(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293213 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.20

(22) Дата подачи заявки
2021.05.05

(51) Int. Cl. ***A61K 31/41*** (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/255 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61K 35/74 (2015.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ИНГИБИТОР МОЗГОВОЙ АМИНОПЕПТИДАЗЫ А, ДИУРЕТИК И БЛОКАТОР ОБЩЕЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

(31) **20305447.3**
(32) **2020.05.06**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2021/061917**
(87) **WO 2021/224354 2021.11.11**

(71) Заявитель:
КВАНТУМ ДЖЕНОМИКС; ЭНСТИТЮ НАСЬОНАЛЬ ДЕ ЛЯ САНТЭ Э ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ МЕДИКАЛЬ; САНТР НАСЬОНАЛЬ ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ СЬЕНТИФИК; КОЛЛЕЖ ДЕ ФРАНС (FR)

(72) Изобретатель:
Балавуан Фабрис, Ллоренс-Кортес Кэтрин, Марк Янник (FR)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы, выбранный из группы, включающей ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (ACEI) и антагонисты рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1R). Указанная комбинация особенно применима при лечении гипертензии и связанных с ней заболеваний и состояний.

202293213 A1

202293213 A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ИНГИБИТОР МОЗГОВОЙ АМИНОПЕПТИДАЗЫ А, ДИУРЕТИК И БЛОКАТОР ОБЩЕЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей (i) (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновую) кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, (ii) диуретик и (iii) блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы, выбранный из группы, включающей ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (ACEI) и антагонисты рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1R), и к способу, используемому для лечения гипертензии и связанных с ней заболеваний и состояний.

Уровень техники

Артериальная гипертензия (АГ) является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization 2013. *A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis. World Health Day*), каждый третий взрослый человек во всем мире страдает от высокого кровяного давления (АД), и распространенность АГ резко возрастает. Число взрослых с гипертензией с настоящего времени до 2025 года может увеличиться на 60% и достичь 1,56 миллиардов.

АГ является одним из ведущих факторов риска коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта и почечной недостаточности. Предполагается, что она является причиной примерно половины инсультов и сердечных заболеваний. Показано, что эффективное регулирование АД является наилучшим определяющим фактором снижения сердечно-сосудистого риска и снижения частоты инсультов, сердечного приступа и сердечной недостаточности. Антигипертензивные препараты рекомендуются большинству взрослых с систолическим АД ≥140 мм рт. ст. или диастолическим АД ≥90 мм рт. ст. Несмотря на то, что эпидемиологическая связь между высоким АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью хорошо известна, и несмотря на тот факт, что существует достаточно доказательств для оправдания антигипертензивного лечения и более 75 антигипертензивных средств, распределенных по более чем 9 различным классам, АД часто не регулируется должным образом. Действительно, примерно у 2 из 3 пациентов с диагнозом АГ не регулируется АД (<140/90 мм рт. ст.) (Benjamin EJ, et al. *Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2018; 137:e67–e492*), а в

странах с низким и средним уровнем дохода более 70% пролеченных пациентов с АГ имеют нерегулируемое АД.

Неконтролируемая АГ даже более свойственна пациентам с ожирением, пациентам африканского происхождения и представителям других национальных меньшинств, а также пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью, у которых высокое АД связано с низкими уровнями ренина. Приблизительно 20% населения с артериальной гипертензией во всем мире соответствуют критериям явной резистентности к лечению АГ (АД выше целевых уровней, несмотря на одновременное применение соответственно дозированных антигипертензивных лекарственных средств 3 различных классов, включая диуретик, или АД ниже целевых уровней при приеме по меньшей мере антигипертензивных лекарственных средств 4 различных классов, включая диуретик) (*Carey RM, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: A Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018; 72:e53–e90*). Следовательно, еще существует неудовлетворенная медицинская потребность в разработке новых эффективных и безопасных классов антигипертензивных лекарственных средств, действующих альтернативными путями, и в изучении новых групп лекарственных средств для дальнейшего улучшения регулирования АД и снижения ассоциированного сердечно-сосудистого риска у пациентов.

АГ является артериальным нарушением, причины которого обычно остаются неизвестными. Она является многофакторным и полигенным нарушением, при котором различные механизмы в большей или меньшей степени способствуют повышению кровяного давления. Внешние факторы, которые могут участвовать, включают ожирение, малоподвижный образ жизни, чрезмерное потребление алкоголя или соли и стресс. Внутренние факторы, которые, как предполагается, играют некую роль, включают задержку жидкости, активность симпатической нервной системы и сужение кровеносных сосудов. Несколько классов антигипертензивных средств, действующих на такие внутренние факторы посредством различных механизмов, широко используются для лечения АГ и связанных с ней заболеваний и состояний. Такие классы включают тиазидные диуретики, бета-адреноблокаторы («бета-блокаторы»), альфа/бета-адреноблокаторы, неспецифические адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (EC 3.4.15.1) (ACEI), антагонисты рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1R). (или блокаторы [ARB]), антагонисты или блокаторы кальциевых каналов (CCB), ингибиторы ренина и прямые сосудорасширяющие средства. Каждый терапевтический класс включает очень большое количество лекарственных средств, среди них есть перечисленные ниже лекарственные средства, которые являются

представителями, но не единственными членами своих классов.

Тиазидные диуретики включают хлоротиазид, гидрохлоротиазид (или HCTZ), хлорталидон, индапамид, политиазид и гидрофлуметиазид. Лекарственные средства этого класса снижают АД посредством нескольких механизмов. Способствуя потере натрия, они снижают объем крови. В то же время снижается давление на стенки кровеносных сосудов, периферическое сосудистое сопротивление. Тиазидные диуретики обычно используются в качестве первого выбора для снижения легкой АГ и обычно применяются в комбинации с другими антигипертензивными лекарственными средствами. В частности, комбинации гидрохлоротиазида и, в меньшей степени, хлорталидона со специфическими ACEI, ARB, бета-блокаторами и другими диуретиками в настоящее время являются доступными комбинированными лекарственными средствами для антигипертензивной терапии.

ССВ включают амлодипин, дилтиазем, фелодипин, исрадипин, никардипин, нифедипин, нисолдипин, верапамил. ССВ снижают АД, предотвращая проникание кальция в клетки сердца и артерий. Кальций побуждает сердце и артерии сокращаться сильнее. Блокируя кальций, блокаторы кальциевых каналов позволяют кровеносным сосудам расслабляться и открываться. ССВ доступны в формах кратковременного и длительного действия. Лекарства кратковременного действия действуют быстро, но их действие длится только несколько часов. Лекарства длительного действия высвобождаются медленно, обеспечивая более длительный эффект. ССВ также обычно используются в комбинации с другими антигипертензивными лекарственными средствами или с лекарствами, снижающими уровень холестерина, такими как статины. В частности, в настоящее время комбинации амлодипина со специфическими ACEI и ARB являются доступными комбинированными лекарственными средствами для лечения АГ.

ACEI действуют путем ингибирования синтеза ангиотензина II (AngII), пептидного вещества, которое, воздействуя на рецепторы AT1, вызывает как сужение кровеносных сосудов, так и задержку натрия, что ведет к задержке воды и увеличению объема крови. В настоящее время на рынке доступно множество ACEI, включая каптоприл, рамиприл, квинаприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, фозиноприл и беназеприл. Основное различие между такими лекарственными средствами заключается в начале и продолжительности их действия.

ARB, такие как лозартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, валсартан, олмесартан, эпросартан и азилсартан, блокируют действие AngII на рецепторы AT1, а не его синтез (как и ACEI).

Таким образом, ACEI и ARB нацелены на общую ренин-ангиотензиновую систему (RAS) и конкретнее на AngII, либо предотвращая его образование посредством

ингибирования ACE, либо предотвращая связывание ангиотензина II с рецепторами AT1. В обоих случаях ингибирование ведет к расширению сосудов и снижению АД.

