



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2005136383/14, 17.04.2004

(30) Конвенционный приоритет:
24.04.2003 US 60/465,168

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2007 Бюл. № 16

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
24.11.2005

(86) Заявка РСТ:
EP 2004/004097 (17.04.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/093881 (04.11.2004)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(71) Заявитель(и):

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ
ГМБХ (DE)

(72) Автор(ы):

АЙЗЕРТ Вольфганг (DE),
СЕРЕБРЯНЫЙ Виктор Л. (US)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ДИПИРИДАМОЛА ИЛИ МОПИДАМОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НАРУШЕНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ИЗБЫТОЧНЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ И/ИЛИ ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ЭКСПРЕССИИ ТРОМБИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения организма человека или животного, отличного от человека, предназначенный для лечения или предупреждения нарушений или медицинских состояний, связанных с повышенным местным уровнем тромбина или тромбиновых рецепторов или системным повышением уровня тромбина или тромбиновых рецепторов, таких как тромбоэмболическое или сердечнососудистое либо цереброваскулярное заболевание, заключающийся в том, что в указанный организм вводят эффективное количество фармацевтической композиции, включающей активный ингредиент, выбранный из дипиридамола, мопидамола и их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с одним или более других антитромботических агентов, либо необязательно в комбинации с ингибитором АСЕ, антагонистом ангиотензина II, антагонистом Са или агентом, снижающим уровень липидов, в частности, статинами, антидиабетическими агентами, включая инсулин.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что нарушение, вызываемое повышенным уровнем тромбина или тромбиновых рецепторов, выбрано из группы, состоящей из

(а) сосудистых синдромов, повреждений или заболеваний, таких как развитие артериального или венозного тромбоза, приводящего к инфаркту миокарда, инсульту или другим сердечно-сосудистым/цереброваскулярным нарушениям либо венозному тромбозу;

(б) атеросклеротических повреждений, таких как ранний атеротромбоз коронарных сосудов или венозная эмболия;

(в) пролиферативных заболеваний, например, тромбин-опосредованного эмболического внедрения метастаза метастазирующих опухолей;

(г) риска тромбозов эмболических осложнений после имплантации устройств, в частности, стентов, клапанов, фильтров, систем для внутривенного или внутриартериального вливания или других устройств, приводящих к повышенному уровню образования/экспрессии тромбина или тромбинового рецептора.

3. Способ по п.1 или 2, в котором поддерживают уровень активного ингредиента в плазме приблизительно 0,2-5 мкмоль/л.

4. Способ по п.1 или 2, в котором активный ингредиент вводят перорально в суточной дозе 25-1000 мг или парентерально в суточной дозе 0,5-5 мг/кг массы тела.

5. Способ по п.1 или 2, в котором активный ингредиент вводят в виде монотерапии в монопрепарате.

6. Способ по п.1 или 2, в котором активный ингредиент вводят в комбинации с по меньшей мере одним другим фармацевтическим активным соединением, выбранным из группы, состоящей из антитромботического агента ингибитора ACE, антагониста ангиотензина II, антагониста Ca, антидиабетического агента, включая инсулин, агент, снижающий уровень липидов, и/или антипролиферативный агент.

7. Способ по п.2, в котором нарушение, вызываемое повышенным уровнем тромбина или повышенной экспрессией тромбинового рецептора, представляет собой атеросклеротическое нарушение, заключающийся во введении агента, снижающего уровень липидов.

8. Способ по п.2, в котором нарушение, вызываемое повышенным уровнем тромбина или повышенной экспрессией тромбинового рецептора, представляет собой артритное состояние или воспалительную реакцию, заключающийся во введении нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата (NSAID).

9. Способ по п.8, в котором NSAID выбран из группы, состоящей из мелоксикама, целекоксиба, рофекоксиба и их фармацевтически приемлемых солей.

10. Способ по п.2, в котором нарушение, вызываемое повышенным уровнем тромбина или повышенной экспрессией тромбинового рецептора, представляет собой пролиферативное заболевание, заключающийся во введении противоопухолевого терапевтического агента.

11. Способ по п.1 или 2, в котором активный ингредиент вводят перорально в суточной дозе 100-600 мг в виде монотерапии или в комбинации с 10-30 мг АСК.

