

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037041**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.29

(21) Номер заявки
201792237

(22) Дата подачи заявки
2016.04.05

(51) Int. Cl. *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) ПЕРОРАЛЬНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОСТАВЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СВЯЗАННЫХ С ДИАБЕТОМ МАКРОСОСУДИСТЫХ И МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

(31) 1475/MUM/2015

(56) EP-A1-1222171

(32) 2015.04.08

(33) IN

(43) 2018.02.28

(86) PCT/IB2016/051920

(87) WO 2016/162787 2016.10.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Дутт Чхайтанья, Абрахам Джая,
Мишра Вивек, Кесарвани Амит,
Гупта Рамеш Чхандра, Дешпанде
Шайлеш, Замбад Шитал Кумар,
Матур Ануп, Котечха Джигнеш, Латад
Сачхин, Пател Маниш, Чхаудхари
Анита (IN)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиний или его сокристалл, в частности хлорид 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния. Составы являются подходящими для перорального введения, а также содержат усилитель проницаемости, или подходящее основание, или их смесь. Составы по настоящему изобретению предназначены для лечения заболеваний, связанных с конечными продуктами гликирования, в частности связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений.

B1**037041****037041****B1**

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, содержащим 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиний, его фармацевтически приемлемые соли, сокристаллы солей и сокристаллы, в частности хлорид 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния. Составы являются подходящими для перорального введения, а также содержат усилитель проницаемости или подходящее основание или их смесь. Составы по настоящему изобретению предназначены для лечения заболеваний, связанных с конечными продуктами гликирования, выбранных из макрососудистых и микрососудистых осложнений диабета и связанных со старением заболеваний, включая сердечную недостаточность, почечное нарушение, невропатию, атеросклероз и нарушение сетчатки; нарушение кожи, нарушение функции эндотелия или другого органа и замедление роста.

Уровень техники

Майяр в 1912 г. обнаружил, что восстанавливающие сахара, такие как глюкоза и рибоза, реагируют с белками с образованием коричневых пигментов. Дальнейшие исследования показали, что это необратимая неферментативная реакция, которая происходит в некоторых природных системах, в том числе в хранящихся пищевых продуктах. Реакция Майяра происходит в две стадии -начальную и конечную. Сначала белки реагируют с глюкозой с образованием стабильных продуктов Амадори, в которых затем образуются поперечные связи с образованием конечных продуктов гликирования (AGE). В большинстве случаев образование AGE также сопровождается потемнением белков и повышением уровня флуоресценции.

При диабете, когда уровень глюкозы в крови значительно выше нормального, реакция глюкозы с некоторыми белками, такими как гемоглобин и коллаген, вызывает образование AGE, который, в свою очередь, является причиной осложнений, связанных с диабетом, таких как нефропатия, микроангиопатия, нарушение функции эндотелия и нарушение функции других органов. Кроме того, активность некоторых факторов роста, таких как основной фактор роста фибробластов, также нарушена. Продукты AGE, в отличие от нормальных белков в ткани, имеют меньшую скорость обновления и восполнения. Было отмечено, что продукты AGE могут в действительности вызывать комплексную иммунологическую реакцию, в которой участвует RAGE (рецептор для конечных продуктов гликирования), и активацию некоторых не полностью определенных иммунологических процессов. (Stehouwer et al; Cardiovascular Research 1997; 34:55-68 и Smit et al; Current Medicinal Chemistry 2004; 11:2767-84).

Вследствие клинической значимости образования AGE были опробованы некоторые успешные терапевтические подходы, основанные на вмешательстве в накопление AGE in vivo. Один из подходов заключается в ингибировании образования AGE из их предшественников путем введения терапевтических средств. В другом подходе для контроля уровней AGE в тканях вводят терапевтическое средство, которое может обращать образование или разрушать поперечные связи в AGE, в частности в тех тканях, в которых поперечные связи в AGE уже накопились до уровней, которые являются причиной субклинической или клинической патологии.

1-(2-Тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиний и его фармацевтически приемлемые соли представляют один из классов соединений, которые показали наличие активности в отношении разрушения AGE (EP 1222171; EP 1243581).

Было показано, что хлорид 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния обеспечивает улучшение при кардиомиопатии и нефропатии в животных моделях диабета II типа (Joshi et al.; J. Cardiovasc. Pharmacol.; 2009, 54(1): 72-81). Клинические исследования показали, что это соединение безопасно и хорошо переносится при пероральном введении (Chandra et al; Clin. Drug. Invest.; 2009, 29(9): 559-575).

Однако было отмечено, что биодоступность соединений 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния, например бромида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния, была очень низкой при пероральном введении крысам (неопубликованные данные).

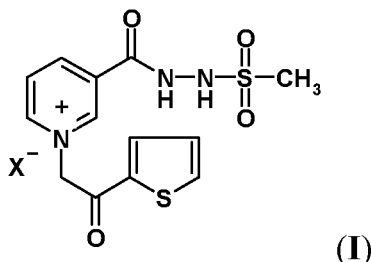
Кроме того, I фаза клинических испытаний также показала, что биодоступность хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния при пероральном введении является очень низкой (Chandra et al; Clin. Drug. Invest.; 2009, 29(9): 559-575); и, таким образом, для достижения терапевтически эффективного ответа у людей необходимы высокие дозы (более 1000 мг bid).

