Парафиновый срез окрашивали краской азан. Приготовленный таким образом препарат исследовали под микроскопом, а полученное изображение исследовали с помощью программного обеспечения системы визуального анализа (Win Roof, Ver 5.0, MITANI CORPORATION), чтобы установить процент площади бляшки, оккупированной макрофагами, и процент площади бляшки, оккупированной коллагеном. Фиг.1А-1D представляют собой сделанные при микроскопии фотографии окрашенных азаном дуг аорты WHHL-кроликов, а фиг.2А и 2В представляют собой диаграммы, на которых показаны результаты анализа изображений, представленных на фиг.1А-1D. В этом отношении следует отметить, что фиг.1А представляет собой сделанную при микроскопии фотографию контрольной группы, животным которой не вводили никакого лекарственного средства, фиг.1В представляет собой сделанную

при микроскопии фотографию группы, животным которой вводили один питавастатин, фиг.1С представляет собой сделанную при микроскопии фотографию группы, животным которой вводили одно соединение 1, а фиг.1D представляет собой сделанную при микроскопии фотографию группы, животным которой вводили в комбинации питавастатин и соединение 1.

В случае контрольной группы, животным которой не вводили никакого лекарственного средства, аккумуляцию пенистых клеток, происходящих из макрофагов, и небольшое количество коллагена наблюдали от поверхности сгущенного внутреннего повреждения к средней части повреждения (см. фиг.1А), а процент площади бляшки, оккупированной макрофагами, составлял 29,5%. Коллаген обнаруживали в участке от средней части к более глубокому слою повреждения и вокруг макрофагов (см. фиг.1А), а процент площади, оккупированной коллагеном, составлял 26,5%. В обоих случаях, отдельного введения питавастатина и отдельного введения соединения 1, имело место ингибирование образования макрофагальных, пенистых клеток по сравнению с контрольной группой (см. фиг.1В и 1С, соответственно), а процент площади бляшки, оккупированной макрофагами, снижался до 17,1% и 14,9%, соответственно. Кроме того, в обоих случаях, введения одного питавастатина и введения одного соединения 1, содержание коллагена в бляшках возрастало, а процент площади, оккупированной коллагеном, составлял 34,7% и 44,8%, соответственно. В случае комбинированного введения питавастатина и соединения 1, ингибирование образования макрофагальных, пенистых клеток происходило в большей степени по сравнению с введением одного питавастатина или одного соединения 1, а процент площади бляшки, оккупированной макрофагами, составлял только 5,3%. Кроме того, процент площади бляшки, оккупированной коллагеном, значительно возрастал - до 56,1%. Сделанная при микроскопии фотография на фиг.1D указывает, что комбинированное введение питавастатина и соединения 1 в большей степени стабилизирует бляшки по сравнению с введением одного питавастатина или одного соединения 1.

Фиг.2А и 2В представляют собой диаграммы, на которых показан процент площади, оккупированной макрофагами, и процент площади, оккупированной коллагеном, в атеросклеротическом поражении, соответственно, установленный при использовании визуального анализа изображений, представленных на фиг.1А-1D. На фиг.2А и 2В «контроль» представляет собой контрольную группу животных, которым не вводили никакого лекарственного средства, «питавастатин (0,5 мг/кг)» означает группу животных, которым вводили один питавастатин, «соединение 1 (10 мг/кг)» подразумевает группу животных, которым вводили одно соединение 1, и «питавастатин и соединение 1» означает группу животных, которым вводили питавастатин и соединение 1 в комбинации. Как показано на фиг.2А и 2В, контрольная группа имела наивысший процент оккупированной макрофагами площади в атеросклеротическом поражении и наименьший процент оккупированной коллагеном площади в атеросклеротическом поражении из числа указанных четырех групп. Кроме того, введение одного питавастатина или одного соединения 1 имело тенденцию к снижению процента площади, оккупированной макрофагами, в атеросклеротическом поражении и к увеличению процента площади, оккупированной коллагеном, в атеросклеротическом поражении по сравнению с контрольной группой, т.е. введение одного питавастатина или одного соединения 1 оказывало в некоторой степени влияние на стабилизацию бляшек. Далее, комбинированное введение питавастатина и соединения 1 в большей степени снижало процент площади,

оккупированной макрофагами, в атеросклеротическом поражении и увеличивало процент площади, оккупированной коллагеном, в атеросклеротическом поражении, т.е. в группе комбинированного введения питавастатина и соединения 1 наблюдали эффект значительной стабилизации бляшки.