12. Применение активного ингредиента, выбранного из дипиридамола, мопидамола и их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с одним или более других антитромботических агентов, либо необязательно в комбинации с ингибитором ACE, антагонистом ангиотензина II, антагонистом Ca или агентом, снижающим уровень липидов, в частности, из группы статинов, или антидиабетическим агентом, включая инсулин, для получения фармацевтической композиции для лечения организма человека или животного, отличного от человека, предназначенной для лечения или предупреждения нарушений, вызываемых повышенным уровнем тромбина или повышенной экспрессией тромбиновых рецепторов, либо медицинских состояний.

13. Применение по п.12, в котором нарушение, вызываемое повышенным уровнем тромбина или повышенной экспрессией тромбиновых рецепторов, выбрано из группы, состоящей из

(а) сосудистых синдромов, повреждений или заболеваний, таких как развитие артериального или венозного тромбоза, приводящего к инфаркту миокарда, инсульту или другим сердечно-сосудистым/цереброваскулярным нарушениям либо венозному тромбозу;

(б) атеросклеротических повреждений,

таких как цереброваскулярный или коронарный атеротромбоз или венозная эмболия;

(в) пролиферативных заболеваний, например, тромбин-опосредованного эмболического внедрения метастаза метастазирующих опухолей;

(г) риска тромбозов эмболических осложнений после имплантации

устройств, в частности стентов, клапанов, фильтров, систем для внутривенного или внутриаириального вливания или других устройств, приводящих к повышенному уровню образования тромбина или экспрессии тромбинового рецептора.

14. Применение по п.12 или 13, в котором фармацевтическая композиция представляет собой монопрепарат, включающий активный ингредиент.

15. Применение по п.13, в котором фармацевтическая композиция включает активный ингредиент в комбинации с по меньшей мере одним другим фармацевтическим активным соединением, выбранным из группы, состоящей из антитромботического агента, ингибитора ACE, антагониста ангиотензина II, антагониста Ca, антидиабетического агента, включая инсулин, и агента, снижающего уровень липидов, в частности из группы статинов.

16. Применение по п.13, в котором нарушение, вызываемое повышенным уровнем тромбина или повышенной экспрессией тромбиновых рецепторов, представляет собой атеросклеротическое нарушение, и фармацевтическая композиция включает агент, снижающий уровень липидов.

17. Применение по п.13, в котором нарушение, вызываемое повышенным уровнем тромбина или повышенной экспрессией тромбиновых рецепторов, представляет собой артритное состояние или воспалительную реакцию, и фармацевтическая композиция включает нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат (NSAID).

18. Применение по п.17, в котором NSAID выбран из группы, состоящей из мелоксикама, целекоксиба, рофекоксиба и их фармацевтически приемлемых солей.

19. Применение по п.13, в котором нарушение, вызываемое повышенным уровнем тромбина или повышенной экспрессией тромбинового рецептора, представляет собой пролиферативное заболевание, и фармацевтическая композиция включает противоопухолевый терапевтический агент.

20. Применение по п.12 или 13, в котором фармацевтическая композиция включает пероральную суточную унифицированную дозу 50-600 мг активного ингредиента в виде монокомпонента или в комбинации с пероральной суточной унифицированной дозой 10-30 мг АСК.

21. Фармацевтическая композиция, включающая пиримидо-пиримидин, выбранный из дипиридамола, мопидамола и их фармацевтически приемлемых солей, и второй активный ингредиент, выбранный из варфарина, соединения (А): 1-метил-2-[N-(4-амидинофенил)-аминометил]-бензимидазол-5-ил-карбоновая кислота-N-(2-пиридил)-N-(2-гидроксикарбонилэтил)-амида и его пролекарственных форм, таких как соединение (В): дабигатран этексилат (1-метил-2-[N-[4-(N-н-гексилоксикарбониламидино)фенил]-аминометил]-бензимидазол-5-ил-карбоновая кислота-N-(2-пиридил)-N-(2-этоксикарбонилэтил)-амид), Меллагатрана, его пролекарственных форм, таких как Ксимеллагатран и его физиологически приемлемые соли, необязательно вместе с одним или более наполнителей или носителей.