

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201492279** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2015.05.29**

(51) Int. Cl. *A61K 31/55* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2013.05.30**

---

(54) **ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ  
ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

---

(31) **61/653,524**

(32) **2012.05.31**

(33) **US**

(86) **РСТ/JP2013/065637**

(87) **WO 2013/180310 2013.12.05**

(71) Заявитель:

**ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)**

(72) Изобретатель:

**Фудзика Хироюки, Аихара Мики,  
Киносита Сидзуо (JP)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Предметом настоящего изобретения является предоставление комбинированного лекарственного средства, которое оказывает значительный положительный предупреждающий и/или терапевтический эффект при поликистозной болезни почек. Настоящее изобретение представляет лекарственное средство для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек, содержащее комбинацию толваптана или его пролекарства и производного соматостатина, и способ лечения поликистозной болезни почек с использованием данного лекарственного средства.

**A1**

**201492279**

**201492279**

**A1**

**ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ  
ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек (ПБП).

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Поликистозную болезнь почек классифицируют на АДПБП (аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек) и АРПБП (аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек). В обоих случаях поликистозной болезни почек в корковой и медуллярной зоне почек развивается большое количество кист, что приводит к почечной дисфункции, сопровождающейся атрофией из-за недостатка питательных веществ и фиброзом. При прогрессировании заболевания развивается гипертрофия почек, что приводит к необходимости диализа.

При развитии кист из клеток почечного канальца циклический АМФ (цАМФ) в эпителиальных клетках кисты активирует протеинкиназу А (ПКА), запускается MAP-киназный каскад для индукции клеточной пролиферации. В эпителиальных клетках кисты возрастает экспрессия рецепторов вазопрессина (V2R) и возрастает аденилатциклазная активность, что способствует повышению уровня цАМФ и увеличивает скорость клеточной пролиферации.

Сообщалось, что на экспериментальных животных с поликистозной болезнью почек антагонисты рецепторов вазопрессина дают максимальный ответ, и толваптан проходит клинические испытания (см., например, Патентную литературу (ПТЛ) 1 и Непатентную литературу (НПЛ) 1, 2 и 3).

Также ожидается, что октреотид, который представляет собой производное соматостатина, подавляющее аденилатциклазную активность, будет полезным в качестве средства для лечения АДПБП, так как недавно были опубликованы результаты клинических испытаний (см. Непатентную литературу (НПЛ) 4).

Лист цитирования

Патентная литература

ПТЛ 1: JP4-154765A

Непатентная литература

НПЛ 1: Nat. Med., 2003, 9(10):1323-6

НПЛ 2: J. Am. Soc. Nephrol., 2005, 16:846-851

НПЛ 3: Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008, 3:1212-1218

НПЛ 4: J. Am. Soc. Nephrol., 2010, 21:1052-1061

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача

Предметом настоящего изобретения является комбинированное лекарственное средство, оказывающее значительный предупреждающий и/или терапевтический эффект при поликистозной болезни почек.

Решение задачи

Для решения обозначенной выше проблемы, авторы настоящего изобретения вели поиск комбинированных лекарственных средств, которые значительно усиливают профилактический и/или терапевтический эффект при поликистозной болезни почек. Вследствие этого, авторы изобретения утверждают, что комбинированное использование толваптана и октреотида, производного соматостатина, может оказывать значительный терапевтический эффект (например, снижение почечной массы) при поликистозной болезни почек, по сравнению с использованием каждого соединения отдельно. К тому же, авторы изобретения утверждают, что комбинация толваптана и производного соматостатина может оказывать значительный терапевтический эффект при поликистозной болезни почек, даже когда доза толваптана и/или производного соматостатина настолько низкая, что неэффективна при использовании каждого соединения отдельно. Настоящее изобретение было выполнено, вследствие того, что дальнейшие опыты основывались на данном открытии.

Более конкретно, настоящее изобретение раскрывает следующие комбинированные лекарственные средства.

Абзац 1. Лекарственное средство для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек, содержащее комбинацию

толваптана или его пролекарства с производным соматостатина.

Абзац 2. Лекарственное средство согласно абзацу 1, содержащее комбинацию фармацевтической композиции (фармацевтического препарата), содержащей толваптан или его пролекарство, и фармацевтической композиции (фармацевтического препарата), содержащей производное соматостатина.

Абзац 3. Лекарственное средство согласно абзацу 1 или 2, содержащее низкую дозу толваптана или его пролекарства, которая неэффективна при его отдельном использовании.

Абзац 4. Лекарственное средство согласно любому из абзацев 1-3, где производным соматостатина является октреотид, пасиреотид, ланреотид, вапреотид или их соли.

Абзац 5. Лекарственное средство согласно любому из абзацев 1-4, которое представляет собой комбинацию перорально вводимого лекарственного средства, содержащего толваптан или его пролекарства, и инъекционного препарата, содержащего производное соматостатина.

Абзац 6. Лекарственное средство согласно абзацу 5, где инъекционный препарат, содержащий производное соматостатина, представляет собой вводимое подкожно лекарственное средство.

Абзац 7. Лекарственное средство согласно абзацу 5, где инъекционный препарат, содержащий производное соматостатина, представляет собой вводимое внутримышечно лекарственное средство.

Абзац 8. Применение комбинации толваптана или его пролекарства с производным соматостатина в производстве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек.

Абзац 9. Лекарственное средство для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек, содержащее комбинацию толваптана или его пролекарства с производным соматостатина.

Абзац 10. Способ лечения поликистозной болезни почек, включающий введение толваптана или его пролекарства в комбинации с производным соматостатина пациенту с поликистозной болезнью почек.

