

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290803 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.23

(22) Дата подачи заявки
2020.09.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/4704* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

(54) РЕБАМИПИД ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ

(31) 19020528.6
(32) 2019.09.11
(33) EP
(86) PCT/EP2020/075399
(87) WO 2021/048314 2021.03.18

(71) Заявитель:
СКВЭРПАУЭР ЛТД (GB)

(74) Представитель:
Имансаева А.М. (KZ)

(57) Настоящее изобретение относится к применению ребамипида в способе профилактики и/или лечения артериальной жесткости и сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, заболевание периферических артерий, почечная недостаточность и хроническая болезнь почек. Ребамипид может также применяться в способе увеличения эластичности артерий.

A1

202290803

202290803

A1

Ребамипид для применения в профилактике и/или лечении артериальной жесткости

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится ребамипиду для применения в способе профилактики и/или лечения артериальной жесткости, особенно у человека, страдающего от или подверженного риску гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности или хронической болезни почек.

Уровень техники

Стенки крупных артерий, особенно аорты, со временем теряют эластичность, что приводит к увеличению артериальной жесткости. Это отражает, по крайней мере, частично, постепенную фрагментацию и потерю эластиновых волокон в артериальной стенке и накопление более жестких коллагеновых волокон, частично в качестве компенсаторного механизма против потери артериального эластина и частично из-за фиброза, часто сопровождающегося отложением кальция в эластиновых и коллагеновых волокнах. Потеря эластических свойств артерий связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт – двух основных причин смерти в развитых странах.

Чем жестче и тверже стенки кровеносных сосудов, тем выше пульсовое кровяное давление и тем больше сердце должно работать, чтобы перекачивать кровь в артерии. Это увеличивает нагрузку на сердце, так как ему приходится выполнять больше работы для поддержания ударного объема крови. Со временем эта повышенная нагрузка вызывает гипертрофию левого желудочка и ремоделирование левого желудочка, что может привести к сердечной недостаточности. При повышенной жесткости артерий микроциркуляторное русло головного мозга и почек также подвергается более широким колебаниям

давления, что может привести к увеличению риска инсульта и почечной недостаточности.

Артериальная жесткость возникает как следствие биологического старения, но может быть ускорена рядом факторов риска, включая воспаление, механическое напряжение, гипертонию и атеросклероз. В настоящее время не существует определенного лекарства от артериальной жесткости. В современных стратегиях лечения используются антигипертензивные препараты, антигиперлипидемические средства и физические упражнения.

Ребамипид, представленный химической формулой 2-[(4-хлорбензоил)амино]-3-(2-оксо-1Н-хинолин-4-ил)пропановая кислота, применяется в клинической практике для лечения острого и/или хронического гастрита и язвы желудка. Недавно эта молекула была охарактеризована как подавляющая образование атеросклеротических бляшек путем контроля метаболизма липидов и воспаления, и было предложено использовать ее для лечения атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гиперлипидемией (Jhun JY et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation. PLoS ONE. 2017; 12(2):e0171674).

Краткое описание изобретения

К удивлению, было обнаружено, что ребамипид оказывает и другие благоприятные эффекты на состояние артерий, не связанные с его антигиперлипидемическим действием. После его длительного введения, наблюдения путем измерения скорости пульсовой волны показали снижение жесткости артерий. Предполагаемый механизм действия, вероятно, основан на способности ребамипида восстанавливать функцию межклеточных соединений эндотелия в сочетании с его способностью подавлять воспаление и стимулировать секрецию защитных гликопротеинов, тем самым защищая сосудистый эндотелиальный барьер и снижая сосудистую проницаемость.

Сосудистый эндотелий представляет собой барьер, состоящий из тонкого слоя плоских клеток, выстилающих внутреннюю поверхность стенки кровеносных сосудов артерий, капилляров и вен. Целостность барьера и сосудистая проницаемость зависят от контроля межклеточных соединений эндотелия. Он защищен гликокаликсом, который представляет собой сложный поверхностный слой гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов, содержащих сиаловую кислоту, которые вместе образуют каркас на апикальной поверхности эндотелиальных клеток сосудов. Гликокаликс защищает сосудистую стенку от прямого воздействия кровотока, вносит вклад в образование барьера сосудистой проницаемости и ингибирует коагуляцию и адгезию лейкоцитов.