Целью определенных вариантов осуществления настоящего изобретения является обеспечение фармацевтического состава с 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридинием, его фармацевтически приемлемыми солями, сокристаллами солей и сокристаллами. Целью определенных вариантов осуществления является обеспечение составов, которые обеспечивают доставку терапевтически эффективного количества 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния, его фармацевтически приемлемых солей, сокристаллов солей и сокристаллов перорально. Целью определенных вариантов осуществления является обеспечение составов, которые характеризуются повышенной биодоступностью соединения 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния при пероральном введении по срав-

нению с составами из предыдущего уровня техники. Определенные варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают достижение некоторых или всех вышеуказанных целей.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрен пероральный фармацевтический состав, содержащий: соединение формулы (I):



или его сокристалл с усиливающим проницаемость средством; где X^- представляет собой фармацевтически приемлемый анион, выбранный из галогенида или карбоксилат-иона, или X^- отсутствует; усиливающее проницаемость средство, представляющее собой каприат натрия, или основание, выбранное из карбоната магния, натрия бикарбоната, меглюмина и аргинина, или их смесь.

Авторы настоящего изобретения поняли, что соединения формулы (I) главным образом абсорбируются в верхней части ЖК тракта. Было обнаружено, что, хотя биодоступность соединения формулы (I) при пероральном введении является очень низкой, она значительно повышается в присутствии усилителя проницаемости или основания. Авторы настоящего изобретения дополнительно обнаружили, что добавление основания или буфера в комбинации с усиливающим проницаемость средством дополнительно повышает биодоступность соединений формулы (I) при пероральном введении.

Авторы настоящего изобретения показали, что соединения формулы (I) хорошо связываются с усиливающими проницаемость средствами (например, каприатом натрия) при высоком значении pH, но не при низком значении pH, в частности при pH ниже 2,0. Таким образом, предполагают (без ограничения какой-либо теорией), что присутствие основания или буфера в составе обеспечивает образование в верхней части ЖК тракта подходящей микросреды вблизи соединения формулы (I) и усиливающего проницаемость средства. В данной микросреде значение pH поддерживается на достаточно высоком уровне, предпочтительно составляющее более 2, для обеспечения способствования усиливающего проницаемость средства в абсорбции соединения формулы (I), таким образом наблюдается увеличение биодоступности по сравнению с составом, когда используют либо усилитель проницаемости, либо основание.

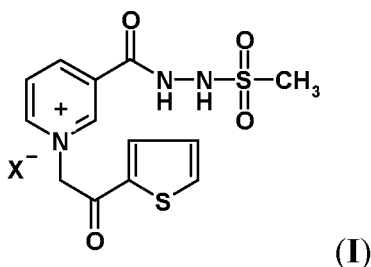
X^- может представлять собой галогенид-ион. X^- можно выбрать из хлорида и бромида. Предпочтительно X^- представляет собой Cl^- .

X^- может представлять собой карбоксилат-анион, например, C_2 - C_{20} карбоксилат-анион. Следовательно, X^- может представлять собой каприат. Если X^- представляет собой карбоксилат-анион (например, каприат), то может быть, что X^- представляет собой усиливающее проницаемость средство. В данном варианте осуществления другое усиливающее проницаемость средство может отсутствовать. Другими словами, противоион может выступать в качестве усиливающего проницаемость средства, и нет необходимости в другом усиливающем проницаемость средстве. Хотя при необходимости одно дополнительное средство можно предоставлять отдельно и это дополнительное усиливающее проницаемость средство может содержать или не содержать такой же анион, как X^- .

Соединения формулы (I) в составе могут иметь различные противоионы. Другими словами, в активном ингредиенте может присутствовать смесь двух или более противоионов. Таким образом, может быть, что часть соединений формулы (I) имеет один противоион, а остальные соединения формулы (I) имеют другой противоион. Таким образом, может быть, что в части соединений формулы (I) в составе X^- представляет собой хлорид, а в остальных соединениях формулы (I) X^- представляет собой каприат.

Если X^- отсутствует, то соединение формулы (I) может существовать в форме илида.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления состав содержит соединение формулы (I):



или его сокристалл с усиливающим проницаемость средством; где X^- представляет собой фармацевтически приемлемый анион, выбранный из галогенида или карбоксилат-иона, или X^- отсутствует; усиливаю-

щее проницаемость средство, представляющее собой капрат натрия, и основание, выбранное из карбоната магния, натрия бикарбоната, меглюмина и аргинина.

Соединение формулы (I) или его сокристалл может присутствовать в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 80% вес./вес. всего состава, предпочтительно в количестве от приблизительно 0,25% до приблизительно 70% вес./вес. всего состава и наиболее предпочтительно в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 50% вес./вес. всего состава.

"Усиливающее проницаемость средство" или "усилитель проницаемости" представляет собой соединение, которое повышает скорость переноса лекарственных средств через биомембраны. Усиливающее проницаемость средство согласно настоящему изобретению является фармацевтически приемлемым.

Усиливающее проницаемость средство согласно настоящему изобретению представляет собой капрат натрия.

Может быть, что соединение формулы (I) и усиливающее проницаемость средство (например, капрат натрия) находятся в форме конъюгата. В пределах объема настоящего изобретения в равной мере находится то, что они присутствуют не в форме конъюгата или связаны любым другим образом, отличным от того, что они оба присутствуют в составе.

