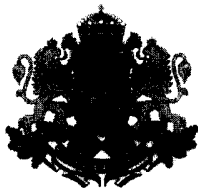


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 10110479A

(51) A61K 31/41

A61K 31/4178

A61K 31/4184

A61K 31/519

A61P 9/04

A61P 9/10

A61P 3/10

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 10110479

(22) Заявено на 18.01.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9903028- (32) 27.08.1999 (33) SE
0

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 | 29.01.2010

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SANOI - AVENTIS DEUTSCHLAND
GMBH, ., D-65929 FRANKFURT,
BRUENINGSTRASSE 50 (DE);

(72) Изобретател(и):

SCHOELKENS, Bernard ., 65779
Kelkheim (DE); BENDER, Norbert ., D-65719
Hofheim (DE); RANGOONWALA, Badrudin .,
D-65719 Hofheim (DE); DAGENALS, Gilles .,
Montreal (CA); GERSTEN, Hertzell .,
Hamilton, Ontario L8S 4L8 (CA);
LJUNGGREN, Anders ., S-43163 Moelndal (SE
) ; YUSUF, Salim ., L8S 4L8 Hamilton, Ontario (CA);

(74) Представител по индустриална
собственост:

Правда Георгиева Бойкова, 1408 София,
ул. "Димитър Манов" 20

(86) № на PCT заявка:

PCT/ EP2000 / 008341, 25.08.2000

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2001 / 015673, 08.03.2001

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ ЗА
ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ НА УДАР, ДИАБЕТИ И/ИЛИ КОНГЕСТИВНА СЪРДЕЧНА
НЕДОСТАТЪЧНОСТ

(57) Изобретението се отнася до използването на ангиотензин II тип 1 рецепторен (AT II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно за производството на медикамент за предпазване от удар, диабет и/или конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF).

6 претенции, 0

BG 10110479A

26.09.09

ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ ЗА ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ НА УДАР, ДИАБЕТИ И/ИЛИ КОНГЕСТИВНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до използване на инхибитор от ренин-ангиотензиновата система (RAS) или фармацевтично приемливо негово производно в производството на медикамент за предотвратяване на удар, диабет и/или конгестивна (застойна) сърдечна недостатъчност (CHF).

Предшестващо състояние на техниката

Съединения, които повлияват RAS са добре познати в нивото на техниката и се използват при лечение на кардиоваскуларни заболявания, по-специално артериална хипертония и сърдечна недостатъчност. Основно RAS може да бъде повлияна инхибиране на ензимни, синтетични ангиотензини или чрез блокиране на съответните рецептори на ефекторни участъци (в молекулата на имуноглобулина). Налични днес са инхибитори на ангиотензинния, превръщащ ензим (ACE) и ангиотензин II тип 1 рецептор (AT II) антагонисти.

Съединения, които повлияват RAS, включително AT II антагонисти са използвани обикновено за лечение на различни кардиоваскуларни заболявания, по-специално при пациенти, проявяващи високо кръвно налягане. Използването на посочените съединения при предотвратяване на кардиоваскуларни разстройства е много по-малко разпространено и използването на посочените съединения при предотвратяване на удар, диабет и/или CHF е досега непознато.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до използване на ангиотензин II тип 1 рецепторен (AT II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно в производството на медикамент за предотвратяване на удар, по-специално при пациенти проявяващи нормално или ниско кръвно налягане.

Настоящото изобретение по-нататък се отнася до използването на ангиотензин II тип 1 рецепторен (AT II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно в производството на медикамент за предотвратяване на диабет.

Настоящото изобретение също се отнася до използването на ангиотензин II тип 1 рецепторен (AT II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно в производството на медикамент за предотвратяване на развитие на конгестивна сърдечна недостатъчност при пациенти с несъществуваща по-рано конгестивна сърдечна недостатъчност, т.е. без признаци или симптоми на конгестивна сърдечна недостатъчност.