Как отмечают выше, питавастатин не только снижал уровни ТС у WHHL-кроликов и при этом несколько уменьшал бляшки, но он также стабилизировал бляшки, уменьшая количество макрофагов и увеличивая коллаген в бляшках. Соединение 1 также оказывало действие, уменьшающее бляшки, снижая количество макрофагов и увеличивая содержание коллагена. Однако на основании факта, что введение одного соединения 1 не снижало ТС, можно считать, что соединение 1 действует непосредственно на макрофаги в бляшках, ингибируя АСАТ так, чтобы ингибировать образование макрофагальных пенных клеток. Кроме того, комбинированное введение питавастатина и соединения 1 не только значительно уменьшало бляшки, но также в большей степени снижало процент оккупированной макрофагами площади в атеросклеротическом поражении и увеличивало процент оккупированной коллагеном площади в атеросклеротическом поражении по сравнению с группой введения одного питавастатина или одного соединения 1. Это указывает, что комбинированное введение питавастатина и соединения 1 оказывает более значительное влияние на повышение стабильности бляшек.

Как отмечают выше, данное изобретение относится к способу уменьшения богатой липидами бляшки, способу стабилизации богатой липидами бляшки и/или способу предупреждения разрыва богатой липидами бляшки. Упомянутые способы согласно данному изобретению можно использовать отдельно или в комбинации двух или более способов. Так как разрыв богатой липидами бляшки часто предотвращают стабилизацией богатой липидами бляшки, предпочтительно, чтобы способ стабилизации богатой липидами бляшки и способ предупреждения разрыва богатой липидами бляшки применяли вместе. В данном описании приводят ситуацию, когда применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и статинов, таких как питавастатин, в отношении упомянутых способов согласно данному изобретению, осуществляют отдельно или в комбинации двух или более из них, например в отношении (1) способа уменьшения богатой липидами бляшки, (2) способа стабилизации богатой липидами бляшки, (3) способа предупреждения разрыва богатой липидами бляшки, (4) способа уменьшения богатой липидами бляшки и стабилизации богатой липидами бляшки, (5) способа уменьшения богатой липидами бляшки и предупреждения разрыва богатой липидами бляшки, (6) способа стабилизации богатой липидами бляшки и предупреждения разрыва богатой липидами бляшки или (7) способа уменьшения богатой липидами бляшки, стабилизации богатой липидами бляшки и предупреждения разрыва богатой липидами бляшки, просто называют уменьшение, стабилизация и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки.

Точнее, в данном изобретении представляют способ уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки, включающий введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей активный ингредиент, составленный из одного или более из соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата вместе с питавастатином, пациенту, у которого имеется богатая липидами бляшка. Кроме того, в данном изобретении также предусматривают фармацевтическую композицию, которая может повышать действие, способствующее уменьшению, стабилизации и/или предупреждению разрыва

богатой липидами бляшки, включающую активный ингредиент, составленный из одного или более из соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата, питавастатина, и фармацевтически приемлемый носитель.