Последние данные подтверждают, что функциональная RAS, регулирующая сердечно-сосудистые функции и гомеостаз жидкости организма, также присутствует в головном мозге (*Llorens-Cortes C. and Mendelsohn FA. Organisation and functional role of the brain angiotensin system. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2002 Sep;3 Suppl 1: S39-S48*). Гиперактивность RAS головного мозга и, в частности, аминопептидазы А (APA), мембраносвязанной цинковой металлопротеазы, участвующей *in vivo* в превращении AngII головного мозга в ангиотензин III (AngIII), играет критическую роль в опосредовании уровней АД у различных животных моделей АГ (*Marc Y. and Llorens-Cortes C. The role of the brain renin-angiotensin system in hypertension: Implications for new treatment. Prog Neurobiol. 2011 Jul 7;95(2):89-103*). В нескольких исследованиях указывается, что в периферии головном мозге AngIII, а не AngII является одним из основных эффекторных пептидов RAS головного мозга при регулировании АД и высвобождении аргинин-вазопрессина (AVP) (*Zini S., et al. Identification of metabolic pathways of brain angiotensin II and III using specific aminopeptidase inhibitors: Predominant role of angiotensin III in the control of vasopressin release. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996 Oct 15;93(21):11968-73*). Кроме того, AngIII головного мозга оказывает тонизирующее стимулирующее действие на регулирование АД у животных с гипертензией (*Reaux A., at al. Aminopeptidase A inhibitors as potential central antihypertensive agents. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Nov 9;96(23):13415-20*). Следовательно, APA головного мозга, фермент, генерирующий AngIII в RAS головного мозга, представляет собой релевантную терапевтическую мишень для лечения артериальной гипертензии, и центральные ингибиторы APA составляют новый класс антигипертензивных средств (*Gao J. et al, A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors. Clin Sci (Lond). 2014 Aug;127(3):135-48*).

Среди таких новых антигипертензивных средств можно указать, в частности, фирибастат (также известный как RB150 или QGC001), который является пролекарством селективного ингибитора аминопептидазы А (APA) 3-амино-4-меркаптобутансульфоновой кислоты (также называемой EC33). Фирибастат химически определяется как (3S)-3-амино-4[[(2S)-2-амино-4-сульфобутил]дисульфанил)]бутан-1-сульфоновая кислота или (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновая) кислота. Фирибастат может находиться в форме тригидрата, как раскрыто в PCT/EP2011/067524.

Пероральное введение фирибастата (15-150 мг/кг) индуцирует дозозависимое

снижение АД у крыс со спонтанной гипертензией (SHRs), экспериментальной модели эссенциальной АГ (*Marc Y., et al. Central antihypertensive effects of orally active aminopeptidase A inhibitors in spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 2012 Aug;60(2):411-8*), и у находящихся в сознании крыс с гипертензией, вызванной солью, представляющей собой ацетат дезоксикортикостерона (DOCA), экспериментальной модели АГ, связанной с чувствительностью к соли и низким уровнем ренина в плазме, которая, как известно, плохо реагирует на блокаторы общей RAS (*Bodineau L., et al, Orally active aminopeptidase A inhibitors reduce blood pressure: a new strategy for treating hypertension. Hypertension. 2008 May;51(5):1318-25*). Интересным является обнаружение того факта, что фирибастат снижает АД у DOCA-солевых крыс и крыс со спонтанной гипертензией (SHRs), во-первых, за счет уменьшения высвобождения вазопрессина, увеличения водного диуреза и натрийуреза, вследствие чего уменьшается объем крови и АД до контрольных значений, и, во-вторых, за счет снижения симпатического тонуса, посредством которого уменьшается сосудистое сопротивление и, следовательно, снижается АД. Кроме того, обнаружено, что монотерапия фирибастатом снижает АД как у пациентов с легкой и умеренной гипертензией (*Azizi M., et al. A pilot double-blind randomized placebo-controlled crossover pharmacodynamic study of the centrally active aminopeptidase A inhibitor, firibastat, in hypertension. J Hypertens. 2019 Aug;37(8):1722-1728*), так и в популяции гипертоников высокого риска различной природы, которые, как известно, плохо реагируют на блокаторы общей RAS, такие как ACEi и ARB, из-за высокой чувствительности к соли, низкой активности ренина плазмы или гиперактивности симпатической нервной системы (*Ferdinand KC., et al. Efficacy and Safety of Firibastat, A First-in-Class Brain Aminopeptidase A Inhibitor, in Hypertensive Overweight Patients of Multiple Ethnic Origins. Circulation. 2019 Jul 9;140(2):138-146*).

Классический подход к первоначальному фармакологическому лечению АГ был сосредоточен на монотерапии путем ранжирования антигипертензивных лекарственных средств в порядке приоритета в соответствии с клиническими параметрами и характеристиками пациента (возраст, этническое происхождение, наличие сопутствующих заболеваний). Однако применение такой стратегии в клинической практике оказалось не столь успешным, и сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются причиной огромного количества смертей и инвалидности. Патофизиологическая сложность АГ часто ограничивает достижение значительного снижения АД с помощью одного антигипертензивного лекарственного средства. Монотерапия часто стимулирует компенсаторные рефлексы, которые противодействуют фармакологически индуцированному снижению АД. Такая компенсация имеет склонность препятствовать

успешному снижению АД. Когда пациенты с гипертензией не достигают адекватного регулирования АД, вариантами попыток достичь требуемых целей лечения являются увеличение дозы монотерапии (что увеличивает риск побочных эффектов) или, по возможности, использование комбинаций антигипертензивных лекарственных средств, действующих на различные механизмы, которые имеют тенденцию привести к более интенсивному воздействию на АД. При некоторых обстоятельствах антигипертензивные лекарственные средства с различными механизмами действия комбинируются, чтобы лучше воздействовать на основополагающие многочисленные физиологические пути, способствующие АГ. Однако простое использование любой комбинации лекарственных средств, обладающих различными способами действия, не обязательно приводит к выгодным комбинациям. Классы лекарственных средств без аддитивных антигипертензивных эффектов не следует комбинировать. Например, ССВ не следует комбинировать с диуретиками в качестве двойной терапии, поскольку оба класса лекарственных средств являются натрийуретическими и вызывают рефлекторную активацию RAS. Кроме того, ACEI (или ARB) не следует комбинировать с бета-блокаторами, если основной причиной для комбинации должно быть улучшение регулирования АД. Наконец, нерационально комбинировать лекарства, непосредственно действующие на RAS, включая ACEI, ARB или ингибиторы ренина. В то время как некоторые антигипертензивные комбинации могут оказывать синергическое действие по снижению АД, другие могут не иметь никакой пользы или даже обладать отрицательным действием. Например, комбинация двух антигипертензивных средств, которые подавляют симпатическую активность за счет различных фармакологических механизмов, альфа-адренергического агониста центрального действия клонидина и периферического альфа-адренергического антагониста празозина неуместна в антигипертензивной терапии. Таким образом, если пациента лечат одним из этих двух лекарственных средств, добавление другого не вызывает дальнейшего снижения АД, но при этом АД увеличивается (*Kapocsi J., et al. Prazosin partly blocks clonidine-induced hypotension in patients with essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32(4):331-4*).

Антигипертензивная монотерапия нормализует АД не более чем у 30-40% пациентов даже с легкой и умеренной АГ (1 или 2 стадия), и она не в полной мере эффективна у пациентов с АГ 3 стадии и у пациентов высокого/очень высокого риска, для которых быстрая нормализация АД является важной задачей. Поэтому в своих последних рекомендациях по лечению артериальной гипертензии Европейское общество по гипертонии и Европейское общество кардиологов ESH/ESC дают рекомендации, что медикаментозное лечение всех пациентов с гипертензией следует начинать с комбинации

двух антигипертензивных лекарственных средств, предпочтительно в одной таблетке, и, очевидно, всякий раз, когда у пациентов высокое начальное АД или они классифицируются как находящиеся в группе высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска из-за наличия повреждения органов, диабета или сердечно-почечной недостаточности (*Williams B. et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104*). Подобным образом, в рекомендациях Американского колледжа кардиологии 2017 года и Американской ассоциации сердца также указывается, что начинать антигипертензивную лекарственную терапию 2 средствами первой линии различных классов, причем как указанными средствами по отдельности, так и их комбинацией в одной таблетке, рекомендуется взрослым со 2 стадией АГ и средним АД выше на 20/10 мм рт. ст. их целевого АД (*Whelton PK., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018 May 15;71(19):2199-2269*).

Кроме улучшения регулирования АД у пациентов с гипертензией, которые получают лечение с помощью препаратов из арсенала доступных лекарственных средств, эпидемиологические исследования подтверждают необходимость разработки новых комбинаций альтернативных антигипертензивных лекарственных средств, которые могут влиять на механизмы, участвующие в генезе и поддержании повышенного АД у пациентов с трудноизлечимой и/или резистентной гипертензией, для того, чтобы уменьшить ассоциированные риски сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и остановка сердца, а также инсульта или почечной дисфункции.