Друг аспект на изобретението е фармацевтичен състав за използване при предотвратяване на удар, диабет и/или конгестивна сърдечна недостатъчност, съдържащ терапевтично ефективно количество ангиотензин II тип 1 рецепторен (AT II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно.

По-нататъшен аспект на изобретението е използването на ангиотензин II тип 1 рецепторен (АТ II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно при предотвратяването на удар, диабет и/или конгестивна сърдечна недостатъчност, чрез приемане на ангиотензин II тип 1 рецепторен (АТ II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно от пациент, нуждаещ се от такова предотвратяване.

Подробно описание на изобретението

Изненадващо бе намерено, че кардиоваскуларни и метаболитни разстройства, такива като удар, диабети и конгестивна сърдечна недостатъчност могат да бъдат предотвратени чрез използване на ангиотензин II тип 1 рецепторен (АТ II) антагонист.

Настоящото изобретение изненадва особено в това, че специално пациенти с по същество поддържани сърдечни функции и/или инхибиране на нормално или ниско кръвно налягане имат подчертано полза от превантивно действие на ангиотензин II тип 1 рецепторен (АТ II) антагонист.

Пациенти, проявяващи нормално или ниско кръвно налягане са познати като нормотензивни, т.е. с нормално кръвно налягане. Примери в справочни ръководства, дефиниращи стойности на кръвно налягане за групи от различни пациенти, включващи различни възрасти, включват справочни издания от WHO и INC(USA). В настоящето изобретение, подходяща дефиниция за нормално или ниско кръвно налягане може да бъде намерена в INC IV, което е включено тук чрез референция.

В настоящето изобретение "удар" включва и двата случая фатален и нефатален.

В настоящето изобретение "инхибитор от ренин-ангиотензин

системата (RAS) или фармацевтично приемливо негово производно" включва някое съединение, което само по себе си или при прием блокира негативните ефекти на ангиотензин II върху васкулатурата блокирайки неговия ефект върху рецептора.

В настоящето изобретение "диабети" включва двата тип I диабети, също познати като инсулинзависещ, захарен диабет (IDMM) и тип II диабет, също познат като не-инсулинзависещ захарен диабет (NIDOM).

Когато ангиотензин II тип 1 рецепторен (AT II) антагонистът, използван в настоящето изобретение има няколко асиметрични въглеродни атома, те могат последователно да съществуват в няколко стереохимични форми. Настоящото изобретение включва смес от изомери, така както и индивидуални стереоизомери. Настоящото изобретение по-нататък включва геометрични изомери, ротационни изомери, енантиомери, рацемати и диастереомери.

Където е подходящо, ангиотензин II тип 1 рецепторни (AT II) антагонисти могат да бъдат използвани в неутрална форма, например като карбонова киселина или във формата на сол, за предпочитане фармацевтично приемлива сол, такава като натриева, калиева, амониева, калциева или магнезиева сол на изходното съединение. Където е подходящо съединенията изброени по-горе могат да бъдат използвани в хидролизирана естерна форма.

В настоящето изобретение ангиотензин II тип 1 рецепторни (AT II) антагонисти включват всички техни пролекарства, било то активни или неактивни *in vitro*. Така, макар че такива защитни производни могат да не притежават фармакологична активност *per se*, те могат да бъдат приемани, например парентерално или орално, и след това метаболизирани *in vivo* за да образуват фармакологично активни инхибитори RAS.

В настоящето изобретение, ангиотензин II тип 1 рецепторните (AT II) антагонисти могат да проявят дълъг срок на действие, среден срок на действие или къс срок на действие.