Абзац 11. Способ согласно абзацу 10, где пациенту с

поликистозной болезнью почек перорально вводится толваптан или его пролекарство и подкожно или внутримышечно вводится производное соматостатина.

Абзац 12. Набор для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек, включающий перорально вводимое лекарственное средство, содержащее толваптан или его пролекарство, и инъекционный препарат (в частности, подкожно вводимое лекарственное средство или вводимое внутримышечно лекарственное средство), содержащий производное соматостатина.

Абзац 13. Лекарственное средство согласно любому из абзацев 1-7, где толваптан или его пролекарство представляет собой толваптан, а производное соматостатина представляет собой октреотид.

Абзац 14. Применение согласно абзацу 8, где толваптан или его пролекарство представляет собой толваптан, а производное соматостатина представляет собой октреотид.

Абзац 15. Лекарственное средство согласно абзацу 9, где толваптан или его пролекарство представляет собой толваптан, а производное соматостатина представляет собой октреотид.

Абзац 16. Способ согласно абзацу 10 или 11, где толваптан или его пролекарство представляет собой толваптан, а производное соматостатина представляет собой октреотид.

Абзац 17. Набор согласно абзацу 12, где толваптан или его пролекарство представляет собой толваптан, а производное соматостатина представляет собой октреотид.

#### ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению, лекарственное средство, содержащее комбинацию толваптана или его пролекарства с производным соматостатина, оказывает значительный терапевтический эффект при поликистозной болезни почек (например, снижение почечной массы – подавляющий эффект, почечная функция – активирующий эффект и т.д.), по сравнению с использованием каждого соединения отдельно. Комбинация толваптана или его пролекарства с производным соматостатина оказывает значительный терапевтический эффект при поликистозной болезни почек, даже когда доза толваптана или его пролекарства

и/или производного соматостатина настолько низкая, что неэффективна при использовании каждого соединения отдельно.

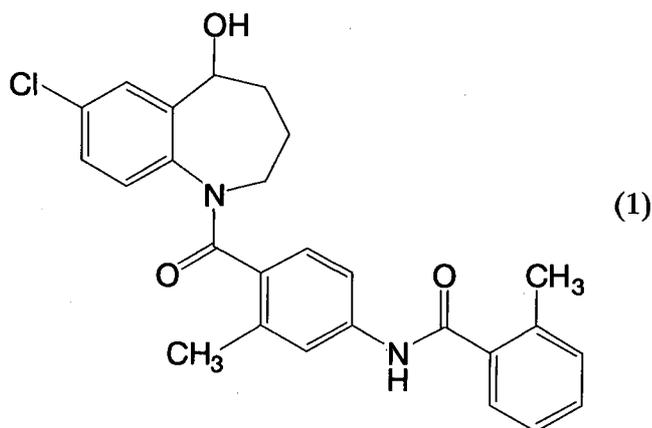
Вследствие того, что комбинированное лекарственное средство настоящего изобретения сохраняет эффективность при уменьшении побочных эффектов, у пациентов с поликистозной болезнью почек можно ожидать обеспечения высоких терапевтических эффектов при сохранении уровня жизни.

#### ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению, признаком лекарственного средства для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек является то, что оно содержит комбинацию толваптана или его пролекарства с производным соматостатина.

##### 1. Толваптан и его пролекарство

Толваптан является общим наименованием для 7-хлор-5-гидрокси-1-[2-метил-4-(2-метилбензоиламино)бензоил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензоазепина, представленного в Формуле (1).



Как показано в Формуле (I), толваптан включает асимметричный атом углерода, связанный с гидроксильной группой. Вследствие этого толваптан имеет пару энантиомеров (R- и S-энантиомеры) на основе асимметричного углерода. Термин «толваптан» используется для R-энантиомера, S-энантиомера и смеси двух энантиомеров в любых пропорциях. Предпочтительно, чтобы толваптан представлял собой R-энантиомер, S-энантиомер или рацемическое соединение (эквивалентная смесь R-энантиомера и S-энантиомера); и наиболее предпочтительно, чтобы представлял собой рацемическое соединение.

Толваптан может быть кристаллическим, аморфным или в виде

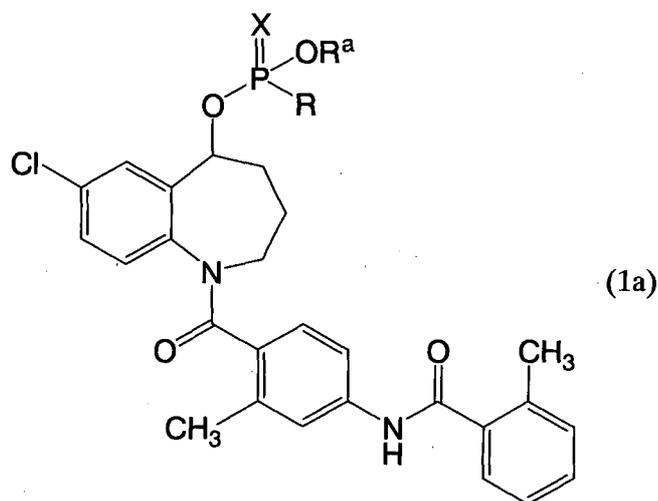
смеси. Толваптан включает все неоднородности, когда кристаллы содержат две или более неоднородности.

Один или более атомов в молекуле толваптана может заменяться одним или более изотопом. Примерами изотопов являются дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$  и тому подобные.

Толваптан может находиться в форме, например, ангидрида, сольвата (например, гидрат, алкоголят и т.д.), соли или кокристаллов.