5 Комбинированное введение соединения 1 согласно данному изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина значительно уменьшает богатую липидами бляшку, увеличивает содержание коллагена и снижает процент площади бляшки, оккупированной макрофагами, по сравнению с отдельным  
10 введением любого одного из них и поэтому может повышать стабильность богатой липидами бляшки, предупреждать разрыв богатой липидами бляшки и усиливать действие, предотвращающее образование тромба. Поэтому в данном изобретении также представляют профилактическое и/или терапевтическое средство для различных связанных с тромбозом заболеваний, таких как тромбоз, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и обструкция  
15 периферической артерии, фармацевтическую композицию, профилактический и/или терапевтический способ с использованием профилактического и/или терапевтического средства или его фармацевтической композиции и применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для изготовления  
20 профилактического и/или терапевтического средства или фармацевтической композиции.

Кроме того, так как статины, такие как питавастатин, значительно повышают эффект соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки,  
25 в данном изобретении также представляют средство для усиления фармакологического действия соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата, способствующего уменьшению, стабилизации и/или предупреждению разрыва богатой липидами бляшки, включающее статины, предпочтительно питавастатин.  
30

Кроме того, так как соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат значительно усиливает эффект статинов, таких как питавастатин, на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки, в данном изобретении также представляют средство для усиления  
35 фармакологического действия статинов, предпочтительно питавастатина, способствующего уменьшению, стабилизации и/или предупреждению разрыва богатой липидами бляшки, включающее соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат.

40 Соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат и питавастатин, которые следует использовать в данном изобретении, можно готовить отдельно в разных препаратах, например, по следующим способам, и такие разные фармацевтические препараты можно использовать одновременно, отдельно или последовательно. Альтернативно эффективное количество соединения 1, его  
45 фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективное количество питавастатина можно смешивать в соответствующем соотношении, чтобы приготовить их в одной лекарственной форме. Примеры таких препаратов включают пероральные средства и парентеральные средства, такие как инъекции, суппозитории, мази и пластыри. Указанные препараты можно получать по способу приготовления,  
50 хорошо известному специалистам в данной области, с использованием фармацевтически подходящего носителя в качестве компонента, выбранного в соответствии с лекарственной формой. В данном изобретении также можно

использовать фармацевтически приемлемую соль соединения 1 или гидрат соединения 1 или его фармацевтически приемлемую соль, и указанные фармацевтически приемлемую соль и гидрат можно получать обычным способом. Так, примеры кислоты для образования фармацевтически приемлемой соли, например

5 аддитивной соли кислоты, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота и йодистоводородная кислота; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, молочная кислота, янтарная кислота, винная кислота,

10 яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, метансульфоновая кислота, безиловая кислота и толуолсульфоновая кислота. В качестве активного ингредиента соединение 1 согласно данному изобретению, его фармацевтически приемлемую соль и его гидрат можно использовать отдельно или в комбинации двух или более из них.

15 Пероральные твердые препараты, такие как таблетки, покрытые таблетки, гранулы, порошки и капсулы можно готовить, например, добавлением наполнителя и, если необходимо, связующего вещества, дезинтегратора, смазки, красителя, корригента или вкусового вещества к соединению 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрату и/или питевастатину обычным способом. Также можно

20 применять такие добавки, которые обычно используют в данной области. Примеры наполнителя включают лактозу, сахарозу, хлорид натрия, глюкозу, крахмал, карбонат кальция, каолин, микрокристаллическую целлюлозу и кремневую кислоту. Примеры связующего вещества включают воду, этанол, пропанол, простой сироп,

25 раствор глюкозы, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, шеллак, фосфат кальция и поливинилпирролидон. Примеры дезинтегратора включают сухой крахмал, альгинат натрия, агаровый порошок,

30 бикарбонат натрия, карбонат кальция, лаурилсульфат натрия, моноглицерид стеариновой кислоты и лактозу. Примеры смазки включают очищенный тальк, соли стеариновой кислоты, буру и полиэтиленгликоль. Примеры корригента включают сахарозу, апельсиновую корку, лимонную кислоту и винную кислоту.