AT II антагонисти или фармацевтично приемливи техни производни, включително активни метаболити, които могат да бъдат използвани за предотвратяване на удар, диабет и/или конгестивна сърдечна недостатъчност, включват, но не ги ограничават, тези описани в европейски патентни заявки, публикации номера: 253310, 323841, 324377, 399731, 400974, 401030, 403158, 404159, 407102, 407342, 409332, 411507, 411766, 412594, 412848, 415886, 419048, 420237, 424317, 425211, 425921, 426021, 427463, 429257, 430300, 430709, 432737, 434038, 434249, 435827, 437103, 439969, 442473, 443568, 443983, 445811, 446062, 449699, 450566, 453210, 454511, 454831, 456442, 456442, 456510, 459136, 461039, 461040, 465323, 465368, 467207, 467715, 468372, 468470, 470543, 475206, 475898, 479479, 480204, 480659, 481448, 481614, 483683, 485929, 487252, 487745, 488532, 490587, 490820, 492105, 497121, 497150, 497516, 498721, 498722, 498723, 499414, 499415, 499416, 500297, 500409, 501269, 501892, 502314, 502575, 502725, 503162, 503785, 503838, 504888, 505098, 505111, 505893, 505954, 507594, 508393, 508445, 508723, 510812, 510813, 511767, 511791, 512675, 512676, 512870, 513533, 513979, 514192, 514193, 514197, 514198, 514216, 514217, 515265, 515357, 515535, 515546, 515548, 516392, 517357, 517812, 518033, 518931, 520423, 520723, 520724, 521768, 522038, 523141, 526001, 527534 и 528762.

Други всички антагонисти, включително тези разкрити в международни патентни заявки, публикации номера: WO 91/00277, WO 91/00281, WO 91/11909, WO 91/11999, WO 91/12001, WO 91/12002, WO 91/13063, WO 91/15209, WO 91/15479, WO 91/16313, WO 91/17148, WO 91/18888, WO 91/19697, WO 91/19715, WO

92/00067, WO 92/00068, WO 92/00977, WO 92/02510, WO 92/04335, WO 92/04343, WO 92/05161, WO 92/06081, WO 92/07834, WO 92/07852, WO 92/09278, WO 92/09600, WO 92/10189, WO 92/11255, WO 92/14714, WO 91/16523, WO 92/16552, WO 92/17469, WO 92/18092, WO 92/19211, WO 92/20651, WO 92/20660, WO 92/20687, WO 92/21666, WO 92/22533, WO 93/00341, WO 93/01177, WO 93/03018, WO 93/03033 и WO 93/03040.

Съдържанията на горепосочените европейски и международни патентни заявки са включени чрез споменаване в добавка към него.

Предпочитаните АТ II антагонисти или фармацевтично приемливи техни производни за използване в настоящето изобретение включват, но не го ограничават, съединения със следните общи, родови имена: кандесартан, кандесартан цилексетил, лосартан, валсартан, ирбесартан, тазосартан, телмисартан и епросартан.

Особено предпочитаните АТ II антагонисти или фармацевтично приемливи техни производни за използване в настоящето изобретение са кандесартан и кандесартан целексетил. Кандесартан и кандесартан цилексетил са познати от европейски патент № 459136 В1, US 5,196,444 и US 5,703,110 на Takeda Chemical Industries. Кандесартан цилексетил обикновено се произвежда и продава широко в света от AstraZeneca и Takeda, например под търговски имена Atacand[®], Amias[®] и Blopress[®].

Ренин-инхибитори или фармацевтично приемливи техни производни, включващи активни метаболити, които могат да бъдат използвани за предотвратяване на удар, диабети и/или конгестивна сърдечна недостатъчност включват, но не ограничават, следните съединения: еналкреин, RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; CGP 29287; CGP 38560; SR 43845; U-71038; A 62198 и A 64662.

Фармацевтични рецептурни състави

В един аспект, настоящето изобретение се отнася до фармацевтични рецептурни състави, съдържащи като активен инградиент ангиотензин II тип 1 рецепторен (AT II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно или пролекарство, включващо метаболити, за използване в предотвратяването на удар, диабет и/или конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF).

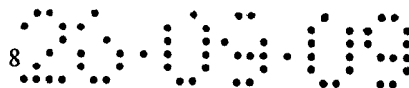
За клинична употреба, ангиотензин II тип 1 рецепторен (AT II) антагонист се оформя във фармацевтичен рецептурен състав за орален, интравенозен, подкожен, трахеален, бронхиален, вътреносов, белодробен, трансдермален, през бузата (вътреустно), ректален, парентерален или някакъв друг начин на приемане.