Толваптан может представлять собой пролекарство. Пролекарство представляет собой соединение, полученное путем модификации активного соединения (толваптана), заключающейся в улучшении растворимости в воде, улучшении устойчивости, улучшении биодоступности и т.д.

Примером пролекарства является соединение, полученное путем фосфорилирования гидроксильной группы толваптана. Конкретным примером является соединение бензазепин, представленное в следующей формуле (1a), или его соль, которая раскрывается в JP2009-521397A.



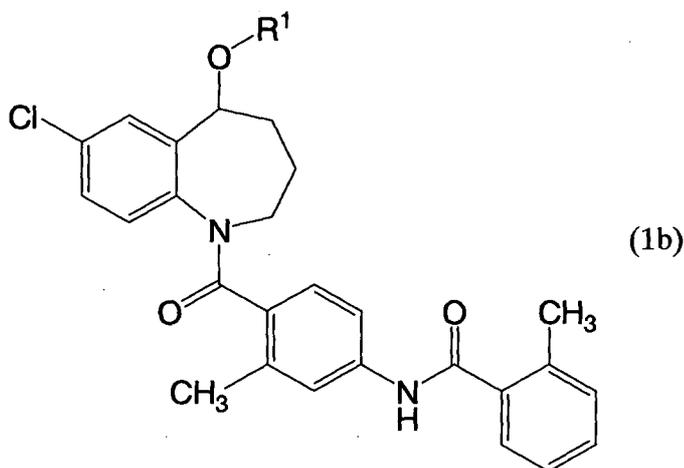
(где R представляет собой атом водорода, гидроксильная группа дополнительно имеет защитную группу, меркаптановая группа дополнительно имеет защитную группу, или аминогруппа дополнительно имеет одну или две защитные группы;  $\text{R}^a$  представляет собой атом водорода или гидроксильную защитную группу; и X представляет собой атом кислорода или атом серы).

В формуле (1a) нет частных ограничений на «защитную

группу» для гидроксильной группы, имеющей дополнительно защитную группу, для меркаптогруппы, имеющей дополнительно защитную группу, или для аминогруппы, имеющей дополнительно одну или две защитные группы, представленные R. Типичным примером защитной группы служат низшие алкильные группы (например, C<sub>1-6</sub> алкильные группы, такие как метил и этил), низшие фенилалкильные группы (например, C<sub>1-6</sub> алкильные группы, такие как бензил и феноэтил), алкоксикарбонильные группы (например, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонильные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил), и подобные.

Примерами защитных групп для гидроксильной группы, представленных в формуле (1a) как R<sup>a</sup>, служат упомянутые выше в качестве примеров защитных групп соединения, включенные в R.

Другими примерами пролекарств служат соединения, полученные путем ацетилирования гидроксильных групп толваптана. Конкретными примерами служат соединение бензазепина, представленное в следующей формуле (1b), или его соль, которая раскрыта в WO2009/001968 (JP2010-531293A).



где R<sup>1</sup> представляет собой группу с (1-1) по (1-7), где:

(1-1) -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sup>2</sup> группу

(где n представляет собой число от 1 до 4, R<sup>2</sup> представляет собой (2-1) гидроксильную группу); (2-2) алкоксильная группа, дополнительно замещенная гидроксильной группой, нижней алканоил-группой, нижней алканоилоксильной группой, нижней оксиалкоксикарбонильной группой, оксциклоалкилоксикарбонильной

группой или 5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил; или (2-3) аминогруппа, дополнительно замещенная низшей гидроксильной группой);

(1-2)  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^3\text{R}^4$  группу

(где  $m$  представляет собой число от 0 до 4,  $\text{R}^3$  представляет собой атом водорода или низшую алкильную группу,  $\text{R}^4$  представляет собой (4-1) атом водорода; (4-2) низшую алкильную группу, дополнительно замещенную атомом галогена, низшей алкиламиногруппой, низшей алкоксикарбонильной группой или 5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил; или (4-3) низшей алкоксикарбонильной группой, дополнительно замещенной атомом галогена, низшей алканоилоксигруппой или 5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил,  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$  могут формировать 5-ти или 6-ти членное насыщенное гетероциклическое кольцо путем присоединения  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$  друг к другу совместно с атомом азота, к которому присоединяются  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$ , прямо или посредством атома азота или атома кислорода, гетероциклическое кольцо, дополнительно замещенное (4-4) низшей алкильной группой (низшая алкильная группа дополнительно замещена низшей гидроксильной группой); (4-5) низшая алкоксикарбонильная группа; (4-6) алкилкарбонильная группа (алкильная группа дополнительно замещена карбоксильной группой или низшей алкоксикарбонильной группой); (4-7) арилкарбонильная группа; или (4-8) фурилкарбонильная группа);

(1-3)  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$  группу

(где  $p$  представляет собой число от 1 до 4,  $\text{R}^5$  представляет собой низшую алкильную группу, и  $\text{R}^6$  представляет собой низшую алкоксикарбонилалкильную группу);

(1-4)  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{X}-\text{R}^7$  группу

(где  $q$  представляет собой число от 1 до 4,  $\text{X}$  представляет собой атом кислорода, атом серы или сульфонильную группу, и  $\text{R}^7$  представляет собой низшую карбоксиалкильную группу или низшую алкоксикарбонилалкильную группу);

(1-5)  $-\text{CO}-\text{R}^8$  группу

(где  $\text{R}^8$  представляет собой (8-1) алкильную группу, дополнительно замещенную атомом галогена, низшей

алканоилоксигруппой или фенильной группой (фенильная группа дополнительно замещена дигидроксифосфорилоксигруппой, в которой гидроксильные группы дополнительно замещены бензильными группами и низшей алкильной группой), (8-2) низшую алкоксильную группу, замещенную атомом галогена, низшей алканоилоксигруппой или дигидроксифосфорилоксигруппой, (8-3) пиридинильную группу или (8-4) низшую алкоксифенильную группу);

(1-6) низшая алкильная группа заменена на группу из группы, включающей низшие алкилтиогруппы, дигидроксифосфорилоксигруппу и низшие алканоилоксигруппы; и

(1-7) остатки аминокислоты или пептида дополнительно защищают одну или более защитных групп.