Пероральные жидкие препараты, такие как жидкости для внутреннего применения,

35 сиропы и эликсиры, можно получать, например, если необходимо, добавлением корригента, буферного средства, стабилизатора или вкусового вещества к соединению 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрату и/или питевастатину обычным способом. В случае корригента можно использовать такие

40 корригенты, как упомянутые выше. Примеры буферного средства включают цитрат натрия. Примеры стабилизатора включают трагакант, аравийскую камедь и желатин.

Инъекционные препараты, такие как инъекции для подкожного введения, инъекции для внутримышечного введения и инъекции для внутривенного введения, если

45 необходимо, можно готовить, например, добавлением pH-регулятора, буферного средства, стабилизатора, тонизирующего средства или местного обезболивающего средства к соединению 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрату и/или питевастатину обычным способом. В этом случае примеры pH-регулятора и буферного средства включают цитрат натрия, ацетат натрия и фосфат натрия.

50 Примеры стабилизатора включают пиросульфит натрия, EDTA, тиогликолевую кислоту и тиомолочную кислоту. Примеры местного обезболивающего средства включают гидрохлорид прокаина и гидрохлорид лидокаина. Примеры тонизирующего средства включают хлорид натрия и глюкозу.

Соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат и/или питавастатин можно готовить в виде других лекарственных форм в соответствии с хорошо известными способами.

Полученные таким образом различные препараты можно упаковывать отдельно. В этом случае каждый из фармацевтических препаратов вынимают из упаковки при введении. Альтернативно указанные различные фармацевтические препараты можно упаковывать в виде формы, подходящей для комбинированного введения на одну дозу.

Фармацевтическую композицию согласно данному изобретению, проявляющую действие, значительно уменьшающее, стабилизирующее и предупреждающее разрыв богатой липидами бляшки, можно эффективно использовать не только в качестве профилактического и/или терапевтического лекарственного средства для уменьшения, стабилизации и предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, а также в качестве профилактического и/или терапевтического лекарственного средства для предупреждения образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки, профилактического и/или терапевтического лекарственного средства для острого коронарного синдрома, профилактического и/или терапевтического лекарственного средства для острого инфаркта миокарда, профилактического и/или терапевтического лекарственного средства для нестабильной стенокардии и профилактического и/или терапевтического лекарственного средства для обструкции периферической артерии.

Хотя доза фармацевтической композиции согласно данному изобретению, которая оказывает действие, повышающее стабильность бляшки, варьирует, например, в зависимости от веса тела, возраста, пола и признака болезни пациента, лекарственной формы и количества доз, ежедневная дозировка соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата для взрослого пациента обычно составляет от 0,01 до 1000 мг, предпочтительно от 0,1 до 100 мг, которую предпочтительно вводят перорально или парентерально одной дозой или несколькими разделенными дозами. Ежедневная доза питавастатина для взрослого пациента обычно составляет от 0,01 до 16 мг, предпочтительно от 0,05 до 4 мг, более предпочтительно от 0,1 до 2 мг, которую предпочтительно вводят перорально одной дозой или несколькими отдельными дозами. В случае, когда соединение 1, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат и питавастатин готовят отдельно в виде разных препаратов, указанные препараты вводят в одно и то же время или вводят с интервалом от 15 мин до 24 час.

#### **Примеры**

В дальнейшем данное изобретение будет описано подробно со ссылкой на следующие примеры, однако данное изобретение не ограничивают этими примерами.

WHNL-кролик описан и разработан как линия Dr. Yoshio Watanabe, бывшим профессором медицины университета в Кобе, в 1973 году. WHNL-кролик является модельным животным, у которого естественным образом развивается гиперхолестеринемия и атериосклероз. Используя таких WHNL-кроликов, исследовали влияние лекарственных средств на стабилизацию бляшек в соответствии со следующим способом.