В обозначенном контексте авторы изобретения идентифицировали весьма многообещающую комбинацию лекарственных средств, обеспечивающую значительный гипотензивный эффект, которая могла бы улучшить регулирование АД у пациентов с трудноизлечимой или резистентной АГ. Неожиданно авторы изобретения обнаружили комбинацию из трех лекарственных средств: (i) ингибитора APA головного мозга фирибастата, (ii) диуретика и (iii) блокатора общей RAS, проявляющих свое антигипертензивное действие посредством различных и взаимодополняющих механизмов и обеспечивающих значительный гипотензивный эффект. Конкретнее, обнаружено, что у крыс с DOCA-солевой гипертензией, находящихся в сознании, которые представляют собой экспериментальную модель чувствительной к соли АГ, комбинация фирибастата, гидрохлоротиазида и эналаприла обеспечивает больший терапевтический эффект, чем

введение каждого из этих средств по отдельности, и даже больший, чем введение каждой комбинации двух таких лекарств (т.е. фирибастата в комбинации с эналаприлом, фирибастата в комбинации с гидрохлоротиазидом и гидрохлоротиазида в комбинации с эналаприлом).

Описание фигур

Фиг. 1 (A). Влияние эналаприла, гидрохлоротиазида (HCTZ) или фирибастата, вводимых перорально по отдельности или в комбинации, на среднее артериальное кровяное давление (MABP) у DOCA-солевых крыс с в сознании.

Величины MABP (мм рт.ст., среднее ± SEM) на исходном уровне или через 5 часов после однократного перорального введения физиологического раствора, эналаприла (10 мг/кг), HCTZ (10 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (10 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс HCTZ (10 мг/кг), эналаприла (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) DOCA-солевым крысам в сознании (n=6 для каждой процедуры). Односторонний ANOVA с последующим критерием множественных сравнений Сидака, ns: незначимо, * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,0001$, по сравнению с соответствующими исходными значениями MABP.

Фиг. 1 (B). Изменения от исходного уровня среднего артериального кровяного давления (MABP) у DOCA-солевых крыс в сознании через 5 часов после однократного перорального введения эналаприла, HCTZ или фирибастата по отдельности или в комбинации.

Средние ±SEM изменения MABP (мм рт.ст.) от исходного уровня через 5 часов после однократного перорального введения физиологического раствора, эналаприла (10 мг/кг), HCTZ (10 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (10 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс HCTZ (10 мг/кг), эналаприла (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) DOCA-солевым крысам в сознании (n = 6 на группу). Односторонний ANOVA с последующим критерием множественного сравнения Сидака при сравнении с изменениями величин MABP, полученных у DOCA-солевых крыс, получающих физиологический раствор, * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$, или критерием множественного сравнения Тьюки при сравнении с изменениями величин MABP, полученных у DOCA-солевых крыс, получающих фирибастат плюс эналаприл плюс HCTZ, # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,0001$.

Фиг. 2. Влияние эналаприла, HCTZ или фирибастата, вводимых перорально по отдельности или в комбинации, на частоту сердечных сокращений (ЧСС) у DOCA-

солевых крыс в сознании.

Значения ЧСС (уд/мин, среднее ± SEM) на исходном уровне или через 5 часов после однократного перорального введения физиологического раствора, эналаприла (10 мг/кг), HCTZ (10 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (10 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс HCTZ (10 мг/кг), эналаприла (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) DOCA-солевым крысам в сознании (n=6 для каждой обработки). Односторонний ANOVA с последующим критерием множественного сравнения Сидака, ns: незначимо, при сравнении с соответствующими исходными значениями ЧСС.

Фиг. 3 (A). Среднее артериальное кровяное давление (MABP) с течением времени у DOCA-солевых крыс в сознании после длительного перорального введения эналаприла, HCTZ или фирибастата, вводимых перорально в комбинации.

Значения MABP (мм рт. ст., среднее ± SEM) на день 8 на базовом уровне и через 5, 9 или 24 часа после ежедневного длительного перорального введения физиологического раствора, эналаприла (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) или фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) в течение 8 дней подряд у DOCA-солевых крыс в сознании (n=12 для каждого введения). Односторонний ANOVA с последующим критерием множественных сравнений Холма-Сидака, * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,0001$, при сравнении с соответствующими изученными во времени значениями MABP, полученными у DOCA-солевых крыс, получающих физиологический раствор.

Фиг. 3 (B). Изменения среднего артериального кровяного давления (MABP) от исходного уровня с течением времени у DOCA-солевых крыс в сознании после ежедневного длительного, в течение 8 дней. перорального введения эналаприла, HCTZ или фирибастата в комбинации.

Средние ± SEM изменения MABP (мм рт. ст.) на день 8 от базового уровня через 5, 9 или 24 часа после ежедневного длительного перорального введения физиологического раствора, эналаприла (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) или фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) в течение 8 дней подряд у DOCA-солевых крыс в сознании (n=12 для каждого введения). Односторонний ANOVA с последующим критерием множественных сравнений Холма-Сидака, * $P <0,05$; ** $P <0,001$; *** $P <0,0001$ при сравнении с изменениями значений MABP, полученными у DOCA-солевых крыс, получающих физиологический раствор, или критерием множественных сравнений Сидака, # $P <0,05$ при сравнении с изменениями значений MABP, полученными у DOCA-солевых крыс, получающих фирибастат плюс эналаприл плюс HCTZ.

Фиг. 4. Частота сердечных сокращений (ЧСС) с течением времени у DOCA-

солевых крыс в сознании после длительного перорального введения эналаприла, HCTZ или фирибастата, вводимых в комбинации.

Значения ЧСС (уд/мин, среднее ± SEM) через 5, 9 или 24 часа после ежедневного длительного перорального введения физиологического раствора, эналаприла (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) или фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) в течение 8 дней подряд у DOCA-солевых крыс в сознании (n=12 для каждого введения). Односторонний ANOVA с последующим критерием множественных сравнений Тьюки, ns: незначимо, при сравнении с DOCA-солевыми крысами, получающими физиологический раствор или эналаприл плюс HCTZ.

Фиг. 5. Влияние длительного перорального введения RB150 на высвобождение аргинин-вазопрессина (AVP) в плазме крови у крыс с DOCA-солевой гипертензией в сознании.

Уровни AVP в плазме оценивают с помощью радиоиммунологического анализа после ежедневного длительностью в 10 дней перорального введения физиологического раствора, эналаприла (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) или фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) DOCA-солевым крысам в сознании. Результаты выражают в пикограммах AVP на миллилитр плазмы. Значения представлены как среднее ± SEM для 10 животных, индивидуально проанализированных для каждого условия. Односторонний ANOVA с последующим критерием Тьюки, ns: незначимо, * P<0,05; ** P<0,001 при сравнении с соответствующими значениями AVP в плазме, полученными у DOCA-солевых крыс, получающих физиологический раствор или эналаприл плюс HCTZ.

Сущность изобретения

В одном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) третий активный ингредиент, выбранный из группы, включающей ACEI и ARB.

Указанная комбинация особенно применима для лечения артериальной гипертензии (АГ) или косвенно или непосредственно связанных с ней заболеваний.

В соответствии с другим воплощением настоящее изобретение относится к способу лечения АГ и косвенно или непосредственно связанных с ней заболеваний. Способ и применение изобретения включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества фармацевтической композиции, включающей (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) третий активный ингредиент, выбранный из группы, включающей ACEI и ARB, или, в соответствующем случае, фармацевтически приемлемую соль или сольват каждого активного ингредиента (i)-(iii).

В еще одном воплощении изобретение относится к набору компонентов,

включающему фармацевтическую комбинацию, указанную выше, для одновременного или последовательного введения, предпочтительно для одновременного введения

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) третий активный ингредиент, выбранный из группы, включающей ACEI и ARB, в частности, для применения при лечении артериальной гипертензии или косвенно или непосредственно связанных с ней заболеваний.

Изобретение также относится к применению (i) фирибастата, (ii) диуретика и (iii) третьего активного ингредиента, выбранного из группы, включающей ACEI и ARB, для изготовления лекарственного средства для лечения артериальной гипертензии или косвенно или непосредственно связанных с ней заболеваний.

Изобретение также относится к способу лечения артериальной гипертензии или косвенно или непосредственно связанных с ней заболеваний, включающему введение пациенту, в том числе человеку и субъекту, не являющемуся человеком, терапевтически эффективного количества (i) фирибастата, (ii) диуретика и (iii) третьего активного ингредиента, выбранного из группы, включающей ACEI и ARB.