Если присутствует, усиливающее проницаемость средство может присутствовать в количестве от приблизительно 0,02% до приблизительно 75% вес./вес. всего состава, предпочтительно в количестве от приблизительно 2,5% до приблизительно 60% вес./вес. всего состава и наиболее предпочтительно в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 30% вес./вес. всего состава.

Основание или буфер согласно настоящему изобретению являются взаимозаменяемыми и могут представлять собой любое средство, которое повышает pH любой водной среды, в которую его добавляют, до выше 2. Согласно настоящему изобретению основание или буфер являются фармацевтически приемлемыми.

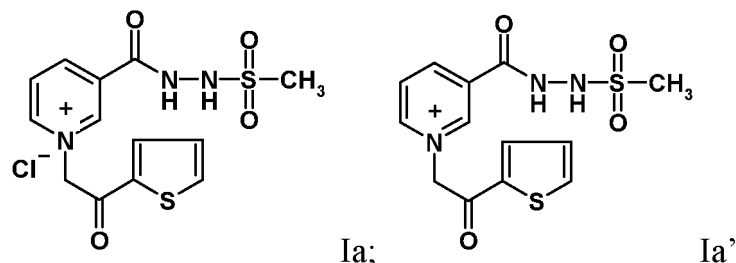
Основание может представлять собой органическое основание. Органическое основание обычно представляет собой органическое соединение, содержащее по меньшей мере один атом азота со свободной неподеленной парой.

Распространенные основные функциональные группы включают амины (включая первичные амины, вторичные амины и третичные амины), гуанидины, пиридины, имидазолы и т.д. Органические основания, подходящие для использования в фармацевтических составах для перорального применения, часто представляют собой основные аминокислоты и углеводы. Примеры основных аминокислот включают аргинин. Примеры основных углеводов включают меглюмин.

В качестве альтернативы основание может представлять собой неорганическое основание. Подходящие неорганические основания включают карбонаты и бикарбонаты металлов. Металл может представлять собой щелочной металл или щелочноземельный металл. Таким образом, основание может быть карбонатом или бикарбонатом щелочного металла или щелочноземельного металла. Металл можно выбрать из натрия и магния. Основание может представлять собой карбонат или бикарбонат щелочноземельного металла. Оно может представлять собой карбонат щелочноземельного металла. Примеры неорганических оснований включают бикарбонат натрия, карбонат магния. В определенных предпочтительных вариантах осуществления основание представляет собой карбонат магния.

Если присутствует, основание может присутствовать в количестве от приблизительно 0,002% до приблизительно 60% вес./вес. всего состава, предпочтительно в количестве от приблизительно 0,2% до приблизительно 25% вес./вес. всего состава, более предпочтительно от приблизительно 0,5% до приблизительно 15,0% вес./вес. всего состава и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,5% до приблизительно 5,0% вес./вес. всего состава.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления состав содержит соединение формулы Ia или Ia':



или его сокристалл, соль щелочного металла и C₈-C₁₂карбоновой кислоты (например, капрат натрия), или основание, или их смесь.

Предполагается, что уровни дозирования, частота дозирования и длительность лечения составом по настоящему изобретению отличаются в зависимости от состава и клинических показаний, возраста и сопутствующих заболеваний пациента. Однако предпочтительно, состав предназначен для введения один раз в сутки или дважды в сутки, предпочтительно дважды в сутки. Каждый состав или составы согласно настоящему изобретению могут содержать от 100 до 2000 мг соединения формулы (I) (например, соедине-

ния Ia или Ia' или его сокристалла). Каждый состав может содержать от 150 до 1500 мг соединения формулы (I) (например, соединений Ia, или Ia', или их сокристаллов). Предпочтительно каждый состав содержит от 250 до 750 мг соединения формулы (I) (например, соединений Ia, или Ia', или их сокристаллов).

Состав может быть предназначен для применения в лечении, предупреждении или контроле заболевания, выбранного из диабета и связанных со старением макрососудистых и микрососудистых осложнений, включая сердечную недостаточность, почечное нарушение, невропатию, атеросклероз и нарушение сетчатки; нарушение кожи; нарушение функции эндотелия или другого органа и замедление роста.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения, контроля или предупреждения осложнения, связанного со старением, и диабета; причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава для перорального применения, содержащего соединение формулы (I), Ia, или Ia', или его сокристаллы, как описано выше, в терапевтически эффективном количестве.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения, контроля или предупреждения заболевания, выбранного из диабета и связанных со старением макрососудистых и микрососудистых осложнений, включая сердечную недостаточность, почечное нарушение, атеросклероз и нарушение сетчатки; нарушение кожи, нарушение функции эндотелия или другого органа и замедление роста; причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава для перорального применения, содержащего соединение формулы (I), Ia, или Ia', или его сокристаллы, как описано выше, в терапевтически эффективном количестве.