Фармацевтичната рецептура може да съдържа инхибитора в смес с фармацевтично приемлив адjuвант, разтворител и/или носител.

В приготвянето на фармацевтичните рецептурни състави от настоящето изобретение активният инградиент може да бъде смесен с твърди, прахообразни инградиенти, такива като лактоза, захароза, сорбитол, манитол, скорбяла, амилопектин, целулозни производни, желатин или друг подходящ инградиент, така както и с дезинтегриращи агенти и лубрикантни агенти, такива като магнезиев стеарат, калциев стеарат, натриев стеарил фумарат и полиетилен гликолови восъци. Сместа може след това да бъде обработена в гранули или пресована в таблетки.

Активният инградиент може да бъде отделно примесен с други, неактивни инградиенти, преди да бъде смесен за да образува рецептурния състав.

Меки желатинови капсули могат да бъдат приготвени с капсули съдържащи смес на активен инградиент на изобретението,

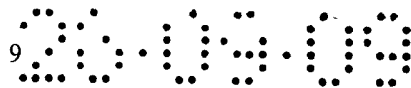


растително масло, мазнина или друго подходящо свързващо вещество за меки желатинови капсули. Твърди желатинови капсули могат да съдържат гранули на активните инградиенти. Твърди желатинови капсули могат също да съдържат активните инградиенти в комбинация с твърди прахообразни инградиенти, такива като лактоза, захароза, сорбитол, менитол, картофено нишесте, царевично нишесте, амилопектин, целулозни производни или желатин.

Дозираните единици за ректално предписание могат да бъдат предпочитано

- (i) във формата на свещички, които съдържат активната субстанция, смесена с неутрална маста основа;
- (ii) във формата на желатинова ректална капсула, която съдържа активната субстанция в смес с растително масло, парафиново масло или друго подходящо свързващо вещество за желатинови ректални капсули;
- (iii) във формата на готово приготвена микроклизма или
- (iv) във формата на суха микроклизмена рецептура, която се връща в първоначалното състояние с подходящ разтворител само предварително предписан

Течните препарати могат да бъдат приготвени във формата на сиропи или суспензии, например разтвори или суспензии съдържащи активните инградиенти и останалата част състояща се, например от захари, захарни алкохоли и смес на етанол, вода, глицерол, пропилен гликол и полиетилен гликол. Ако се желае, такива течни препарати могат да съдържат оцветяващи агенти, вкусови агенти, кансерванти, захарин и карбоксиметилцелулоза или други съгъстващи агенти. Течните



препарати могат също да бъдат приготвяни във формата на сух прах, който може да бъде върнат в първоначалното състояние с подходящ разтворител преди употреба.

Разтвори за парентерално предписание могат да бъдат приготвяни като разтвор на рецептура от изобретението във фармацевтично подходящ разтворител. Тези разтвори могат също да съдържат стабилизиращи инградиенти, консерванти и/или буферни инградиенти. Разтворите за парентерално предписание могат също да бъдат приготвяни като сух препарат с подходящ разтворител преди употреба.

Общото количество от активния инградиент подходящо се намира в границите от около 0.1% тегловни до около 95% тегловни от състава, за предпочитане от 0.5% до 50% тегловни и по-специални от 1% до 25%.

Фармацевтичните състави могат да съдържат между около 0.1 и около 1 000 mg от активния инградиент, за предпочитане между и 100 mg от активния инградиент.

Дозата на активния инградиент за да бъде предписана ще зависи от съответната индикация, възрастта, теглото и пола на пациента и може да бъде определена от лекар. Дозата ще бъде подходяща в граници от около 0.01 mg/kg до около 20 mg/kg, за предпочитане между 0.1 mg/kg и 10 mg/kg.