#### (1) Способ исследования

##### 1. Тестируемое животное

Самцов гомозиготных WHNL-кроликов (Kitayama Labes, Nagano) покупали у фирмы Oriental Yeast (Tokyo), и WHNL-кроликов в возрасте приблизительно 4 месяцев

использовали для эксперимента. Для контроля отдельного введения питавастатина, отдельного введения соединения 1, комбинированного введения питавастатина и соединения 1 8 WHNL-кроликов, 7 WHNL-кроликов, 3 WHNL-кролика и 4 WHNL-кролика использовали, соответственно.

5 2. Тестируемые лекарственные средства, способы получения и введения тестируемых лекарственных средств и продолжительность периода введения лекарственных средств

Питавастатин был синтезирован и поставлялся фирмой Nissan Chemical Industries, Ltd. (Tokyo). В случае введения питавастатина 0,5 мг/кг питавастатина, растворенного в 400 мл питьевой воды (что является средним количеством питьевой воды на кролика в день), вводили каждому кролику. В случае введения соединения 1 10 мг/кг соединения 1 (в виде свободного основания), растворенного в 400 мл ионообменной воды (что является средним количеством питьевой воды на кролика в день), вводили каждому кролику. Одно или оба лекарственных средства вводили в течение 16 недель.

3. Наблюдение и способы тестирования

A. Уровень содержания общего холестерина (ТС) в плазме

20 На следующее утро после последнего введения каждого из кроликов помещали в удерживающий бокс и ухо кролика стерилизовали спиртом. Затем приблизительно 1 мл крови брали из вены уха шприцем, содержащим EDTA (конечная концентрация 0,1%). Собранную кровь центрифугировали при 4200xg в течение 5 мин, чтобы фракционировать плазму. ТС определяли, используя E-тест Wako (по способу

25 B. Оценка показателя площади бляшки аорты и морфологическое исследование

Кролика перфузировали при давлении перфузии 120 мм H<sub>2</sub>O физиологическим раствором, вводимым от верхушки сердца приблизительно в течение 5 мин. Далее кролика перфузировали 4% параформальдегидом таким же способом, который описан выше, чтобы фиксировать аорту. Аорту удаляли у кролика и отделяли жировую и соединительную ткань, присоединенную к аорте. Иссечение производили вдоль меньшего изгиба аорты, а затем частично иссекали больший изгиб аорты. Аорту помещали посередине между пластиковыми пленками таким образом, чтобы видеть внутреннюю сторону аорты, и получали макроизображение (CAMEDIA E-10, производства фирмы Olympus Corporation). На основании изображения анализировали площадь бляшки (т.е. площадь липидного отложения) и площадь внутренней поверхности аорты с помощью анализатора изображения (Win Roof Ver. 5.0, производства MITANI CORPORATION). Показатель площади бляшки аорты каждого из кроликов получали, используя формулу:

Площадь бляшки/площадь внутренней поверхности аорты × 100

После окончания определения дуги аорты каждого кролика погружали в 4% параформальдегид в течение ночи для фиксации, а затем заливали в парафин обычным способом, чтобы получить парафиновый срез. Парафиновый срез окрашивали азаном. Приготовленный таким образом препарат исследовали под микроскопом, полученное изображение анализировали с помощью программного обеспечения системы визуального анализа (Win Roof Ver. 5.0, производства MITANI CORPORATION), чтобы установить процент площади бляшки, оккупированной макрофагами, и процент площади бляшки, оккупированной коллагеном.

4. Статистический анализ и способы обработки данных

Результаты определения ТС и показатель площади аортальной бляшки выражали

как среднюю величину  $\pm$  среднюю квадратичную погрешность. Критерий значимости между контрольной группой и группами, которым вводили лекарственные средства, определяли, используя тест Дуннетта (Dunnett). Гистологические данные оценивали с точки зрения процента площади бляшки, оккупированной макрофагами, и процента площади бляшки, оккупированной коллагеном.

## (2) Результаты

### А. Уровень ТС

Эффект питавастатина и соединения 1 на ТС показан в таблице 1. В то время как питавастатин снижал ТС на 19%, соединение 1 не оказывало никакого эффекта на ТС. ТС, определенный после комбинированного введения питавастатина и соединения 1, был, в основном, такой как ТС, определенный после отдельного введения питавастатина.