Во втором аспекте предусмотрен конъюгат соединения формулы (I) и усиливающего проницаемость средства. При необходимости, т.е. если они относятся к признакам усиливающего проницаемость средства и соединения формулы (I), варианты осуществления, описанные выше для составов из первого аспекта, в равной степени применимы к конъюгатам из второго аспекта. Таким образом, конъюгат может представлять собой конъюгат соединения Ia или Ia' и капрата натрия. Предпочтительно составы, содержащие конъюгат соединения формулы (I), Ia или Ia' и усиливающего проницаемость средства, могут также содержать усилитель проницаемости, или основание, или их смесь и необязательно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Подробное описание изобретения

В своей простейшей форме составы по настоящему изобретению содержат только соединение формулы (I), Ia, или Ia', или ее вместе с усилителем проницаемости или основанием или их смесью. Однако составы по настоящему изобретению, как правило, будут также содержать по меньшей мере одно другое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, по меньшей мере один другой наполнитель, разбавитель или носитель). Общепринятые процедуры выбора и получения подходящих фармацевтических составов описаны, например, в "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988, или Handbook of pharmaceutical excipients (шестое издание, 2009).

Фармацевтический состав для перорального применения, описанный в данном документе, можно получать в любой подходящей форме без ограничения, такой как таблетка, капсула, порошок, гранулы, пеллеты, шарики, жидкость, такая как раствор, суспензия и подобные. Порошком, гранулами, пеллетами или шариками можно заполнять подходящий контейнер, включая саше или твердые желатиновые капсулы. Предпочтительно состав находится в виде гранул, которыми может быть наполнено саше, или они могут быть спрессованы с образованием таблетки. Наиболее предпочтительно состав находится в виде гранул, наполняющих саше. Средний размер частиц указанных гранул, измеренный посредством метода ситового анализа, составляет предпочтительно 75-850 мкм, более предпочтительно средний размер частиц составляет 150-425 мкм. Предпочтительно размер гранул составляет не более 1000 мкм для облегчения растворения/диспергирования гранул из состава. Размер гранул также имеет значительное влияние на текучесть материала при его составлении.

Состав по настоящему изобретению, при получении в виде гранул, можно вводить млекопитающему после смешивания его с носителем, таким как вода, мягкая пища, творог, яблочное пюре и подобным, предпочтительно его вводят с достаточным количеством воды. Такие гранулы могут дополнительно содержать суспендирующее средство, предпочтительно повидон.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может находиться в виде составов с немедленным высвобождением или с контролируемым высвобождением. Составы с контролируемым высвобождением могут включать состав с отсроченным высвобождением, пролонгированным высвобождением или мукоадгезивный состав. В качестве альтернативы составы могут иметь смесь состава с немедленным высвобождением или с контролируемым высвобождением.

Фармацевтический состав согласно настоящему изобретению можно получать любым способом, известным из уровня техники, например посредством смешивания соединения формулы (I), Ia или Ia' с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. В качестве альтернативы, для получения состава согласно настоящему изобретению можно применять методики влажной грануляции или сухой грануляции. Выбор способа получения состава согласно настоящему изобретению имеет влияние на стабильность соединения формулы (I), Ia или Ia'. Предпочтительно стабильный состав получают с помощью способа сухой грануляции, прессования или прямого прессования, где не используют воду или водную среду. В качестве альтернативы состав по настоящему изобретению можно получать в виде мат-

ричных составов, в которых соединение формулы (I), Ia или Ia' диспергировано в матрице. В качестве альтернативы содержащие соединение формулы (I), Ia или Ia' частицы можно покрывать подходящими фармацевтически приемлемыми носителями. Типы частиц включают гранулы, пеллеты, минитаблетки, микрочастицы, шарики или таблетки.

Составы по настоящему изобретению могут также содержать наполнитель, или носитель, или вспомогательное вещество, например разбавитель, такой как порошкообразная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, прежелатинизированный крахмал, двухосновный фосфат кальция, двухосновный фосфат натрия, трехосновный фосфат натрия, силикат кальция, осажденный карбонат кальция; сахара, такие как декстроза, лактоза или сахароза; сахарные спирты, такие как маннит, сорбит, ксилит, изомальт или эритрит и подобные или их смесь; связующее, такое как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал; производные целлюлозы, такие как порошкообразная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, желатин, зеин, полиметакрилаты, альгинат натрия, камеди, синтетические смолы или их смесь; разрыхлитель, такой как кальций-карбоксиметилцеллюлоза и ее соль, включая соль натрия или кальция, сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза (кроскармеллоза натрия), сшитая кальций-карбоксиметилцеллюлоза, сшитый поливинилпирролидон, крахмалгликолят натрия, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения и подобные, или их смесь, и/или смазывающее вещество, например стеарат магния, стеарат кальция, алюмосиликат магния (Neusilin®), полиэтиленгликоль, воск, парафин и подобное или их смесь. Если присутствует, разбавитель присутствует в количестве 20-90% вес./вес. всего состава; если присутствует, разрыхлитель присутствует в количестве 0,1-20% вес./вес. всего состава; если присутствует, смазывающее вещество присутствует в количестве 0,1-20% вес./вес. всего состава; если присутствует, связующее присутствует в количестве 0,1-20% вес./вес. всего состава. Указанный состав может необязательно быть покрыт подходящим функциональным или нефункциональным покрытием.

Состав по настоящему изобретению согласно любому варианту осуществления, где размер 90% частиц соединения формулы (I), Ia, или Ia', или их сокристаллов находится в диапазоне от 50 до 1000 мкм, предпочтительно от 50 до 700 мкм, наиболее предпочтительно от 350 до 600 мкм при измерении посредством способа лазерной дифракции, как, например, с помощью Malvern Mastersizer®. Более крупные частицы соединения формулы (I), Ia, или Ia', или его сокристалла способствуют улучшению текучести и повышают однородность состава с вспомогательными веществами.