Характерната дневна доза на активните инградиенти варира в широки граници и ще зависи от различни фактори, такива като съответната индикация, начина на предписание, възрастта, теглото и пола на пациента, и може да бъде определена от лекар. Обикновено, дозите, и по-специално оралните и парентерални дози, ще бъдат в граници от около 0.1 до около 100 mg на ден от активния инградиент, за предпочитане между 1 и 50 mg на ден активен инградиент.

Примерно изпълнение на изобретението

Следващият пример е предназначен да илюстрира, но по никакъв начин не ограничава обхвата на закрила на изобретението.

Пример

Широкомащабен клиничен опит бе определен да експериментира ефекта на ACE инхибитор рамиприл, версия плацебо в намаляващи кардиоваскуларни случаи.

Изследването бе проведено в 267 центъра в 19 страни за период от шест години и включва 9541 участници, които са с висок риск за кардиоваскуларни случаи, дължащи се на прекарани преди исхемична болест на сърцето, удар, периферни артериални заболявания или особено с диабет.

Систолното кръвно налягане при инклузия на пациентите бе средно 138 mm Hg стълб и така пациентите бяха с нормално кръвно налягане преди започване на изследването.

След терапия от един месец или с рамиприл или с плацебо, систолното кръвно налягане бе намалено с 5.48 mm Hg стълб и 1.59 mm Hg стълб, респективно.

Първоначалната крайна точка на изследването бе миокарден инфаркт (MI) и удар и кардиоваскуларна (CV) некроза.

Проучването бе спирано преждевременно, понеже при пациенти вземащи рамиприл се наблюдаваше много ясно понижаване при комбинирана крайна точка от кардиоваскуларна некроза, сърдечни атаки и удари. В допълнение към горните изгоди, бе също и намаляване между четири и пет от нуждаещите се от васкуларизационни процедури (такива като коронарна артериална байпасна хирургия, балонна пластична

операция на съдовете) и диабетични компликации.

Бяха отбелязани 32% намаляване при рамиприлната група в броя на пациентите, които са развили удар, и това е изненадващо, тъй като пациентите бяха с нормално кръвно налягане, когато бяха набирани за изследването.

Броят на пациентите, които развиха конгестивна сърдечна недостатъчност бе изненадващо намален до 21% при рамиприлната група, което е неочаквано, тъй като пациентите нямаха признаци или симптоми на конгестивна сърдечна недостатъчност преди започване на изследването.

При еднакви условия, изненадващо е маркираното 36%-но намаление в броя на пациентите, които развиват диабети при рамиприлната група.

Абревиатури

AT II	ангиотензин II тип 1 рецептор
CHF	конгестивна сърдечна недостатъчност
IDMM	инсулин-зависим захарен диабет
INC	обща национална комисия
NIDOM	не-инсулин зависим захарен диабет
WHO	световна здравна организация

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Използване на ангиотензин II тип 1 рецепторен (АТ II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно за производството на медикамент за предотвратяване на удар.
2. Използване на ангиотензин II тип 1 рецепторен (АТ II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно за производството на медикамент за предотвратяване на удар при пациенти, проявяващи нормално или ниско кръвно налягане.
3. Използване на ангиотензин II тип 1 рецепторен (АТ II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно за производството на медикамент за предотвратяване на диабет.
4. Използване ангиотензин II тип 1 рецепторен (АТ II) антагонист или фармацевтично приемливо негово производно за производството на медикамент за предотвратяване развитието на конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) в пациенти с по-рано несъществуваща CHF.
5. Използване, съгласно някоя от предходните претенции, от 1 до 4, където АТ II антагонистът или фармацевтично приемливо негово производно е избрано от групата, състояща се от кандесартан, кандесартан цилексетил, лозартан, валсартан, ирбесартан, тазосартан, телмисартан и епросартан.
6. Използване, съгласно претенция 5, където АТ II антагонистът или фармацевтично приемливо негово производно е избрано от групата, състояща се от кандесартан и кандерантан цилексетил.