В формуле (1b) термин «низший» относится к  $C_{1-6}$  до тех пор, пока не будет утверждаться иное.

Примерами низших алканоилгрупп служат неразветвленные или разветвленные  $C_{2-6}$  алканоилгруппы, такие как ацетил, н-пропионил, н-бутирил, изобутирил, н-пентаноил, трет-бутилкарбонил и н-гексаноил.

Примерами низших алканоилоксигрупп служат неразветвленные или разветвленные  $C_{2-6}$  алканоилоксигруппы, такие как оксиацетил, н-оксипропионил, н-оксибутирил, изооксибутирил, н-оксипентаноил, трет-оксибутирилкарбонил и н-оксигексаноил.

Примерами низших оксиалкоксикарбонильных групп служат оксиалкоксикарбонильные группы, в которых алкоксильная функциональная группа представляет собой неразветвленную или разветвленную  $C_{1-6}$  алкоксильную группу, такую как оксиметоксикарбонильная, оксиэтоксикарбонильная, н-оксипропоксикарбонильная, оксиизопропоксикарбонильная, н-оксибутоксикарбонильная, оксиизобутоксикарбонильная, трет-оксибутоксикарбонильная, втор-оксибутоксикарбонильная, н-оксипентилоксикарбонильная, оксинеопентилоксикарбонильная, н-оксигексиллоксикарбонильная, оксиизотексиллоксикарбонильная и 3-метилоксипентилоксикарбонильная.

Примерами оксциклоалкилоксикарбонильных групп служат оксциклоалкилоксикарбонильные группы, в которых циклоалкильная функциональная группа представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкильную

группу, такую как оксциклопропилоксикарбонильная, оксциклобутирилоксикарбонильная, оксциклопентилоксикарбонильная, оксциклогексилоксикарбонильная, оксциклогептилоксикарбонильная и оксциклооктилоксикарбонильная.

Примерами циклоалкилкарбонильных групп служат циклоалкилкарбонильные группы, в которых циклоалкильная функциональная группа представляет собой  $C_{3-8}$ -циклоалкильную группу, такую как циклопропилкарбонильная, циклобутилкарбонильная, циклопентилкарбонильная, циклогексилкарбонильная, циклогептилкарбонильная и циклооктилкарбонильная.

Примерами низших алкоксильных групп служат неразветвленные или разветвленные  $C_{1-6}$  алкоксильные группы, такие как метоксильная, этоксильная, н-пропоксильная, изопророксильная, н-бутоксильная, изобутоксильная, трет-бутоксильная, втор-бутоксильная, н-пентилоксильная, изопентилоксильная, неопентилоксильная, н-гексилоксильная, изогексилоксильная и 3-метилпентилоксильная.

Примерами низших гидроксильных групп служат неразветвленные или разветвленные  $C_{1-6}$  алкильные группы, имеющие от одной до трех гидроксильных групп, такие как гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 4-гидроксибутил, 3,4-дигидроксибутил, 1,1-диметил-2-гидроксиэтил, 5-гидроксипентил, 6-гидроксигексил, 3,3-диметил-3-гидроксипропил, 2-метил-3-гидроксипропил и 2,3,4-тригидроксибутил.

Примерами алкильных групп служат неразветвленные или разветвленные  $C_{1-10}$  алкильные группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопроропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил и 3-метилпентил.

Примерами низших алкильных групп служат неразветвленные или разветвленные  $C_{1-6}$  алкильные группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопроропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил,

н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил и 3-метилпентил.

Примерами атомов галогена служат фтор, хлор, бром и йод.

Примерами низших аминоалкильных групп служат аминогруппы, замещенные одной или двумя неразветвленными или разветвленными  $C_{1-6}$  алкильными группами, такие как метиламин, этиламин, н-пропиламин, изопропиламин, н-бутиламин, трет-бутиламин, н-пентиламин, н-гексиламин, диметиламин, диэтиламин, ди-н-пропиламин, ди-н-бутиламин, ди-н-пентиламин, ди-н-гексиламин, N-метил-N-этиламин, N-этил-N-н-пропиламин, N-метил-N-н-бутиламин и N-метил-N-н-гексиламин.

Примерами низших алкоксикарбонильных групп служат алкоксикарбонильные группы, в которых алкоксильная функциональная группа представляет собой неразветвленную или разветвленную  $C_{1-6}$  алкоксильную группу, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, н-пентилоксикарбонил, неопентилоксикарбонил, н-гексилоксикарбонил, изогексилоксикарбонил и 3-метилпентилоксикарбонил.

Примерами 5-ти или 6-ти членных насыщенных гетероциклических колец, полученных путем присоединения  $R^3$  и  $R^4$  друг к другу, совместно с атомом азота, к которому присоединяются  $R^3$  и  $R^4$ , прямо или посредством атома азота или атома кислорода, служат пирролидин, имидазолидин, пиперазин, пиперидин и морфолин.