При составлении для контролируемого высвобождения составы по настоящему изобретению могут содержать вспомогательное вещество, подходящее для контроля высвобождения соединения формулы (I), Ia или Ia'. Такое вспомогательное вещество для контролируемого высвобождения может присутствовать либо в форме матрицы, либо может покрывать частицы, гранулы, пеллеты, шарики, таблетки или капсулы.

Составы могут также содержать фармацевтически приемлемые добавки, такие как способствующее скольжению вещество, ингибитор роста кристаллов, пленкообразующий полимер, пластификатор, стабилизаторы, солубилизаторы, антиоксиданты, соразработители, комплексообразующие средства, краситель, ароматизатор, подсластитель, мукоадгезивные средства и модификаторы тоничности. Подходящие примеры и их количества известны специалисту в данной области техники или представлены в Handbook of pharmaceutical excipients (шестое издание, 2009). Предпочтительно состав содержит подсластитель, такой как сукралоза, и ароматизатор, такой как ароматизатор лимон, ароматизатор перечная мята, ароматизатор манго или любой другой модификатор горечи, для маскировки горького вкуса соединения формулы (I).

Состав согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из а) антигипертензивного средства; b) гиполипидемического средства; c) противодиабетического средства; d) антитромбоцитарного средства; e) антитромботического средства; f) средства против ожирения; g) средства для лечения сердечной недостаточности; h) лекарственного средства для сосудистых осложнений диабета; i) средств для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний или их фармацевтически приемлемых солей, для лечения, предупреждения или контроля заболевания, выбранного из диабета и связанных со старением макрососудистых и микрососудистых осложнений, включая сердечную недостаточность, почечное нарушение, невропатию, атеросклероз и нарушение сетчатки; нарушение кожи; нарушение функции эндотелия или другого органа и замедление роста.

В качестве альтернативы фармацевтический состав согласно настоящему изобретению может содержать одно или более дополнительных терапевтических средств, выбранных из а) антигипертензивного средства; b) гиполипидемического средства; c) противодиабетического средства; d) антитромбоцитарного средства; e) антитромботического средства; f) средства против ожирения; g) средства для лечения сердечной недостаточности; h) лекарственного средства для сосудистых осложнений из-за диабета; i) средств для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний или их фармацевтически приемлемых солей.

Антигипертензивное средство, указанное в данном документе, включает без ограничения ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ингибитор ренина, блокатор бета-адренорецептора, блокатор альфа-адренорецептора, блокатор кальциевых каналов, активатор калиевых каналов, ингибитор альдостеронсинтазы, ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEP), двойной ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/нейтральной эндопептидазы (ACE/NEP), антагонист рецепторов эндотелина, двойной антагонист рецепторов ангиотензина и эндотелина (DARA), диуретик или их фармацевтически приемлемую соль; гиполипидемическое средство или средство для снижения уровня липидов, указанное в данном документе, включает без ограничения ингибитор МТР, ингибитор HMG CoA редуктазы, ингибитор скваленсинтазы, производное фиброевой кислоты, ингибитор ACAT, ингибитор липоксигеназы, ингибитор абсорбции холестерина, ингибитор котранспортера Na⁺/желчной кислоты в кишечнике, повышающее активность LDL-рецептора вещество, ингибитор белка-переносчика холестерина эфиров (CETP), вещество, способствующее выведению желчной кислоты, и/или никотиновую кислоту и их производные или фармацевтически приемлемую соль; противодиабетическое средство, указанное в данном документе, включает без ограничения агонист PPAR γ , бигуанид, ингибитор протеин-тирозин-фосфатазы-1B (PTP-1B), сульфонилмочевину, меглитинид, ингибитор альфа-глюкозидгидролазы, агонист PPAR α , агонист или антагонист PPAR δ , ингибитор альфа-амилазы, ингибитор окисления жирных кислот, антагонист A2, ингибитор дипептидилпептидазы IV (DP4), ингибитор aP2, ингибитор SGLT2, ингибитор гликогенфосфорилазы, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), инсулин или миметик инсулина, двойной агонист PPAR.альфа./гамма, ингибитор 11 β -HSD 1 (11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1), другое инсулин-сенситизирующее лекарственное средство, активатор глюкокиназы, агонист рецептора VPAC2 или их фармацевтически приемлемую соль; антитромбоцитарное средство, указанное в данном документе, включает без ограничения ингибиторы пиклоксигеназы, ингибиторы рецептора аденозиндифосфата (ADP), ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты активированного протеазой рецептора-1 (PAR-1), ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, ингибиторы повторного поглощения аденозина, ингибиторы тромбосана; антитромботическое средство, указанное в данном документе, включает без ограничения меллагатран и ксимеллагатран, варфарин и ингибиторы фактора Ха, такие как ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, разаксабан, или в каждом случае их фармацевтически приемлемую соль; средство, пригодное для сосудистых осложнений диабета, в настоящем изобретении включает без ограничения ингибитор альдозоредуктазы, ингибитор AGE или разрушающее AGE средство. Ингибитор альдозоредуктазы, среди подходящих для лечения осложнений диабета, представляет собой такие, которые снижают количество внутриклеточных сорбитов путем ингибирования альдозоредуктаз, и причем указанные сорбиты избыточно накапливаются вследствие увеличения скорости метаболизма полиолов, который активируется длительной гипергликемией, как показано в тканях с развитием осложнения диабета; средство против ожирения, указанное в данном документе, включает без ограничения ингибитор 5HT-транспортера (серотонина), ингибитор транспортера NE (норадреналина), антагонист/обратный агонист CB-1 (рецептора каннабиноида-1), антитело против грелина, антагонист рецепторов грелина, антагонист/обратный агонист H3 (гистамина H3), антагонист NPY1 (нейропептида Y Y1), агонист NPY2 (нейропептида Y Y2), антагонист NPY5 (нейропептида Y Y5), лептин или его производное, антагонист опиоидного рецептора, антагонист рецептора орексина, агонист BRS3 (рецептора бомбезина подтипа 3), агонист CCK-A (холецистокинин-A), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), производное CNTF, агонист GHS (рецептора стимуляции секреции гормона роста), агонист 5HT2c (рецептора серотонина 2c), агонист Mc3r (рецептора мелакортина 3), агонист Mc4r (рецептора мелакортина 4), ингибитор повторного поглощения моноаминов, агонист β 3 (бета-адренорецептора 3), ингибитор DGAT1 (диацилглицеринацилтрансферазы 1), ингибитор DGAT2 (диацилглицеринацилтрансферазы 2), ингибитор FAS (синтазы жирных кислот), ингибитор PDE (фосфодиэстеразы), ингибитор тироидного гормона P, активатор UCP-1 (разобщающий белок 1), 2 или 3, ацилэстроген, антагонист глюкокортикоидов, ингибитор SCD-1 (стеароил-CoA-десатуразы-1), ингибитор липазы, ингибитор транспорта жирных кислот, ингибитор транспорта дикарбоксилата; средства для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, указанные в данном документе, включают без ограничения соединения, раскрытые в документе WO 2007100295, который указан в качестве ссылки; или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительно указанное дополнительное терапевтическое средство выбрано из метформина, глибенкламида, глипизиды, гликлазида, акарбозы, адипозина, камиглибозы, эмиглита, миглитола, воглибозы, глимепирида, росиглитазона, пиоглитазона, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина, алоглиптина, саксаглиптина, линаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина, амлодипина, фелодипина, нитрокардипина, дилтиазема, лерканидипина, каптоприла, беназеприла, хинаприла, фозиноприла, рамиприла, эналаприла, лизиноприла, периндоприла, алискирена, карведилола, метопролола, бисопролола, аторвастатина, симвастатина, розувастатина, правастатина, флувастатина, церивастатина, фенофибрат, гемфиброзила, клофибрат, безафибрат, ципрофибрат, клинофибрат, пробукола, эзетимиба, алискирена, никорандила, клопидогреля, прасугреля, аспирина, тиклопидина, гидрохлортиазида, ривароксана, индапамида, трихлорметазида, альтизиды, хлорталидона, фуросемида, дигитоксина, дигоксина, спиронолктона или их фармацевтически приемлемых солей.