### В. Показатель площади бляшки аорты

Эффект питавастатина и соединения 1 на показатель площади аортальной бляшки продемонстрирован в таблице 2. У животных группы отдельного введения питавастатина и отдельного введения соединения 1 показатель площади бляшки аорты снижался на 5,0% и 11,9%, соответственно. Комбинированное введение питавастатина и соединения 1 значительно снижало показатель площади бляшки аорты - на 33,3%.

### С. Гистологические данные

Фиг.1А-1D представляют собой фотографии, сделанные при микроскопическом исследовании окрашенных азаном дуг аорт WHHL-кроликов, а фиг.2А и 2В представляют собой диаграммы, которые демонстрируют результаты анализа изображений, представленных на фиг.1А-1D.

В случае контрольной группы аккумуляцию пенистых клеток, происходящих из макрофагов, наблюдали от поверхности стуженного внутреннего повреждения к средней части повреждения (см. фиг.1А). Процент площади бляшки, оккупированной макрофагами, составлял 29,5%, который оказался наивысшим среди четырех групп. Коллаген обнаруживали в участке от средней части до более глубокого слоя повреждения и вокруг макрофагов (см. фиг.1А). Процент площади бляшки, оккупированной коллагеном, составлял 26,5%, что оказалось наиболее низким процентом среди четырех групп. Бляшки, обнаруженные в контрольной группе, были нестабильными, так как они были бедны волокнистыми компонентами и богаты пенистыми клетками, происходящими из макрофагов. В обоих случаях, отдельного введения питавастатина и отдельного введения соединения 1, происходило ингибирование образования макрофагальных пенистых клеток по сравнению с контрольной группой (см. фиг.1В и 1С, соответственно), проценты площади бляшки, оккупированной макрофагами, снижались до 17,1% и 14,9%, соответственно. Кроме того, в обоих случаях, отдельного введения питавастатина и отдельного введения соединения 1, содержание коллагена в бляшках увеличивалось, а процент площади бляшки, оккупированной коллагеном, составлял 34,7% и 44,8%, соответственно, что было выше, чем в контрольной группе. Бляшки, обнаруженные после отдельного введения питавастатина или соединения 1, были стабилизированы. В случае комбинированного введения питавастатина и соединения 1 образование макрофагальных пенистых клеток ингибировалось в большей степени по сравнению с отдельным введением питавастатина или соединения 1, а процент площади бляшки, оккупированной макрофагами, составил только 5,3%. Кроме того, процент площади бляшки, оккупированной коллагеном, составил 56,1%, который оказался наивысшим

среди четырех групп. Бляшки, выявленные после комбинированного введения питавастатина и соединения 1, были более стабилизированными по сравнению с бляшками, которые наблюдали после отдельного введения питавастатина или соединения 1.

5 Как описывают выше, питавастатин не только снижал уровни ТС у WHHL-кроликов и уменьшал площадь бляшки, но также стабилизировал бляшки у WHHL-кроликов посредством уменьшения количества макрофагов и увеличения коллагена в бляшках. Соединение 1 также оказывало действие, приводящее к  
10 уменьшению площади бляшки, снижению количества макрофагов и увеличению коллагена. На основании факта, что отдельное введение соединения 1 не снижало ТС, можно заключить, что соединение 1 действует непосредственно на макрофаги в бляшках, ингибируя АСАТ с тем, чтобы происходило ингибирование образования макрофагальных пенистых клеток. Кроме того, комбинированное введение  
15 питавастатина и соединения 1 вызывало качественное изменение, такое как снижение количества макрофагов и увеличение коллагена, а также количественное изменение, такое как уменьшение площади бляшки, в большей степени по сравнению с группой отдельного введения питавастатина или соединения 1. Т.е. комбинированное введение  
20 питавастатина и соединения 1 оказывало сильное влияние на повышение стабилизации бляшки.