Примерами низших гидроксипроксиальных групп служат гидроксипроксиальные группы, имеющие одну или две гидроксильные группы, алкоксильная функциональная группа представляет собой неразветвленную или разветвленную  $C_{1-6}$  алкоксильную группу, такие как гидроксиметоксильная, 2-гидроксиэтоксильная, 1-гидроксиэтоксильная, 3-гидроксипропоксильная, 4-гидроксибутоксильная, 5-гидроксипентилоксильная, 6-гидроксигексилоксильная, 1,1-диметил-2-гидроксиэтоксильная и 2-метил-3-гидроксипропоксильная.

Примерами алкилкарбонильных групп служат алкилкарбонильные группы, в которых алкильная функциональная группа представляет собой неразветвленную или разветвленную  $C_{1-20}$  алкильную группу, такие как метилкарбонил, этилкарбонил, н-пропилкарбонил, изопропилкарбонил, н-бутилкарбонил, изобутилкарбонил, трет-бутилкарбонил, втор-бутилкарбонил, н-пентилкарбонил, изопентилкарбонил, неопентилкарбонил, н-гексилкарбонил, изогексилкарбонил, 3-метилпентилкарбонил, н-гептилкарбонил, н-октилкарбонил, н-нонилкарбонил, н-децилкарбонил, н-ундецилкарбонил, н-додецилкарбонил, н-тридецилкарбонил, н-тетрадецилкарбонил, н-пентадецилкарбонил, н-гексадецилкарбонил, н-гептадецилкарбонил, н-октадецилкарбонил, н-нонадецилкарбонил и н-икоцилкарбонил.

Примерами арилкарбонильных групп служат фенилкарбонил и (1- или 2-)нафтилкарбонил.

Примером фурилкарбонильных групп служит (2- или 3-)фурилкарбонил.

Примерами низших алкоксикарбонилалкильных групп служат алкоксикарбонилалкильные группы, в которых алкоксильная функциональная группа представляет собой неразветвленную или разветвленную  $C_{1-6}$  алкоксильную группу и алкильная функциональная группа представляет собой неразветвленную или разветвленную  $C_{1-6}$  алкильную группу, такие как метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, 2-метоксикарбонилэтил, 2-этоксикарбонилэтил, 1-этоксикарбонилэтил, 3-метоксикарбонилпропил, 3-этоксикарбонилпропил, 4-этоксикарбонилбутил, 5-изопропоксикарбонилпентил, 6-н-пропоксикарбонилгексил, 1,1-диметил-2-н-бутоксикарбонилэтил, 2-метил-3-трет-бутоксикарбонилпропил, 2-н-пентилоксикарбонилэтил и н-гексилоксикарбонилметил.

Примерами низших карбоксиалкильных групп служат карбоксиалкильные группы, в которых алкильная функциональная группа представляет собой неразветвленную или разветвленную  $C_{1-6}$  алкильную группу, такие как карбоксиметил, 2-карбоксиэтил, 1-карбоксиэтил, 3-карбоксипропил, 4-карбоксибутил, 5-

карбокспентил, 6-карбоксихексил, 1,1-диметил-2-карбоксиитил и 2-метил-3-карбоксиипропил.

Примерами низших алкоксифенильных групп служат алкоксифенильные группы, в которых алкоксильная функциональная группа представляет собой неразветвленную или разветвленную C<sub>1-6</sub> алкоксильную группу, такие как метоксифенил, этоксифенил, н-пропоксифенил, изопропоксифенил, н-бутоксифенил, изобутоксифенил, трет-бутоксифенил, втор-бутоксифенил, н-пентилоксифенил, изопентилоксифенил, неопентилоксифенил, н-гексилоксифенил, изогексилоксифенил и 3-метилпентилоксифенил.

Примерами низших тиоалкильных групп служат неразветвленные или разветвленные C<sub>1-6</sub> тиоалкильные группы, такие как тиометил, тиоэтил, н-тиопропил, тиоизопропил, н-тиобутил, трет-тиобутил, н-тиопентил и н-тиогексил.

Примерами аминокислотных или пептидных остатков служат такие аминокислотные остатки, как аланил, фенилаланил, саркозил, валил, лейцил, изолейцил, пролил, N-этилглицил, N-пропилглицил, N-изопропилглицил, N-бутилглицил, N-трет-бутилглицил, N-пентилглицил, N-гексилглицил, N,N-диэтилглицил, N,N-дипропилглицил, N,N-дибутилглицил, N,N-дипентилглицил, N,N-дигексилглицил, N-метил-N-этилглицил, N-метил-N-пропилглицил, N-метил-N-бутилглицил, N-метил-N-пентилглицил, N-метил-N-гексилглицил, и такие пептидные остатки, как саркозил-глицил, глицил-глицил, глицил-саркозил, саркозил-саркозил, аланил-глицил, фенилаланил-глицил, фенилаланил-фенилаланил, глицил-глицил-глицил, N-этилглицил-глицил, N-пропилглицил-глицил, N,N-диметилглицил-глицил, N,N-диэтилглицил-глицил, N-метил-N-этилглицил-глицил, саркозил-глицил-глицил, N-этилглицил-глицил-глицил и N,N-диметилглицил-глицил-глицил.

Примерами защитных групп для аминокислот или пептидов служат такие обычно используемые для защиты аминогрупп аминокислот или пептидов соединения, как трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, флюоренилметоксикарбонил и ацетил.