Во всем описании и формуле изобретения данной заявки слова "содержат", "включают" и "имеют" и их варианты означают "содержащий без ограничения", и они не предназначены для исключения (и не исключают) других фрагментов, добавок, компонентов, целых чисел или стадий. Во всем описании и формуле изобретения данной заявки форма единственного числа охватывает множественное число, если контекст не требует иного. В частности, если используется неопределенный артикль, описание следует понимать как предполагающее множественное число, а также единственное число, если контекст не требует иного.

Применяемый в описании термин "конъюгат" означает, что соединение формулы (I) Ia или Ia' находится рядом по меньшей мере с одним усилителем проницаемости. Усилитель проницаемости может образовывать комплекс с соединением формулы (I) или Ia или Ia' или может находиться в той же кристаллической решетке с образованием сокристаллов. Конъюгат также содержит смесь соли и сокристалла соединения формулы (I) или Ia или Ia' и усилителя проницаемости. Указанные конъюгаты получают посредством смешивания соединения формулы (I), Ia или Ia' с усилителем проницаемости, необязательно в присутствии основания, так что усилитель проницаемости остается рядом с соединением формулы (I), Ia или Ia'. Варианты осуществления, относящиеся к составу с соединением формулы (I), Ia или Ia' и способу лечения с применением данных соединений, в равной степени относятся к конъюгатам, полученным согласно настоящему изобретению.

Применяемый в данном документе выше термин "сокристаллы" означает, что соединение формулы (I) или Ia или Ia' и по меньшей мере один усилитель проницаемости в качестве составляющего элемента находятся в одной и той же кристаллической решетке.

Фраза "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения в составе по настоящему изобретению, которое при введении пациенту для лечения, предупреждения или контроля заболевания является достаточным для осуществления такого лечения, предупреждения или контроля заболевания.

Признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические фрагменты или группы, описанные совместно с конкретным аспектом, вариантом осуществления или примером настоящего изобретения, следует понимать как пригодные для любого другого аспекта, варианта осуществления или примера, описанных в данном документе, если не взаимоисключает их. Все признаки, раскрытые в данном описании (включая любые прилагаемые формулы изобретения, реферат или графические материалы), и/или все стадии любого способа или процесса, раскрытого таким образом, можно объединять в любой комбинации, за исключением комбинаций, где, по меньшей мере, некоторые такие признаки и/или стадии являются взаимоисключающими. Настоящее изобретение не ограничено деталями каких-либо указанных выше вариантов осуществления. Настоящее изобретение охватывает любое новое или любую новую комбинацию признаков, раскрытых в данном описании (включая любые прилагаемые формулы изобретения, реферат или графические материалы), или любое новое, или любую новую комбинацию стадий любого способа или процесса, раскрытого таким образом.