#### Промышленное применение

Согласно данному изобретению оказывается возможным обеспечивать  
25 фармацевтической композицией для уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, средством для предупреждения и/или лечения образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки, и профилактическим и/или терапевтическим лекарственным средством для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда,  
30 нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии. Точнее, оказалось возможным обеспечить лекарственным средством, фармацевтическим препаратом или фармацевтической композицией, характеризующимися более сильным действием, приводящим к уменьшению, стабилизации и/или предотвращению разрыва богатой липидами бляшки в результате уменьшения площади бляшки в поражении,  
35 ингибирования аккумуляции макрофагов и увеличения содержания коллагена вследствие комбинированного введения эффективного количества 2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
40 и питавастатина или лекарственного средства, фармацевтического препарата или фармацевтической композиции для усиления такого действия.

#### Формула изобретения

##### 1. Применение

45 2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для изготовления средства для уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки, предназначенного для  
50 одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени эффективного количества 2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метил-тио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата

и эффективного количества питавастатина.

## 2. Применение

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-  
6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
и питавастатина для изготовления средства для уменьшения, стабилизации и/или  
предупреждения разрыва богатой липидами бляшки, предназначенного для введения  
эффективного количества

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-  
6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
и эффективного количества питавастатина в виде единого фармацевтического  
препарата.

3. Применение питавастатина для изготовления средства для усиления эффекта 2-[4-  
[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-  
6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
на уменьшение, стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами  
бляшки в атеросклеротическом поражении.

## 4. Применение

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-  
6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
для изготовления средства для усиления эффекта питавастатина на уменьшение,  
стабилизацию и/или предупреждение разрыва богатой липидами бляшки в  
атеросклеротическом поражении.

## 5. Применение

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-  
6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
и питавастатина для изготовления средства для предупреждения образования тромба,  
вызванного разрывом богатой липидами бляшки, предназначенного для  
одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени  
эффективного количества

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-  
6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
и эффективного количества питавастатина.

## 6. Применение

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-  
6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
и питавастатина для изготовления средства для предупреждения образования тромба,  
вызванного разрывом богатой липидами бляшки, предназначенного для введения  
эффективного количества

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-  
6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
и эффективного количества питавастатина в виде единого фармацевтического  
препарата.

7. Применение питавастатина для получения средства для усиления эффекта  
2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-  
6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата  
на предотвращение образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами  
бляшки в атеросклеротическом поражении.

## 8. Применение

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата для изготовления средства для усиления эффекта питавастатина на предупреждение образования тромба, вызванного разрывом богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении.

#### 9. Применение

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для изготовления профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, где средство предназначено для одновременного введения или раздельного введения с интервалом времени эффективного количества

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина.

#### 10. Применение

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина для изготовления профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии, предназначенное для введения эффективного количества

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и эффективного количества питавастатина в виде единого фармацевтического препарата.

11. Применение питавастатина для изготовления средства для усиления эффекта 2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии.

#### 12. Применение

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата для изготовления средства для усиления эффекта питавастатина в качестве профилактического и/или терапевтического средства для острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и/или обструкции периферической артерии.

13. Фармацевтическая композиция для уменьшения, стабилизации и/или предупреждения разрыва богатой липидами бляшки в атеросклеротическом поражении, включающая эффективное количество

2-[4-[2-(бензимидазол-2-илтио)этил]пиперазин-1-ил]-N-[2,4-бис(метилтио)-6-метил-3-пиридил]ацетамида, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата и питавастатина и фармацевтически приемлемый носитель, при этом композиция предназначена для введения в виде единого фармацевтического препарата, содержащего указанные активные ингредиенты, пациенту, нуждающемуся в этом.