Кроме того, изобретение относится к набору компонентов, включающему (i) фирибастат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (ii) диуретик или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, (iii) третий активный ингредиент, выбранный из группы, включающей ACEI и ARB, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, для одновременного или последовательного введения указанных трех активных ингредиентов (i)-(iii), более предпочтительно в форме одной или нескольких отдельных дозированных единиц активных ингредиентов (i)-(iii) или фармацевтических композиций, включающих активные ингредиенты (i)-(iii).

Согласно изобретению, термин «включать(включает)» или «включающий» (и другие сопоставимые термины, например, «содержащий») является «открытым» и в целом может интерпретироваться таким образом, что все конкретно указанные признаки и любые необязательные, дополнительные и специальным образом не обозначенные признаки охватываются этим термином. Согласно конкретным воплощениям, указанный термин также можно интерпретировать как выражение «по существу состоящий из», которое охватывает конкретно указанные признаки и любые необязательные, дополнительные и специальным образом не обозначенные признаки, существенно не влияющие на основную и новую характеристику(и) заявленного изобретения, или выражение «состоящий из», которое охватывает только конкретно указанные признаки, если не предусмотрено иное.

Согласно изобретению, диуретики в частности включают хлортиазид, гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид, фуросемид, торсемид, амилорид, триамтерен, спиронолактон и эплеренон. Согласно предпочтительному воплощению изобретения, диуретик выбран из группы, включающей гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид и амилорид. В частности, диуретиком является гидрохлоротиазид.

Согласно изобретению ACEI, в частности, включают лизиноприл, эналаприл, квинаприл, рамиприл, беназеприл, каптоприл, цилазаприл, фозиноприл, имидаприл, моэксиприл, трандолаприл или периндоприл. Согласно предпочтительному воплощению изобретения, ACEI выбран из группы, включающей эналаприл, периндоприл, рамиприл, лизиноприл и беназеприл. В частности, ACEI представляет собой эналаприл.

Согласно изобретению, ARB в частности включают лозартан, кандесартан, ирбесартан, телмисартан, валсартан, олмесартан, эпросартан и азилсартан. Согласно предпочтительному воплощению изобретения, ARB выбран из группы, включающей лозартан, кандесартан, валсартан, олмесартан и азилсартан. В частности, ARB представляет собой валсартан.

Всякий раз в соответствующем случае каждый из активных ингредиентов, определенных в настоящем описании, также охватывает свою фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Фирибастат химически определяется как (3S)-3-амино-4[[(2S)-2-амино-4-сульфобутил]дисульфанил)]бутан-1-сульфоновая кислота или также называется (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновой) кислотой. Таким образом, все эти термины могут использоваться в настоящем описании взаимозаменяемо и включать цвиттерионную форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват, в том числе гидратную форму. Фирибастат может находиться в форме тригидрата, раскрытой в PCT/EP2011/067524. Термин «фирибастат» в настоящем описании относится к (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновой) кислоте, ее цвиттерионной форме, фармацевтически приемлемой соли или сольвату, включая гидратную форму.

Фирибастат можно отнести к гомодимеру селективного ингибитора аминопептидазы А (APA) 3-амино-4-меркаптобутансульфоновой кислоты (также называемой EC33), образовавшемуся путем образования дисульфидной связи между тиольными группами двух молекул 3-амино-4-меркаптобутансульфоновой кислоты. Димеризация делает молекулу более пригодной к прохождению желудочно-кишечного и гематоэнцефалического барьеров в качестве пролекарства. При попадании в головной мозг фирибастат расщепляется редуктазами мозга с образованием двух активных молекул EC33, которые ингибируют активность APA в мозге, блокируют образование мозгового

AngIII и снижают АД.

(3S,3S')-4,4'-Дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновая) кислота и ее применение в качестве антигипертензивного средства раскрыты в патентной заявке WO2004/007441. Антигипертензивный эффект лечения фирибастатом (500 мг дважды в день) пациентов с легкой и умеренной гипертензией и популяции пациентов с гипертензией высокого риска различной природы уже подтверждено (*Azizi M., et al. A pilot double-blind randomized placebo-controlled crossover pharmacodynamic study of the centrally active aminopeptidase A inhibitor, firibastat, in hypertension. J Hypertens. 2019 Aug;37(8):1722-1728; Ferdinand KC., et al. Efficacy and Safety of Firibastat, A First-in-Class Brain Aminopeptidase A Inhibitor, in Hypertensive Overweight Patients of Multiple Ethnic Origins. Circulation. 2019 Jul 9;140(2):138-146*).

Как упоминалось выше, ссылки в настоящем описании на (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновую) кислоту или фирибастат включают цвиттерионную форму и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Специалист в данной области техники понимает, что фирибастат может содержать по меньшей мере один положительный и один отрицательный заряд, так что фирибастат включает свои цвиттерионные формы. В химии цвиттерион (также называемый внутренней солью) представляет собой молекулу с двумя или более функциональными группами, из которых по меньшей мере одна имеет положительный и по меньшей мере одна имеет отрицательный электрический заряд, и заряды на различных функциональных группах уравновешивают друг друга, так что молекула в целом электрически нейтральна.

Специалист в области органической химии будет иметь в виду, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они вступают во взаимодействие или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Такие комплексы известны как «сольваты». Например, комплекс с водой известен как «гидрат». Сольваты компонентов (или активных ингредиентов) (i)-(iii) входят в объем настоящего изобретения. Сольваты (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновой) кислоты входят в объем настоящего изобретения. Органические соединения могут существовать в более чем одной кристаллической форме. Например, кристаллическая форма может изменяться от сольвата к сольвату. Таким образом, все кристаллические формы (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновой) кислоты или их фармацевтически приемлемые сольваты входят в объем настоящего изобретения.

Специалист в данной области техники также будет иметь в виду, что (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновую) кислоту также можно использовать в

форме ее фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновой) кислоты включают обычные соли, образованные фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими кислотами или основаниями, а также четвертичные аммониевые соли и соли аминокислот. Более конкретные примеры подходящих для образования солей кислот включают соляную, бромистоводородную, серную, фосфорную, азотную, хлорную, фумаровую, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, муравьиную, молочную, малеиновую, винную, лимонную, памовую, малоновую, гидроксималеиновую, фенилуксусную, глутаминовую, бензойную, салициловую, фумаровую, толуолсульфоновую, метансульфоновую, нафталин-2-сульфоновую, бензолсульфоновую, гидроксинафтойную, иодистоводородную, яблочную, стероловую, таннинoвую и т.д.. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами не являются фармацевтически приемлемыми, могут использоваться при получении солей, применимых в качестве промежуточных продуктов при получении соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей. Более конкретные примеры подходящих солей оснований включают соли натрия, лития, калия, магния, алюминия, кальция, цинка, N,N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина и прокаина. Более конкретные примеры подходящих солей аминокислот включают соли L- и D-форм триптофана, серина, цистина, валина, аргинина, глицина, аргинина или лизина. Кристаллическая форма (3S,3S')-4,4'-дисульфандиилбис(3-аминобутан-1-сульфоновой) кислоты с L-лизином и способ получения такой кристаллической формы раскрыты в PCT/EP2013/072028.

В предпочтительных воплощениях изобретения косвенно или непосредственно связанные с АГ заболевания выбраны из группы, включающей заболевания сердца, периферической сосудистой системы и сосудистой системы головного мозга, заболевания головного мозга, глаз и почек. В частности, заболевания включают первичную и вторичную артериальную гипертензию, приступ или припадок (ictus), ишемию миокарда, сердечную недостаточность, почечную недостаточность, инфаркт миокарда, заболевание периферических сосудов, диабетическую протеинурию, синдром X или глаукому. Также в этот перечень можно включить, в частности, нефропатию, ретинопатию или невропатию у пациентов с гипертензией и сахарным диабетом. Согласно конкретному воплощению изобретения, косвенным или прямым заболеванием является сердечная недостаточность.

В контексте изобретения термин «лечение» обозначает лечебное, симптоматическое и профилактическое лечение. Комбинации или композиции по изобретению можно использовать для субъектов с существующей АГ. Комбинация или

композиции по изобретению не обязательно излечит пациента с АГ, но будет регулировать АД удовлетворительным образом, посредством этого задерживая или замедляя прогрессирование или предотвращая дальнейшие осложнения АГ, такие как прямые или косвенные заболевания, указанные выше. Следовательно, состояние пациентов будет улучшаться. Комбинацию или композиции по изобретению также можно вводить тем, у кого еще нет косвенных или прямых заболеваний, но у кого обычно могут развиваться заболевания или у кого имеется повышенный риск указанных заболеваний, для того, чтобы у них не развивались указанные заболевания. Таким образом, лечение также включает задержку развития косвенных или прямых заболеваний у индивидуума, у которого в конечном итоге разовьются указанные заболевания, или который будет подвержен риску заболеваний из-за возраста, семейного анамнеза, генетических или хромосомных аномалий. Задерживая начало косвенных или непосредственных заболеваний, композиции по изобретению предотвращают приобретение индивидуумом болезней в течение периода, за время которого индивидуум в норме смог бы приобрести заболевания, или снижают скорость развития заболеваний или некоторые из их последствий, но в случае введения композиций по изобретению до того времени, когда индивид в конечном счете приобретает заболевания.