Внимание читателя направлено на все статьи и документы, которые поданы параллельно или раньше данного описания в связи с данной заявкой и которые открыты для контроля общественностью в отношении данного описания, и содержание всех таких статей и документов включено в данный документ посредством ссылки.

Примеры

Пример 1. Составы.

Таблица 1

	F1	F2	F3
	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес
Хлорид 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния	25	25	39,74
Основной карбонат магния	2,5	2,5	--
Капрат натрия	25	25	20,52
Алюмотрисиликат Mg (Neusilin® UFL2)	1,0	1,0	--
Маннит 200	--	46,5	--
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel 112)	46,5	--	39,74
Метанол	--	--	Достаточное количество
Всего	100,0	100,0	100,0

Состав 1 (F1) и 2 (F2). Хлорид 2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния и капрат натрия смешивали в растворе гидроксида натрия и высушивали. Полученную сухую смесь просеивали совместно со смесью маннита (состав 1) или микрокристаллической целлюлозы (состав 2) и основного карбоната магния и смесь перемешивали в течение 5 мин. К полученной смеси добавляли Neusilin® с последующим совместным просеиванием и перемешиванием в течение 5 мин. Полученную смесь подвергали сухой грануляции (брикетированию) и полученные брикеты разделяли по размеру через сито №20 с получением гранул. Гранулами заполняли саше.

Состав 3(F3). Хлорид 2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния и капрат натрия растворяли в воде и смешивали с образованием дисперсии. К полученной дисперсии добавляли метанол. Полученный раствор распыляли на микрокристаллическую целлюлозу с помощью устройства Glatt. Полученные гранулы прессовали с получением таблеток.

Пример 2. Оценка биодоступности.

Биодоступность соединения 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния проверяли с применением составов, представленных в табл. 2.

Таблица 2

Ингредиент	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
	Количество (мг/мл)	Количество (мг/мл)	Количество (мг/мл)	Количество (мг/мл)	Количество (мг/мл)	Количество (мг/мл)	Количество (мг/мл)
Хлорид 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния	4,0	4,0	4,0				
Конъюгат хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния и капрата натрия				7,3	7,9	7,9	7,9
Капрат натрия	4,0	4,0					
Основной карбонат магния (MgCO ₃) ₃ *Mg(OH) ₂ *3H ₂ O		0,05	0,3			0,05	
NaHCO ₃ (Бикарбонат натрия)				4,0			
Меглюмин					4,4		
L-аргинин							0,2
Гидроксипропилцеллюлоза (klucel-LF)				50,0		50,0	50,0
Очищенная вода	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл	До 1 мл

Состав 4 (F4) получали путем совместной подачи хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния с капратом натрия. Добавляли очищенную воду и обрабатывали ультразвуком с получением суспензии. С помощью очищенной воды доводили до конечного

объема. Состав 5 (F5) получали аналогично составу 4.

Состав 6 (F6) получали посредством растворения основного карбоната магния в очищенной воде с последующим диспергированием хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния и обработкой ультразвуком.

Состав 7 (F7) получали посредством получения конъюгата хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния и капрата натрия путем растворения хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния и капрата натрия с применением раствора гидроксида натрия и высушиванием раствора с получением конъюгата. Указанный сухой конъюгат добавляли к водному раствору NaHCO_3 и гидроксипропилцеллюлозы. Составы 8-10 (F8-F10) получали аналогично составу 7.

Проводили оценку фармакокинетики при пероральном применении. Составы F4-F10 вводили перорально крысам Wistar с канюлированной яремной веной (n=5). Образцы крови отбирали в заранее определенные моменты времени; до введения дозы (0,0 ч) и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения дозы. Плазму, полученную в каждый момент времени, подвергали количественному определению соединения 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния.

Применяли метод LC-MS/MS для количественного определения соединения 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния с применением внутреннего стандарта. Образцы плазмы анализировали с применением методик твердофазной экстракции в диапазоне значений от 0,500 до 1000,000 нг/мл.

Фармакокинетические (PK) параметры, такие как $\text{C}_{\text{макс}}$ и AUC, рассчитывали исходя из данных зависимости концентрации от времени соединения 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния с применением некомпартментных PK методов с помощью программного обеспечения для анализа PK Phoenix WinNonlin (версия 6.3, Pharsight Corporation, США). Данные представлены в виде среднее значение $\pm$ SD (стандартное отклонение) и их сравнивали с данными PK соединения 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния, полученными после перорального введения раствора хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния в воде при аналогичных условиях.

Данные представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Состав	Доза		Смакс.	AUCпосл ед.
			нг/мл	ч.*нг/мл
Хлорид 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния	10 мг/кг	Среднее значение	85,764	222,86
		SD	14,252	66,44
Среднее значение		139,885	265,98	
SD		32,028	35,89	
Среднее значение		110,632	341,73	
SD		21,008	96,28	
Среднее значение		119,649	308,56	
SD		43,155	132,22	
F4				
F5				
F6				

Таким образом, применение усиливающего проницаемость средства, в данном случае капрата натрия, и основания, в данном случае MgCO_3 , с хлоридом 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния повышает биодоступность. Дополнительно комбинация усиливающего проницаемость средства и основания обеспечивает большее увеличение биодоступности соединения 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния, чем либо усиливающее проницаемость средство, либо основание сами по себе. Таким образом, состав согласно настоящему изобретению повышает терапевтическую эффективность соединения формулы (I).