Гликокаликс может быть легко расщеплен рядом механизмов, приводящих к индукции провоспалительного эндотелиального ответа, который дестабилизирует межклеточные соединения, вызывая нарушение эндотелиального барьера и повышение сосудистой проницаемости. Это способствует трансэндотелиальной миграции иммунных клеток в интиму артерий и индукции сосудистого воспаления, приводящего к структурным изменениям в артериальной стенке за счет разрушения эластина матричными металлопротеиназами, накопления патологического коллагена, пролиферации гладкомышечных клеток и изменений состава внеклеточного матрикса, что способствует потере эластичности и отвердеванию артериальной стенки.

Обширные исследования показывают, что ребамипид проявляет противовоспалительные свойства в ряде не связанных между собой заболеваний. Также сообщается об улучшении межклеточных соединений (Yu Lai et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of b-Catenin. PLoS One. 2015;10(7):e0132031). Кроме того, он увеличивает секрецию муцина и муциноподобных веществ в различных тканях, таких как желудок (Iijima K et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: Evaluations with endoscopic gastrin test. Dig Dis Sci 2009;54:1500-1507), глаза

(Urashima H et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea* 2004;23:613-619) и кишечник (Yasuda-Onozawa Y et al. Rebamipide upregulates mucin secretion of intestinal goblet cells via Akt phosphorylation. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8216-8222). Поскольку сосудистый гликокаликс имеет много общего с муцином, автор считает, что ребамипид способствует его секреции по сходному механизму. Восстановление гликокаликса, основного защитного барьера сосудистой стенки, способствует снижению сосудистой проницаемости, что приводит к подавлению воспаления и тем самым к замедлению или подавлению потери эластичности стенки сосуда.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает ребамипид или его фармацевтическую композицию для применения в способе профилактики и/или лечения артериальной жесткости. Поскольку это состояние представляет собой серьезный фактор риска для развития и прогрессирования других заболеваний и состояний, данный способ может дополнительно включать профилактику и/или лечение гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий, почечной недостаточности и/или хронической болезни почек.

Большим преимуществом является то, что активность ребамипида не ограничивается удалением бляшек у пациентов с атеросклерозом, как считалось ранее, и его молекула нацелена на несколько различных механизмов, приводящих к повышению эластичности артерий и улучшению их состояния. Это расширяет возможности его применения также для лиц с нормолипидемией, т. е. для тех, кто не страдает ни атеросклерозом, ни гиперлипидемией. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления ребамипид предназначен для применения у человека с нормальным уровнем липидов в крови.

«Ребамипид» в контексте настоящего описания должен включать все формы этого активного ингредиента, такие как безводная форма,

гидратированная или сольватированная форма (например, полугидратная форма), кристаллические формы; и его фармацевтически приемлемые соли.

Под «профилактикой» или «профилактическим применением» следует понимать предотвращение или отсрочку увеличения артериальной жесткости и/или сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, заболевание периферических артерий, почечная недостаточность и хроническая болезнь почек.

Под «лечением» следует понимать терапию, которая способна подавить, замедлить, затормозить или обратить развитие артериальной жесткости и/или связанных заболеваний.

Настоящее изобретение предлагает ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности и/или хронической болезни почек путем уменьшения артериальной жесткости.

Настоящее изобретение предлагает способ профилактики и/или лечения артериальной жесткости путем введения фармацевтически эффективной дозы ребамипида или его фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Субъектом предпочтительно является человек, в частности человек, страдающий от или подверженный риску гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности или хронической болезни почек.

Настоящее изобретение предлагает использование ребамипида для изготовления медикамента для профилактики и/или лечения артериальной жесткости, в частности, у человека, страдающего от или подверженного риску гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности или хронической болезни почек.

Настоящее изобретение предлагает ребамипид для применения в способе увеличения эластичности артерий. Способ заключается во введении

ребамипида или его фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Субъектом предпочтительно является человек, в частности человек, страдающий от или подверженный риску гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности или хронической болезни почек.

В терапевтических показаниях, описанных в настоящем изобретении, ребамипид может применяться в пероральных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, драже, гранулы, микрогранулы (саше), таблетки или пленки, диспергируемые в полости рта, подъязычные таблетки, измельченные таблетки, пероральные растворы, пероральные суспензии, сиропы, жидкости для полоскания рта, жидкости для промывания; или в ректальных лекарственных формах, таких как суппозитории и клизмы. Предпочтительно пероральная лекарственная форма, такая как таблетки, капсулы, драже и гранулы, может быть формой с энтеросолюбильным высвобождением, таким как энтеросолюбильное пролонгированное высвобождение или энтеросолюбильное контролируемое высвобождение.