В данном описании изобретения пролекарство толваптана (в частности, соединение из формулы (1a) или/и соединение из формулы (1b)) может использоваться совместно или быть заменен



лечения поликистозной болезни почек согласно настоящему изобретению является то, что оно содержит комбинацию толваптана или его пролекарства и производного соматостатина. Предпочтительной комбинацией является комбинация толваптана с производным соматостатина. Более предпочтительна комбинация толваптана с октреотидом, комбинация толваптана с пасиреотидом, комбинация толваптана с ланреотидом или комбинация толваптана с вапреотидом. Данные комбинации применимы для всего изобретения.

Лекарственное средство настоящего изобретения может находиться в одной лекарственной форме (смесь), содержащей толваптан или его пролекарство с производным соматостатина; или в отдельных лекарственных формах (конкомитантах), одна из лекарственных форм включает толваптан или его соль, а другая включает производное соматостатина. Предпочтительным лекарственным средством являются concomитанты.

Одним из примеров concomитантов является комбинирование фармацевтической композиции (фармацевтического препарата), содержащей толваптан или его пролекарство, и фармацевтической композиции (фармацевтического препарата), содержащей производное соматостатина.

Фармацевтический препарат, содержащий комбинацию толваптана или его пролекарства с производным соматостатина может представлять собой смесь или concomитант, и лекарственную форму фармацевтического препарата можно выбрать исходя из описанного ниже.

Фармацевтический препарат можно производить путем введения толваптана или его пролекарства и/или производного соматостатина стандартным способом, используя широко распространенное разжижающее вещество и/или вспомогательное вещество, такое как уплотнитель, наполнитель, скрепляющее вещество, удерживающее влагу вещество, разрыхлитель, сурфактант и смазывающее вещество.

Форму фармацевтического препарата согласно терапевтической цели можно выбрать из различных форм. Типичными примерами данных форм служат таблетки, пилюли, порошки, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы, капсулы, суппозитории, мази,

инъекции (растворов, суспензий, эмульсий и т.д.) и подобные.

Для таблеток в данной области известны разнообразные несущие вещества. Примерами несущих веществ служат такие вспомогательные вещества, как лактоза, сахароза, хлорид натрия, глюкоза, мочеви́на, крахмал, карбонат кальция, каолин и кристаллическая целлюлоза; такие скрепляющие вещества, как вода, этанол, пропанол, сахарный сироп, раствор глюкозы, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлоза, шеллак, метилцеллюлоза, фосфат калия и поливинилпирролидон; такие разрыхлители, как сухой крахмал, альгинат натрия, порошок агара, порошок ламинарана, гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты, лаурилсульфат натрия, моноглицерид стеариновой кислоты, крахмал и лактоза; такие ингибиторы разрыхлителей, как сахароза, стеарин, масло какао и гидрогенизированное масло; такие стимуляторы абсорбции, как четвертичные аммониевые соли и лаурилсульфат натрия; такие удерживающие влагу вещества, как глицерол и крахмал; такие абсорбенты, как крахмал, лактоза, каолин, бентонит и коллоидная окись кремния; такие смазывающие вещества, как очищенный тальк, соли стеариновой кислоты, порошок борной кислоты и полиэтиленгликоль.

При необходимости таблетки могут покрываться стандартными материалами оболочек для получения таблеток, покрытых оболочкой. Примерами таблеток, покрытых оболочкой, служат таблетки, покрытые сахарной оболочкой, таблетки, покрытые желатиновой оболочкой, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, таблетки, покрытые двухслойной оболочкой, таблетки, покрытые многослойной оболочкой.

Для пилюль в данной области известны разнообразные несущие вещества. Примерами несущих веществ служат такие вспомогательные вещества, как глюкоза, лактоза, крахмал, масло какао, гидрогенизированное растительное масло, каолин и тальк; такие скрепляющие вещества, как порошок аравийской камеди, порошок трагакантовой камеди, желатин и этанол; такие разрыхлители, как ламинаран и агар.

Для суппозиторий в данной области известны разнообразные несущие вещества. Примерами несущих веществ служат полиэтиленгликоль, масло какао, высшие спирты, эфиры высших спиртов, желатин и полусинтетические глицериды.

Инъекции предпочтительно изготавливать в форме растворов, эмульсий или суспензий, которые являются стерильными и изотоническими по отношению к крови. Для таких лекарственных форм, как растворы, эмульсии и суспензии используют толваптан или его пролекарство и/или производное соматостатина, могут использоваться дополнительные широко распространенные в данной области разжижающие вещества. Примерами разжижающих веществ служат вода, молочная кислота, водный раствор, этанол, пропиленгликоль, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксилированный изостеариловый спирт и полиоксилированный эфир сорбита и жирной кислоты. В данном случае изотонизирующий агент, такой как хлорид натрия, глюкоза, маннитол или глицерол, можно ввести в данный фармацевтический препарат в количестве, достаточном для того, чтобы сделать препарат изотоническим. В дополнение, при необходимости можно добавлять широко распространенные регуляторы pH, растворители, буферы, смягчающие агенты и т.д., а также, красящие агенты, консерванты, ароматизаторы, подсластители и/или другие лекарственные препараты.

В фармацевтическом препарате настоящего изобретения количество толваптана или его пролекарства и/или производного соматостатина не ограничивается только тем, что оно должно составлять терапевтически эффективное для комбинированного лекарственного средства количество, и чтобы была предоставлена возможность выбрать из широкого диапазона. Предпочтительно, чтобы в фармацевтическом препарате толваптан или его пролекарство и/или производное соматостатина содержались в соотношении примерно 0,01 к примерно 70% массовой доли. Например, когда в качестве комбинированного лекарственного средства используются конкомитанты, фармацевтический препарат, содержащий толваптан или его пролекарство, обычно включает толваптан или его пролекарство в количестве 0,01 к 70% массовой

доле, и фармацевтический препарат, содержащий производное соматостатина, обычно содержит производное соматостатина в количестве 0,01 к 70% массовой доле.