Таблица 4

Состав	Доза		Смакс.	AUC _{пос}
			нг/мл	ч.*нг/мл
Хлорид 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния	10 мг/кг	Среднее значение	85,764	222,86
		SD	14,252	66,44
F7	Эквивалентна 10,0 мг/кг хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния	Среднее значение	148,301	305,01
		SD	42,203	30,34
F8		Среднее значение	138,356	397,01
		SD	47,667	222,36
F9		Среднее значение	135,957	421,14
		SD	28,779	144,07
F10		Среднее значение	146,610	324,55
		SD	47,939	67,44

В табл. 4 показано, что все еще наблюдали повышенную биодоступность, когда усиливающее про-нищаемость средство и хлорид 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния составляли в форме конъюгата.

Пример 3. Составы.

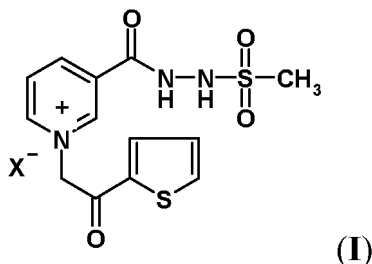
Ингредиенты	F11	F12	F13
	% вес/вес	% вес/вес	% вес/вес
Конъюгат хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния и капрата натрия	41,67	41,67	42,37
Основной карбонат магния (MgCO ₃) ₃ *Mg(OH) ₂ *3H ₂ O	2,08	2,08	2,12
Алюмотрисиликат Mg (Neusilin® UFL2)	0,83	0,83	0,85
Маннит	38,75	38,75	39,41
Сукралоза	6,67	6,67	6,78
Повидон K30	3,33	3,33	3,39
Ароматизатор лимон	2,08	2,08	2,12
Ароматизатор перечная мята	4,17	4,17	2,12
Ароматизатор манго-маракуйя	--	0,42	0,42
Модификатор горечи от IFF	0,42	--	0,42
Всего	100,00	100,00	100,00

Маннит, основной карбонат магния совместно просеивали через сито №20. Конъюгат хлорида 1-(2-тиен-2'-ил-2-оксоэтил)-3-(метансульфонилгидразинкарбонил)пиридиния и капрата натрия отдельно совместно просеивали с алюмотрисиликатом Mg через сито №20 и смешивали с совместно просеянным маннитом и основным карбонатом магния. Полученную смесь смешивали в течение 10 мин в блендере Conta, а затем подвергали прессованию на валках с получением гранул с последующей сортировкой по величине, применяя устройство Quadro Mill. Полученные гранулы смешивали с повидоном, сукралозой, ароматизатором лимон, ароматизатором перечная мята, ароматизатором манго-маракуйя (в F12 и F13) и модификатором горечи (в F11 и F13) в блендере Conta и полученным материалом заполняли саше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральный фармацевтический состав для лечения связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений, содержащий

(i) соединение формулы (I):



или его сокристалл с усиливающим проницаемость средством; где X^- представляет собой фармацевтически приемлемый анион, выбранный из галогенида или карбоксилат-иона, или X^- отсутствует; и

(ii) а) усиливающее проницаемость средство, представляющее собой каприлат натрия, или
 б) основание, выбранное из карбоната магния, натрия бикарбоната, меглюмина и аргинина, или
 с) их смесь.

2. Состав по п.1, где X^- представляет собой хлорид.

3. Состав по п.1, где карбоксилат-ион представляет собой каприлат.

4. Состав по п.1, где каприлат натрия присутствует в количестве от приблизительно 0,02% до приблизительно 75% вес./вес. всего состава, предпочтительно в количестве от приблизительно 2,5% до приблизительно 60% вес./вес. всего состава, наиболее предпочтительно в количестве от приблизительно 5% до приблизительно 30% вес./вес. всего состава.

5. Состав по п.1, где основание присутствует в количестве от приблизительно 0,002% до приблизительно 60% вес./вес. всего состава, предпочтительно в количестве от приблизительно 0,2% до приблизительно 25% вес./вес. всего состава, более предпочтительно в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 15,0% вес./вес. всего состава, наиболее предпочтительно в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% вес./вес. всего состава.

6. Состав по п.1, где соединение формулы (I) и каприлат натрия находятся в форме конъюгата.

7. Состав по п.1, где связанные с диабетом макрососудистые и микрососудистые осложнения выбраны из сердечной недостаточности, почечного нарушения, невропатии, атеросклероза и нарушения сетчатки; нарушения кожи; нарушения функции эндотелия и замедления роста.

8. Способ лечения связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений, включая сердечную недостаточность, почечное нарушение, невропатию, атеросклероз и нарушение сетчатки; нарушение кожи; нарушение функции эндотелия и замедление роста, путем введения состава по п.1 млекопитающему, нуждающемуся в этом.

9. Применение состава по п.1 для лечения связанных с диабетом макрососудистых и микрососудистых осложнений, включая сердечную недостаточность, почечное нарушение, невропатию, атеросклероз и нарушение сетчатки; нарушение кожи; нарушение функции эндотелия и замедление роста.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2