Термины «пациент», «субъект», «индивидуум» и т.п. используются в настоящем описании взаимозаменяемо и относятся к любому человеку или млекопитающему, не являющемуся человеком, включая людей, лабораторных, домашних, диких или сельскохозяйственных животных. В некоторых неограничивающих воплощениях изобретения пациент, субъект или индивидуум является человеком. В других воплощениях пациент, субъект или индивидуум является домашним животным, таким как субъект из семейства кошачьих или собачьих, сельскохозяйственным животным, таким как, но без ограничения, субъект, принадлежащий к крупному рогатому скоту, лошадям, овцам, козам и свиньям, диким животным (будь то в дикой природе или в зоологическом саду), подопытным животным, таким как мыши, крысы, кролики, козы, овцы, свиньи, собаки, кошки и т.п., птицам, таким как куры, индюки, певчие птицы и т.п., т.е. субъектом ветеринарно-медицинского назначения. Предпочтительно субъектом является пациент-человек, независимо от его пола (женщины или мужчины) или возраста, как правило, взрослый.

Неожиданно авторы изобретения идентифицировали комбинацию по меньшей мере из трех лекарственных средств: (i) ингибитора APA головного мозга фирибастата, (ii) диуретика и (iii) блокатора общей RAS, проявляющих свои антигипертензивные действия посредством различных и взаимодополняющих механизмов и обеспечивающих

значительный гипотензивный эффект. Неожиданное преимущество такой комбинации иллюстрируется усиленным эффектом снижения АД и улучшенной пользой, наблюдаемой по сравнению с двойными комбинациями каждого из лекарственных средств. Комбинация, включающая (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) блокатор общей RAS, представляет собой весьма многообещающую терапию для улучшения регулирования АД у пациентов с АГ и, в частности, у пациентов с АГ, которая трудно поддается лечению, и, конкретнее, у пациентов с гипертензией, недостаточно контролируемой двойной терапией, такой как диуретик и блокатор общей RAS. Конкретнее, комбинация, включающая (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) блокатор общей RAS, составляет альтернативную или дополнительную терапию для пациентов с гипертензией, и в частности, для пациентов с гипертензией высокого риска, включая пациентов с чувствительностью к соли, низкой активностью ренина в плазме или гиперактивностью симпатической нервной системы. Известно, что такие пациенты ассоциируются с плохим ответом на антигипертензивное лечение диуретиками и/или блокаторами общей RAS, применяемыми по отдельности в качестве лекарственной монотерапии или в двойной терапевтической комбинации.

В одном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) третий активный ингредиент, выбранный из группы блокаторов общей RAS, состоящей из ACEI и ARB.

В предпочтительном воплощении диуретик выбран из группы, включающей гидрохлоротиазид, индапамид, фуросемид и хлорталидон. В более предпочтительном воплощении диуретиком является гидрохлоротиазид.

В другом предпочтительном воплощении блокатор общей RAS выбран из группы ACEI, включающей эналаприл, периндоприл, рамиприл и беназеприл, или из группы ARB, включающей лозартан, валсартан, кандесартан и азилсартан. В более предпочтительном воплощении блокатором общей RAS является эналаприл или валсартан.

В одном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей (i) фирибастат, (ii) гидрохлоротиазид и (iii) эналаприл.

Согласно воплощению изобретения (i) фирибастат, (ii) диуретик и блокатор общей RAS вводят одновременно или последовательно в форме отдельных фармацевтических композиций, причем каждая фармацевтическая композиция включает один из активных ингредиентов (i)-(iii) в фармацевтически приемлемом носителе. В другом воплощении (i) фирибастат, (ii) диуретик и блокатор общей RAS вводят одновременно или последовательно в форме двух отдельных фармацевтических композиций, причем одна

фармацевтическая композиция включает один из указанных активных ингредиентов, выбранных из компонентов (i)-(iii), а другая фармацевтическая композиция включает два других указанных активных ингредиента, выбранных из компонентов (i)-(iii), причем каждая фармацевтическая композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемую среду. В другом воплощении (i) фирибастат, (ii) диуретик и блокатор общей RAS вводят одновременно в форме единой фармацевтической композиции, причем указанная фармацевтическая композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемую среду. В контексте настоящего изобретения термин «фармацевтическая комбинация» относится к каждому из этих воплощений.

Согласно воплощению, в котором (i) фирибастат, (ii) диуретик и блокатор общей RAS вводят одновременно или последовательно в форме двух отдельных фармацевтических композиций, фармацевтическая композиция, включающая один из указанных активных ингредиентов, предпочтительно является фармацевтической композицией, включающей фирибастат, и вторая фармацевтическая композиция, включающая другие два из указанных активных ингредиентов, выбранных из компонентов (i)-(iii), представляет собой фармацевтическую композицию, включающую активные ингредиенты (ii) и (iii), причем каждая из указанных фармацевтических композиций дополнительно включает фармацевтически приемлемую среду.

Фармацевтическая комбинация или композиция(и) согласно настоящему изобретению, является (или являются) применимой(ыми) при лечении АГ или косвенно или непосредственно связанных с ней заболеваний. При лечении артериальной гипертензии (АГ) предпочтительными дозировками для активных ингредиентов фармацевтической комбинации, согласно настоящему изобретению, являются терапевтически эффективные дозы, особенно те, которые коммерчески доступны.

Фармацевтические композиции по изобретению, описанные выше, преимущественно содержат один или несколько носителей или наполнителей, которые являются фармацевтически приемлемыми. Термин «фармацевтически приемлемый наполнитель» относится к среде, адъюванту или эксципиенту, подходящим для субъекта с фармакологической/токсикологической точки зрения и изготовителя химика-фармацевта с физической/химической точки зрения в отношении состава, рецептуры, стабильности, приемлемости для субъекта и биодоступности.

Предпочтительнее, композиция(ии) предназначена(ы) для перорального введения, и, таким образом, фармацевтически приемлемая среда или наполнитель подходят для перорального введения. В качестве примеров можно упомянуть солевые, физиологические, изотонические, буферные растворы и т.д., совместимые с

фармацевтическим применением и известные специалистам в данной области техники.

Фармацевтическую(ие) композицию(и), описанную(ые) выше, можно получить путем смешивания трех активных ингредиентов или всех вместе, или каждого одного или двух независимо с физиологически приемлемым наполнителем, эксципиентом, связующим, разбавителем и т.д. Фармацевтическая(ие) композиция(и) по изобретению конкретнее предназначена(ы) для одновременного (или) последовательного введения, предпочтительно для одновременного введения, трех активных ингредиентов (i)-(iii).

Затем фармацевтическую(ие) композицию(и) вводят перорально или не перорально, например, парентеральным, внутривенным, кожным, назальным, ректальным путем или путем доставки аэрозоля в легкие. Если активные ингредиенты приготавливают независимо, соответствующие составы можно смешать вместе импровизированно с использованием разбавителя и затем ввести смесь или можно ввести независимо друг от друга приготовленные ингредиенты как последовательно, так и поочередно.

Предпочтительно композицию(и) по изобретению вводят перорально.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть в форме препаратов (составов), таких как гранулы, порошки, таблетки, желатиновые капсулы, сиропы, эмульсии и суспензии, и также формы, используемые для неперорального введения, например, спреи или суппозитории и препараты для инъекций.

Фармацевтические формы можно получить с помощью известных общепринятых методов.

Получение перорально вводимой твердой фармацевтической формы будет осуществляться следующим способом: эксципиент (например, лактозу, сахарозу, крахмал, маннит и т.д.), дезинтегрант (например, карбонат кальция, кальций карбоксиметилцеллюлозу и т.д.), связующее (например, крахмал, аравийскую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу и т.д.) и лубрикант (например, тальк, стеарат магния и т.д.), например, добавляют к активному(ым) ингредиенту(ам), и затем полученную смесь таблетируют. При необходимости на таблетку можно нанести покрытие известными методами для того, чтобы замаскировать вкус (например, с помощью какао-порошка, мяты и т.д.), или обеспечить растворение в желудке или замедленное высвобождение активных ингредиентов. Можно добавить фармацевтически приемлемые красители. Фармацевтические формы, такие как таблетки, порошки, саше и желатиновые капсулы, могут быть использованы для перорального введения.