#### 4. Способ введения и дозы

Способ введения (путь введения) фармацевтического препарата в данном изобретении не ограничивается. Данный препарат можно вводить способом, подходящим для лекарственной формы, возраста и пола пациента, статуса заболевания и других условий. Например, таблетки, пилюли, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы и капсулы вводят перорально. Инъекции вводят внутривенно отдельно или в качестве смеси со стандартной трансфузионной инъекцией, такой как раствор глюкозы или раствор аминокислот, или при необходимости вводят отдельно внутримышечно, внутрикожно, подкожно или внутривентриально. Суппозитории вводят ректально.

Типичными примерами комбинированного лекарственного средства в данном изобретении служат конкомитанты. Одним из примеров конкомитантов является комбинация фармацевтической композиции (фармацевтического препарата), содержащей толваптан или его пролекарства, и фармацевтической композиции (фармацевтического препарата), содержащей производное соматостатина. В данном случае фармацевтический препарат, содержащий толваптан или его пролекарства, может являться, например, перорально вводимым лекарственным средством (препарат с пролонгированным действием) или внутривенно вводимым лекарственным средством (препарат с пролонгированным действием); предпочтительным фармацевтическим препаратом является препарат для перорального приема. Фармацевтический препарат, содержащий производное соматостатина, может являться, например, подкожно вводимым лекарственным средством (подкожная инъекция) или внутримышечно вводимым лекарственным средством (препарат с пролонгированным действием) или перорально вводимым лекарственным средством (препарат для перорального приема), и предпочтительным является подкожно вводимое лекарственное средство.

Примерами комбинаций конкомитантов служат, но не

ограничивают, комбинация перорально вводимого лекарственного средства, содержащего толваптан или его пролекарство, и подкожно вводимого лекарственного средства, содержащего производное соматостатина, и комбинацию лекарственного средства, содержащего толваптан или его пролекарство, и другое лекарственное средство, содержащее производное соматостатина, оба лекарственных средства вводятся подкожно (подкожные инъекции).

Доза комбинированного препарата настоящего изобретения выбирается согласно схеме приема лекарственного средства, возрасту и полу пациента, тяжести заболевания и другим условиям.

Схема приема фармацевтического препарата, содержащего толваптан или его пролекарство, обычно такова, что толваптан или его пролекарство вводят в количестве примерно 0,001 к 300 мг, предпочтительно 0,001 к 100 мг на кг (массы тела) в день за одно или более введение.

Даже когда вводимая доза толваптана и/или производного соматостатина настолько низкая, что неэффективна при использовании отдельно, их комбинация с производным соматостатина может оказывать значительный терапевтический эффект при поликистозной болезни почек. Схема приема фармацевтического препарата, содержащего толваптан или его пролекарство, в комбинации с производным соматостатина такова, что толваптан или его пролекарство вводят в количестве примерно 0,001 к 50 мг, и предпочтительно 0,001 к 30 мг на кг (массы тела) в день за одно или более введение.

Схема приема фармацевтического препарата, содержащего производное соматостатина, обычно такова, что производное соматостатина вводят в количестве примерно 0,001 к 10 мг, предпочтительно 0,001 к 1 мг на кг (массы тела) в день за одно или более введение.

Фармацевтический препарат, содержащий толваптан или его пролекарство, и фармацевтический препарат, содержащий производное соматостатина, можно вводить человеку (в частности, пациенту) за одну процедуру или с промежутками между

введениями.

Настоящее изобретение включает применение комбинации толваптана или его пролекарство и производного соматостатина в производстве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек.

Настоящее изобретение включает комбинированное лекарственное средство толваптана или его пролекарство и производного соматостатина, используемое для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек.

Настоящее изобретение включает способ лечения поликистозной болезни почек, включающий введение толваптана или его пролекарства в комбинации с производным соматостатина пациенту с поликистозной болезнью почек. Предпочтительными лекарственными формами являются такие формы, через которые толваптан вводится перорально, а производное соматостатина вводится подкожно или внутримышечно.

Настоящее изобретение включает набор для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек, включающий перорально вводимое лекарственное средство, содержащее толваптан или его пролекарство, и инъекционный препарат (в частности, подкожно вводимое лекарственное средство или внутримышечно вводимое лекарственное средство), содержащее производное соматостатина. Примером набора служит набор, включающий упаковочную форму, включающую перорально вводимое лекарственное средство, включающее толваптан или его пролекарство, и упаковочную форму, включающую подкожно вводимое лекарственное средство или внутримышечно вводимое лекарственное средство, содержащее производное соматостатина.

Полное содержание и публикуемые сведения каждого пациента и раскрытые в данном документе ссылки включены посредством ссылки.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами. Однако изобретение не ограничивается ими или с их помощью.

#### ПРИМЕР 1

Индивидуальные или общие эффекты толваптана, который является антагонистом рецепторов вазопрессина, и октреотида,

который является аналогом соматостатина, при поликистозной болезни почек оценивались с использованием мышей рсу, которые являются моделью животных с ПБП.

Вышеупомянутые мыши рсу представляют собой взрослых модельных мышей с поликистозной болезнью почек с аутосомно-рецессивным типом наследования. У DBA/2FG-рсу мышей вызывали мутацию гена DBA/2 мыши, цисты обнаруживались невооруженным глазом с четвертой недели, и объем почек увеличивался в течение некоторого времени до 30-й недели. Было отмечено, что по сравнению с диким типом мышей, рсу мыши имели возросший уровень почечного цАМФ и повышенный уровень почечной мРНК аквапорина-2 и V2 рецепторов вазопрессина (V2R). Для детализации см. Непатентную литературу (НПЛ) 1.