ФИГ. 1А



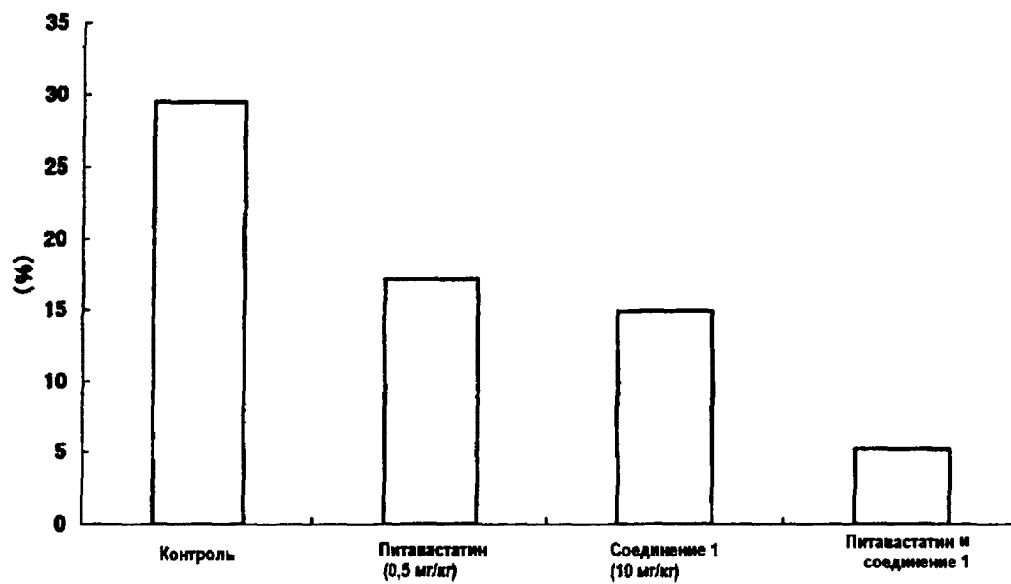
ФИГ. 1В



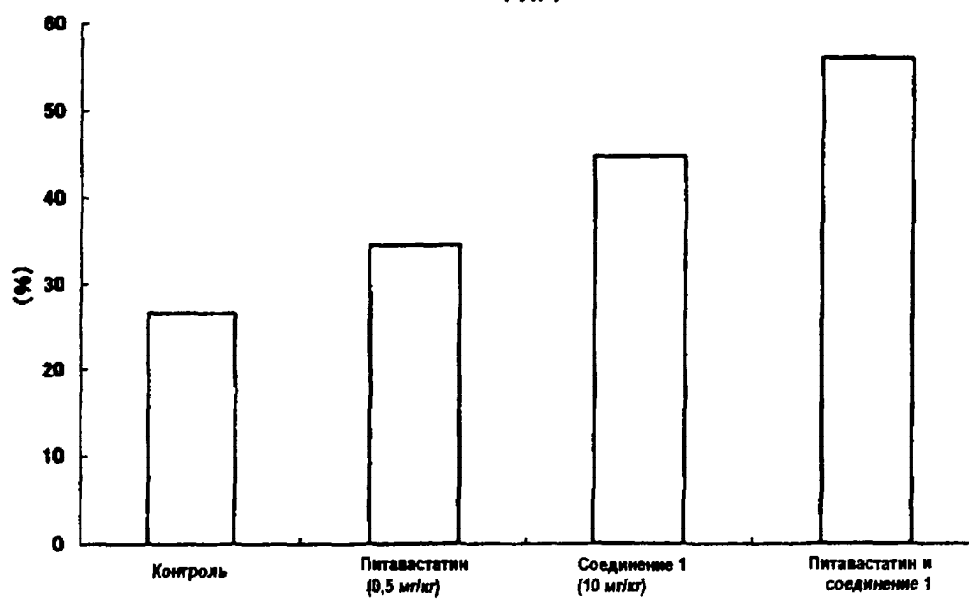
ФИГ. 1С



ФИГ. 1D



ФИГ. 2А



ФИГ. 2В