Жидкие фармацевтические формы для перорального введения включают растворы, суспензии и эмульсии. Водные растворы можно получить путем растворения

активного(ых) ингредиента(ов) в воде с последующим добавлением, при необходимости, ароматизаторов, красителей, стабилизаторов и загустителя. Для того, чтобы улучшить растворимость, можно добавить этанол, пропиленгликоль или другие фармацевтически приемлемые неводные растворители. Водные суспензии для перорального применения можно получить путем диспергирования тонкоизмельченного(ых) активного(ых) ингредиента(ов) в воде с вязким продуктом, таким как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза или натрийкарбоксиметилцеллюлоза.

Фармацевтические формы для инъекции можно получить, например, следующим способом. Активный(е) ингредиент(ы) растворяют, суспендируют или эмульгируют либо в водной среде (например, дистиллированной воде, физиологическом растворе, растворе Рингера и т.д.), либо в масляной среде (например, в растительном масле, таком как оливковое масло, сезамовое масло, хлопковое масло, кукурузное масло и т.д.) или пропиленгликоле с использованием дисперсанта, консерванта, изотонического агента, а также других добавок, таких как, если требуется, солюбилизирующий агент или стабилизатор.

Фармацевтическую форму для наружного применения можно получить из твердой, полутвердой или жидкой композиции, содержащей активные ингредиенты. Например, для получения твердой формы активные ингредиенты по отдельности или в виде смесей обрабатывают вместе с эксципиентами и загустителем с тем, чтобы превратить их в порошок. Жидкие фармацевтические композиции получают, по существу, таким же способом, что и формы для инъекции, как указано ранее. Полутвердые фармацевтические формы предпочтительно находятся в виде водных или маслянистых гелей или в виде помадки. Такие композиции могут необязательно содержать регулятор pH и также другие добавки.

Терапевтически эффективное количество (т.е. эффективная дозировка) композиции или активных ингредиентов по изобретению определяется специалистом в данной области техники. В частности, эффективное количество является количеством, которое позволяет снижать и поддерживать АД, таким образом регулируя АД, в частности, рекомендуется целевое значение АД <140/90 мм рт. ст.

Следует иметь в виду, что количество активных ингредиентов по настоящему изобретению, требуемое для использования в лечении, будет изменяться в зависимости от природы состояния, подлежащего лечению, и возраста и состояния субъекта и, в конечном счете, будет количеством, выбранным на усмотрение лечащего врача или ветеринара. Однако, в целом, дозы, используемые для лечения взрослого человека, обычно будут находиться в диапазоне от 50 мг до 1500 мг фирибастата в день или через день. Что

касается второго активного ингредиента диуретика и третьего активного ингредиента, выбранного из группы блокаторов общей RAS, состоящей из ACEI и ARB, дозы, используемые для лечения, будут учитывать их рекомендуемые дозы.

Согласно отдельному воплощению фармацевтическая комбинация по изобретению включает фирибастат в количестве от 100 мг до 400 мг (например, 250 мг), гидрохлоротиазид в количестве от 5 мг до 15 мг (например, 6,25 мг или 12,5 мг) и эналаприл в количестве от 2,5 мг до 15 мг (например, 5 мг или 10 мг), в одной, двух или трех отдельных фармацевтических композициях.

Согласно другому отдельному воплощению фармацевтическая комбинация по изобретению включает фирибастат в количестве от 300 мг до 600 мг (например, 500 мг), гидрохлоротиазид в количестве от 5 мг до 15 мг (например, 6,25 мг или 12,5 мг) и эналаприл в количестве от 2,5 мг до 15 мг (например, 5 мг или 10 мг), в одной, двух или трех отдельных фармацевтических композициях.

Согласно другому отдельному воплощению фармацевтическая комбинация включает фирибастат в количестве от 700 мг до 1200 мг (например, 1000 мг), гидрохлоротиазид в количестве от 10 мг до 30 мг (например, 12,5 мг или 25 мг) и эналаприл в количестве от 10 мг до 50 мг (например, 20 мг или 40 мг), в одной, двух или трех отдельных фармацевтических композициях.

Желательную дозу можно удобно предоставить в виде стандартной лекарственной формы или нескольких отдельных дозированных единиц, вводимых с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день или через день. Композиция(и) согласно настоящему изобретению может(могут) содержать от 0,1 до 99 мас.% каждого активного ингредиента, соответственно 30-95 мас.% для таблеток и капсул и 3-50 мас.% для жидких препаратов (% выражают относительно общего количества ингредиентов в указанных композициях). Частота введения активных ингредиентов по изобретению составляет от одного до двух введений в день или через день.

Относительные пропорции активных ингредиентов фармацевтической комбинации могут изменяться в зависимости от состояния субъекта и также от выбранного диуретика и блокатора общей RAS. Например, массовое отношение фирибастата к гидрохлоротиазиду или эналаприлу может колебаться от 10/1 до 300/1 и предпочтительно от 25/1 до 200/1.

Фармацевтическую комбинацию можно заключить в контейнер, упаковку или дозатор, также называемые набором вместе с инструкциями по применению. Соответствующие инструкции даются на вкладышах в упаковке, касающиеся

комбинированного введения соответствующих активных ингредиентов (i)-(iii) или фармацевтической(их) композиции(й), содержащей(их) указанные активные ингредиенты.

Таким образом, настоящее изобретение относится к наборам, которые подходят для лечения способами или видами применения, описанными выше. Такие наборы включают фармацевтическую комбинацию, определенную выше, содержащую (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) третий активный ингредиент, выбранный из группы блокаторов общей RAS, состоящей из ACEI и ARB, для одновременного или последовательного введения, предпочтительно для одновременного введения. В частности, набор включает одну или несколько (например, две или три) отдельных (либо однократных, либо множественных) дозированных единиц активных ингредиентов (i)-(iii) или фармацевтических композиций, включающих активные ингредиенты (i)-(iii), определенные выше.

Согласно отдельному воплощению набор частей включает фармацевтическую комбинацию, в которой (ii) диуретик выбран из группы, включающей гидрохлоротиазид, индапамид, амилорид и хлорталидон, и (iii) блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы выбран из группы, включающей ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента, включая эналаприл, периндоприл, рамиприл и беназеприл, или антагонисты рецепторов ангиотензина II типа 1, включая лозартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан и азилсартан.

Согласно более определенному воплощению набор по изобретению включает фармацевтическую комбинацию, в которой (ii) диуретиком является гидрохлоротиазид и (iii) блокатором общей ренин-ангиотензиновой системы является эналаприл.

Согласно другому определенному воплощению, набор по изобретению включает фармацевтическую комбинацию, в которой (ii) диуретиком является гидрохлоротиазид и (iii) блокатором общей ренин-ангиотензиновой системы является валсартан.

Согласно другому определенному воплощению, набор частей включает фармацевтическую комбинацию, в которой (ii) диуретиком является индапамид и (iii) блокатором общей ренин-ангиотензиновой системы является периндоприл.

Согласно другому определенному воплощению, набор частей включает фармацевтическую комбинацию, в которой (ii) диуретиком является хлорталидон и (iii) блокатором общей ренин-ангиотензиновой системы является азилсартан.

Отдельные стандартные лекарственные формы набора предпочтительно доступны вместе в одной упаковке и или смешиваются перед введением, или вводятся последовательно.

Для одновременного введения в виде фиксированной композиции (т.е. определенных количеств и конкретных массовых соотношений между указанными тремя

активными ингредиентами) также можно получить единую фармацевтическую композицию, которая включает все три активных ингредиента (i)-(iii).

Данное изобретение также направлено на применение (i) фирибастата, (ii) диуретика и (iii) третьего активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из ACEI и ARB, определенных выше, в производстве лекарственного средства или одной, двух или трех фармацевтических композиций, определенных выше, предназначенных для лечения артериальной гипертензии или косвенно или непосредственно связанных с ней заболеваний.

Термины «одновременное или последовательное введение» активных ингредиентов одному и тому же субъекту или пациенту означают, что введение может осуществляться в течение периода, который может составлять до 2 часов или даже до 6 часов. Например, эти термины охватывают (1) одновременное введение трех активных ингредиентов (т.е. введение всех трех активных ингредиентов осуществляют в течение периода менее 10 минут, например от 30 секунд до 5 минут), (2) введение трех активных ингредиентов по отдельности, но в течение 3 часов, и (3) введение каждого из трех активных ингредиентов по отдельности каждый час. Согласно предпочтительному воплощению, активные ингредиенты вводят одновременно в соответствии с (1).