На основании массы тела в возрасте 4 недель и почечного объема, измеренного путем магнитной резонансной томографии, мыши (самцы) рсу были разделены на следующие четыре группы (в каждой группе: 9 мышей):

- (1) контрольная группа;
- (2) группа, получающая еду с содержанием 0,03% толваптана;
- (3) группа, получающая октреотид (300 мкг/кг × 2/день); и
- (4) группа, получающая еду с содержанием 0,03% толваптана и октреотида (300 мкг/кг × 2/день).

В качестве нормальных контрольных мышей использовались DBA/2JJс1 мыши (5 мышей). Еду с содержанием 0,03% толваптана давали группе, получающей толваптан. Еду без содержания толваптана давали другой группе, т.е. контрольной группе и группе, получающей только октреотид. Подкожные инъекции сандостатина (100 мкг/мл), разведенные в физиологическом растворе, вводили подкожно в количестве 300 мкг/кг/10 мл группе, получающей октреотид 2 раза в день утром и вечером.

Лечение лекарственным средством начали в возрасте 5 недель и продолжали до возраста 15 недель. В возрасте 14 недель от каждой мыши собрали мочу, используя метаболическую клетку на протяжении 19 часов, и измерили объем мочи и экскрецию альбумина мочи.

Контрольных мышей DBA и мышей рсу умертвили под

изофлурановой анестезией в возрасте 15 недель для забора крови, правой и левой почки. Параметры плазмы измерили на основе взятой крови, также измерили массу правой и левой почки.

В Таблице 1 представлена масса почек (% массы тела) во время вскрытия. В возрасте 15 недель у контрольных мышей рсу по сравнению с нормальными мышами DBA наблюдалась выраженная почечная гипертрофия и кисты. Масса почки увеличилась в 5,2 раза. По сравнению с контрольной группой рсу, у группы, получавшей еду с содержанием 0,03% толваптана, и у группы, получавшей октреотид подкожно, не обнаружены эффекты значительного подавления массы почек при введении только толваптана или октреотида. В отличие от этого, в группе, получавшей толваптан и октреотид одновременно, обнаружены эффекты значительного подавления массы почек ( $p < 0,01$ ), по сравнению с контролем рсу. У группы, получавшей толваптан и октреотид одновременно, обнаружены эффекты значительного подавления высокой массы почек ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группами, получавшими только толваптан или октреотид.

Таблица 1

Масса почки мышей рсу (возраст 15 недель) (масса тела: %)

Группа мышей		Количество мышей	масса почки (% массы тела)	Результаты анализов	
			значение± погрешность	По сравнению с контрольной группой	По сравнению с группой, получавшей толваптан и октреотид одновременно
1	нормальные ДВА	5	1,53±0,04	-	-
2	контроль рсу	9	8,02±0,66	-	-
3	Рсу, получавшие еду с содержанием 0,03% толваптана	9	7,28±0,84	NS	p<0,05
4	Рсу, получавшие октреотид (300 мкг/кг × 2/день)	9	6,68±0,65	NS	p<0,05
5	Рсу, получавшие еду с содержанием 0,03% толваптана и октреотида (300 мкг/кг × 2/день)	9	4,87±0,36	p<0,01	-

Каждое значение отражает среднюю величину  $\pm$  среднюю погрешность.

Для сравнения с контрольной группой использовался критерий Даннетта.

Для сравнения группы, получающей толваптан и октреотид, с группами, получающими только толваптан или октреотид, использовалась процедура множественной проверки.

«NS» отражает несущественную статистическую значимость.

Представленные выше результаты говорят о том, что комбинация толваптана и октреотида может по принципу синергизма подавлять увеличение почечных кист и улучшать почечные функции.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Лекарственное средство для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек, содержащее комбинацию толваптана или его пролекарства с производным соматостатина.

2. Лекарственное средство по п. 1, содержащее низкую дозу толваптана или его пролекарства, которая неэффективна при его отдельном использовании.

3. Лекарственное средство по п. 1 или 2, где производным соматостатина является октреотид, пасиреотид, ланреотид, вапреотид или их соли.

4. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-3, которое представляет собой комбинацию перорально вводимого лекарственного средства, содержащего толваптан или его пролекарство, и инъекционного препарата, содержащего производное соматостатина.

5. Лекарственное средство по п. 4, где инъекционный препарат, содержащий производное соматостатина, представляет собой вводимое подкожно лекарственное средство.

6. Лекарственное средство по п. 4, где инъекционный препарат, содержащий производное соматостатина, представляет собой вводимое внутримышечно лекарственное средство.

7. Применение комбинации толваптана или его пролекарства с производным соматостатина в производстве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек.

8. Лекарственное средство, содержащее комбинацию толваптана или его пролекарства с производным соматостатина, для применения в предупреждении и/или лечении поликистозной болезни почек.

9. Способ лечения поликистозной болезни почек, включающий введение толваптана или его пролекарства в комбинации с производным соматостатина пациенту с поликистозной болезнью почек.

10. Способ по п. 9, где пациенту с поликистозной болезнью почек перорально вводится толваптан или его пролекарство, и подкожно или внутримышечно вводится производное соматостатина.

11. Набор для предупреждения и/или лечения поликистозной болезни почек, включающий перорально вводимое лекарственное средство, содержащее толваптан или его пролекарство, и инъекционный препарат, содержащий производное соматостатина.

По доверенности