Типичная суточная доза ребамипида может составлять от 1 до 5000 мг для среднего человека (вес 70 кг), более предпочтительно от 50 до 2500 мг, еще более предпочтительно от 100 до 1000 мг и наиболее предпочтительно от 600 до 900 мг. При введении композиции с немедленным высвобождением ребамипида, суточная доза обычно делится на несколько доз, которые вводятся отдельно. Суточная доза может быть разделена на от двух до шести отдельных доз, принимаемых дважды в день или три раза в день, или четыре раза в день, или пять раз в день, или шесть раз в день. В предпочтительном варианте осуществления суточная доза делится на три отдельные дозы, вводимые три раза в день, например доза 200 мг вводится три раза в день. В соответствии с другим вариантом, всю суточную дозу можно принять сразу, особенно если она находится в форме препарата с пролонгированным высвобождением, например, доза 600 мг вводится один раз в сутки.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно с помощью следующего демонстрационного примера. Однако, следующий демонстрационный пример приводится только для иллюстрации, таким образом, настоящее изобретение им не ограничивается.

Старение сердечно-сосудистой системы связано с ухудшением функции артериальной подушки, что приводит к увеличению пульсового кровяного давления (систолю-диастолической амплитуды). Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), то есть скорость, с которой пульс артериального давления распространяется по системе кровообращения, является эталонным методом количественной оценки артериальной жесткости. Она может быть легко измерена у людей неинвазивным методом, обладает высокой воспроизводимостью и позволяет прогнозировать будущие сердечно-сосудистые осложнения и все причины смертности не зависящие от обычных сердечно-сосудистых факторов риска.

Пульсовая волна распространяется по артериям со скоростью, зависящей от эластичности стенки: чем менее эластична стенка, тем выше скорость распространения ПВ. Для определения СРПВ измеряют время прохождения волной давления известного расстояния, и она рассчитывается как расстояние между двумя положениями датчика пульса деленное на время задержки, измеренное между подъемами давления в каждом месте.

Для изучения воздействия ребамипида на артерии было проведено небольшое исследование на пациентах, страдающих артериальной жесткостью. Пациенты, у которых СРПВ выше нормального значения для их возрастной категории (см. «The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values». Eur Heart J 2010;31(19):2338-2350) без каких-либо признаков атеросклероза или гиперлипидемии были случайным образом разделены на две группы, принимавшие либо ребамипид 200 мг (две таблетки по 100 мг), либо плацебо

три раза в день в течение 12 месяцев. Каротидно-феморальная СРПВ (кфСРПВ) измерялась в обеих группах через 0, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Оценка, проведенная после окончания исследования, показала, что артериальная жесткость постепенно снижалась в группе, принимавшей ребамипид, в то время как в группе плацебо никаких изменений в ходе исследования не наблюдалось. Разница между двумя группами достигла статистической значимости. Результаты, полученные в ходе исследования, показывают, что введение ребамипида способствует регенерации артерий, что приводит к снижению артериальной жесткости, тем самым предотвращая гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания и связанные с ними расстройства.

Формула изобретения

1. Ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения артериальной жесткости.

2. Ребамипид для применения в способе профилактики и/или лечения гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности и хронической болезни почек.

3. Ребамипид для применения в способе увеличения эластичности артерий.

4. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ребамипид применяется у человека с нормальным уровнем липидов в крови.

5. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ребамипид вводится в пероральной лекарственной форме, предпочтительно такой как таблетки, капсулы, драже, гранулы, микрогранулы (саше), таблетки или пленки, диспергируемые в полости рта, подъязычные таблетки, измельченные таблетки, пероральные растворы, пероральные суспензии, сиропы, жидкости и средства для полоскания рта; или в ректальной лекарственной форме, предпочтительно такой как суппозитории и клизмы; или в форме для парентерального введения, такой как инъекция или инфузия.

6. Ребамипид для применения в соответствии с п. 5, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма – это форма с энтеросолюбильным высвобождением, предпочтительно энтеросолюбильным пролонгированным высвобождением или энтеросолюбильным контролируемым высвобождением.

7. Ребамипид для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ребамипид вводится в суточной дозе от 1 до 5000 мг, более предпочтительно от 50 до 2500 мг, еще

более предпочтительно от 100 до 1000 мг и наиболее предпочтительно от 600 до 900 мг.