Приведенные ниже примеры композиций, согласно изобретению, приводятся в качестве неограничивающих иллюстраций.

Примеры

Количества выражаются как массовые, если не указано иное.

Материалы и методы

Лекарственные средства

Фирибастат синтезирован PCAS (Limay, Франция). Ингибитор ангиотензинпревращения (ACEI) эналаприл закупают у Sequoia Research (Pangbourne, Великобритания). Диуретик гидрохлоротиазид (HCTZ) закупают у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Соединенные Штаты).

Лекарства растворяют в стерильном физиологическом растворе для перорального введения in vivo через зонд.

Животные

Крыс-самцов, которым вводили соль ацетат дезоксикортикостерона (DOCA), массой 250-350 г закупают у Charles River Laboratories (L'Arbresle, Франция). Животных произвольно приписывают к каждой группе с сокрытием распределения и используют слепые процедуры с помощью системы кодирования. Уход за животными и хирургические процедуры выполняют в соответствии с Директивой 2010/63/EU. Проект

представлен в соответствующий комитет по этике и получено разрешение CEEA № 59, регистрационный номер 01962.01. Животных содержат при искусственном освещении (цикл 12 ч свет/12 ч темнота) с неограниченным доступом к стандартной диете и соленой воде (0,9% NaCl, 0,2% KCl).

Хирургические методы и регистрация среднего артериального давления, АД

Самцов DOCA-солевых крыс анестезируют 3% изофлураном (Iso-vet®, Piramal, Великобритания) для индукции и 1,5-2% изофлураном для поддержания. В правую бедренную артерию вводят катетер (.011"X.024"X.0065") для мониторинга среднего артериального давления (MABP) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Катетеры тоннелизируют подкожно с выходом из шеи. Животным перед регистрацией MABP дают восстановиться после операции в течение по меньшей мере 48 час. Исходный уровень MABP регистрируют перед введением препарата в течение 30 минут – 1 часа. Через час после начала регистрации АД бодрствующим крысам, находящимся в сознании, вводят пероральным путем фирибастат (30 мг/кг), эналаприл (5 или 10 мг/кг) и HCTZ (5 или 10 мг/кг) по отдельности или в комбинации в различных дозах. После введения соединений контролируют АД в течение 6 часов. MABP вычисляют с помощью системы MatLab (Phymep, Париж, Франция), состоящей из аппаратного модуля MatLab и программного обеспечения CHART, при работе на компьютере Macintosh. Измерения MABP и ЧСС вычисляют по сигналу АД.

Для длительного лечения используют три группы DOCA-солевых крыс. Физиологический раствор, эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) или фирибастат (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) вводят перорально с помощью зонда каждый день. В день 8 в правую бедренную артерию вводят катетер для мониторинга среднего артериального давления (MABP), как описано ранее. Животным дают восстановиться в течение по меньшей мере 24 часов. В день 9 регистрируют исходный уровень MABP за 30 минут – 1 час до введения лекарств. Физиологический раствор, эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) или фирибастат (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) вводят перорально через зонд. Затем регистрируют MABP в различные моменты времени после введения лекарства (5, 9 и 24 часа). Каждый раз период записи длится 1 час.

Сбор плазмы для измерения уровней AVP и электролитов

В день 10 крыс умерщвляют путем декапитации через 5 часов после лечения (физиологический раствор, эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) или фирибастат (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг). Кровь, слитую из туловища (6-7 мл), собирают на льду в охлажденные пробирки, содержащие 0,05 мл 0,3 М ЭДТК (pH 7,4)

на 1 мл крови или 50 единиц литий-гепарина на 1 мл крови, и центрифугируют при 5000 об/мин при 4°C в течение 15 мин.

Радиоиммуноанализ AVP

Плазму подкисляют, добавляя 0,2 объема 3 M HCl, и хранят при 80°C до анализа на AVP. Образцы оттаивают на льду и затем центрифугируют при 20000 × g в течение 20 мин при 4°C. AVP экстрагируют из плазмы путем смешивания 0,5 мл супернатанта с 0,5 мл 1% трифторуксусной кислоты (TFA) и загружают в картридж Sep-Pak C18 (Waters, Massachusetts, США), предварительно промытый 2 мл 100% ацетонитрила и уравновешенный 5 мл 1% TFA. Затем колонку промывают 3 мл 1% TFA, и элюируют AVP 1,5 мл 100% ацетонитрила. Образцы лиофилизуют и растворяют в 0,35 мл буфера для радиоиммуноанализа (RIA) (19 мМ $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 81 мМ $Na_2HPO_4 \cdot 2H_20$, 50 мМ NaCl, 0,1% тритона X-100, 0,01% NaN_3, 0,1% BSA). Уровни AVP в плазме определяют с помощью RIA в 0,1 мл плазмы, используя 0,1 мл поликлональной кроличьей антисыворотки, специфичной для AVP-[Arg8] (Peninsula Laboratories International, San Carlo, CA, США), не проявляющей перекрестной реактивности с окситоцином при разведении 2:3, и 0,1 мл [125I]-(Tyr2Arg8)-AVP 2000 Ки/ммоль (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts, США) в качестве индикатора при 15 000 dpm (распады в минуту) с инкубацией в течение ночи при 4°C. Затем добавляют 0,1 мл козьей антикроличьей IgG сыворотки и 0,1 мл нормальной кроличьей сыворотки, полученной от Peninsula Laboratories International (San Carlo, CA, США), и инкубируют полученную смесь в течение 2 час при комнатной температуре. Затем добавляют 0,5 мл буфера для RIA и центрифугируют пробирки при 2 600 g при 4°C в течение 20 минут. Супернатант удаляют и измеряют радиоактивность осадков. Предел обнаружения AVP с помощью RIA составляет 0,2 пг на пробирку.

Измерение электролитов плазмы

Концентрации натрия и калия в плазме определяют с помощью анализатора электролитов от Caretium Medical Instruments Co. (Shenzhen, Китай).

Статистический анализ

Количественные данные представляют в виде средних ± SEM. Нормальность оценивают с помощью критерия Д'Агостино-Пирсона. ANOVA выполняют после проверки того, что остатки распределены нормально. Если нормальность подтверждается, выполняют сравнения между несколькими группами односторонним ANOVA с последующим использованием критерия Тьюки, Холма-Сидака или Сидака для множественных сравнений. Различия считают значимыми, если значение P составляет <0,05. Статистический анализ проводят с помощью программного обеспечения Prism

(GraphPad Software).

Результаты

Влияние срочного перорального введения фирибастата, эналаприла и HCTZ отдельно или в комбинации на АД и ЧСС у свободно передвигающихся DOCA-солевых крыс.

Фирибастат (30 мг/кг), вводимый отдельно, вызывает значимое снижение АД (35,4 ± 5,2 мм рт. ст.), тогда как эналаприл (10 мг/кг) или HCTZ (10 мг/кг), вводимые по отдельности, не вызывают какого-либо существенного изменения в снижении АД у DOCA-солевых_крыс (фиг. 1). Двойные комбинации эналаприла (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг), фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (10 мг/кг) или фирибастата (30 мг/кг) плюс HCTZ (10 мг/кг) значимо снижают артериальное АД на 36,9 ± 4,4 мм рт. ст., 11,6 ± 3,7 мм рт. ст. и 30,1 ± 9,9 мм рт. ст., соответственно (фиг. 1).

Одновременное пероральное введение фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) значимо и заметно снижает MABP (фиг. 1) без существенного изменения ЧСС у DOCA-солевых крыс в сознании (фиг. 2). Максимальное снижение MABP (-63,3 ± 9,1 мм рт. ст.) наблюдают через 5 часов после введения. Снижение АД, вызванное тройной комбинацией фирибастат плюс эналаприл плюс HCTZ, значимо отличается от снижения, вызванного каждым соединением, вводимым по отдельности. Более того, снижение АД, вызванное комбинацией фирибастат плюс эналаприл плюс HCTZ, значимо отличается от снижения, вызванного всеми другими двойными комбинациями (фирибастат плюс эналаприл, фирибастат плюс HCTZ и эналаприл плюс HCTZ).

В заключение, комбинация фирибастат (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) усиливает снижение АД, вызываемое фирибастатом (30 мг/кг), даже в большей степени, чем двойная комбинация эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг). Такие неожиданные результаты предполагают существование синергического воздействия, оказываемого комбинацией фирибастата, эналаприла и HCTZ на DOCA-солевую модель, путем блокирования, соответственно, активности головного мозга и общей RAS и увеличения диуреза, что приводит к основательному снижению АД.

Влияние длительностью в 9 дней перорального введения комбинации фирибастата, эналаприла и HCTZ на АД и ЧСС у свободно передвигающихся DOCA-солевых крыс.

Авторы изобретения изучали на проворных DOCA-солевых крысах влияние на АД и ЧСС ежедневного длительностью в 9 дней перорального введения двойной комбинации эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) или тройной комбинации фирибастат (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг).кг) плюс HCTZ (5 мг/кг). В день 9 авторы изучали воздействие

по ходу времени перорального введения таких комбинаций на АД в течение 24 часов у проворных DOCA-солевых крыс.

Через 5 и 9 часов сопутствующее пероральное введение эналаприла (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) или фирибастата (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) значимо и заметно снижает MABP (фиг. 3) без значимого изменения ЧСС у DOCA-солевых крыс в сознании (фиг. 4). Снижение MABP, вызванное тройной комбинацией фирибастат (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг), максимально через 5 часов после введения и сохраняется через 9 часов, со значимым снижением MABP на 61,9 ± 6,2 мм рт.ст. и 49,3 ± 7,4 мм рт.ст. ($P<0,0001$) соответственно (фиг. 3). Через 24 часа никакого снижения АД не наблюдается.

Через пять часов после введения снижение АД, вызванное тройной комбинацией фирибастат (30 мг/кг) плюс эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг), значимо отличается от снижения, вызванного двойной комбинацией эналаприл (5 мг/кг) плюс HCTZ (5 мг/кг) (61,9 ± 6,2 мм рт.ст. и 31,3 ± 8,2 мм рт. ст. ($P<0,05$) соответственно).

Как и при срочной обработке, обработка длительностью в 9 дней тройной комбинацией фирибастат (30 мг/кг/день) плюс эналаприл (5 мг/кг/день) плюс HCTZ (5 мг/кг/день) усиливает снижение АД, вызываемое фирибастатом (30 мг/кг/день). Синергия действия еще более заметна при сравнении эффектов с двойной комбинацией эналаприл (5 мг/кг/день) плюс HCTZ (5 мг/кг/день). Такие результаты также демонстрируют отсутствие толерантности к антигипертензивному эффекту тройной комбинации фирибастат (30 мг/кг/день) плюс эналаприл (5 мг/кг/день) плюс HCTZ (5 мг/кг/день) после повторных введений.

В целом, такие данные указывают на существование, даже после повторного введения, синергического действия между фирибастатом, эналаприлом и HCTZ для регулирования АД у крыс с DOCA-солевой гипертензией.

Одновременное блокирование гиперактивности RAS головного мозга, активности общей RAS и увеличения диуреза под действием тройной комбинации фирибастата, эналаприла и HCTZ представляет собой новое и оригинальное терапевтическое лечение АГ, позволяющее дополнительно снизить АД у пациентов с артериальной гипертензией, в частности у пациентов с трудноизлечимой и резистентной артериальной гипертензией.

Влияние длительностью в 10 дней перорального введения комбинации фирибастата, эналаприла и HCTZ на уровни аргинина-вазопрессина (AVP) в плазме крови у крыс в сознании с DOCA-солевой гипертензией.

На день 10 уровни AVP крови (известного как антидиуретический гормон) в плазме у DOCA-солевых крыс, которые получают длительное пероральное лечение

физиологическим раствором, составляют 28,2 ± 3,3 пг/мл. Уровни AVP в плазме крови DOCA-солевых крыс через 5 часов после повторных ежедневных пероральных введений двойной комбинации эналаприл (5 мг/кг/день) плюс HCTZ (5 мг/кг/день) или тройной комбинации фирибастат (30 мг/кг/день) плюс эналаприл (5 мг/кг/день) плюс HCTZ (5 мг/кг/день) увеличиваются на 107% и 40% (58,3 ± 4,0 пг/мл и 39,6 ± 5,3 пг/мл против 28,2 ± 3,3 пг/мл, соответственно) по сравнению с DOCA-солевыми крысами, длительно получающими физиологический раствор (фиг. 5).

Различие в уровнях AVP в плазме крови между DOCA-солевыми крысами, получающими длительное лечение двойной комбинацией эналаприл (5 мг/кг/день) плюс HCTZ (5 мг/кг/день), и DOCA-солевыми крысами, получающими длительное лечение тройной комбинацией фирибастат (30 мг/кг/день) плюс эналаприл (5 мг/кг/день) плюс HCTZ (5 мг/кг/день), составляет 18,8 пг/мл. Добавление фирибастата к двойной комбинации эналаприла и HCTZ снижает на 62% увеличение уровней AVP в плазме крови, наблюдаемое у DOCA-солевых крыс, которые получают такую двойную комбинацию (односторонний ANOVA с последующим критерием Тьюки, $P<0,05$).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая комбинация, включающая (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы, выбранный из группы, включающей ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента и антагонисты рецептора ангиотензина II типа 1, для применения при лечении артериальной гипертензии или косвенно или непосредственно связанных с ней заболеваний, в особенности, сердечной недостаточности.

2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой диуретик выбран из группы, включающей хлоротиазид, гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид, фуросемид, торсемид, амилорид, триамтерен, спиронолактон и эплеренон, предпочтительно диуретик выбран из группы, включающей гидрохлоротиазид, хорталидон, индапамид и амилорид.

3. Фармацевтическая комбинация по п. 1 или 2, в которой диуретиком является гидрохлоротиазид.

4. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, в которой блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы выбран из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, включающей лизиноприл, эналаприл, квинаприл, рамиприл, беназеприл, каптоприл, цилазаприл, фозиноприл, имидаприл, моэксиприл, трандолаприл или периндоприл, предпочтительно ингибитор ангиотензинпревращающего фермента выбран из группы, включающей эналаприл, периндоприл, рамиприл, лизиноприл и беназеприл.

5. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, в которой блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы представляет собой эналаприл.

6. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-3, в которой блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы выбран из группы, состоящей из антагонистов рецептора ангиотензина II типа 1, включающей лозартан, кандесартан, ирбсеартан, телмисартан, валсартан, олмесартан, эпросартан и азисартан, предпочтительно выбран из группы, включающей лозартан, валсартан, кандесартан, ирбсеартан и азилсартан.

7. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-3 или п. 6, в которой блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы представляет собой валсартан.

8. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой диуретик представляет собой гидрохлоротиазид и блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы представляет собой эналаприл.

9. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой диуретик представляет собой гидрохлоротиазид и блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы представляет собой

валсартан.

10. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой диуретик представляет собой индапамид и блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы представляет собой периндоприл.

11. Фармацевтическая комбинация по п. 1, в которой диуретик представляет собой хлорталидон и блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы представляет собой азилсартан.

12. Фармацевтическая комбинация по п. 8, содержащая фирибастат в количестве в диапазоне от 100 до 15000 мг, гидрохлоротиазид в количестве в диапазоне от 5 до 30 мг и эналаприл в количестве в диапазоне от 2,5 до 50 мг

13. Фармацевтическая комбинация по п. 8, содержащая фирибастат в количестве в диапазоне от 300 до 600 мг, гидрохлоротиазид в количестве в диапазоне от 5 до 15 мг и эналаприл в количестве в диапазоне от 2,5 до 15 мг

14. Фармацевтическая комбинация по любому из пп. 1-13, причем три активных ингредиента вводят одновременно или последовательно, предпочтительно вводят одновременно.

15. Набор частей, включающий фармацевтическую комбинацию, содержащую (i) фирибастат, (ii) диуретик и (iii) блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы, выбранный из группы, включающей ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента и антагонисты рецептора ангиотензина II типа 1, в форме одной, двух или трех отдельных единиц компонентов (i)-(iii), для одновременного или последовательного введения, предпочтительно для одновременного введения.

16. Набор по п. 15, в котором диуретик (ii) выбран из группы, включающей гидрохлоротиазид, индапамид, амилорид и хорталидон, и блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы (iii) выбран из группы, содержащей ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента, включая эналаприл, периндоприл, рамиприли беназеприл, или антагонисты рецептора ангиотензина II типа 1, включая лозартан, валсартан, кандесартан, ирбсеартан и азилсартан.

17. Набор по п. 15, в котором диуретик (ii) представляет собой гидрохлоротиазид и блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы (iii) представляет собой эналаприл.

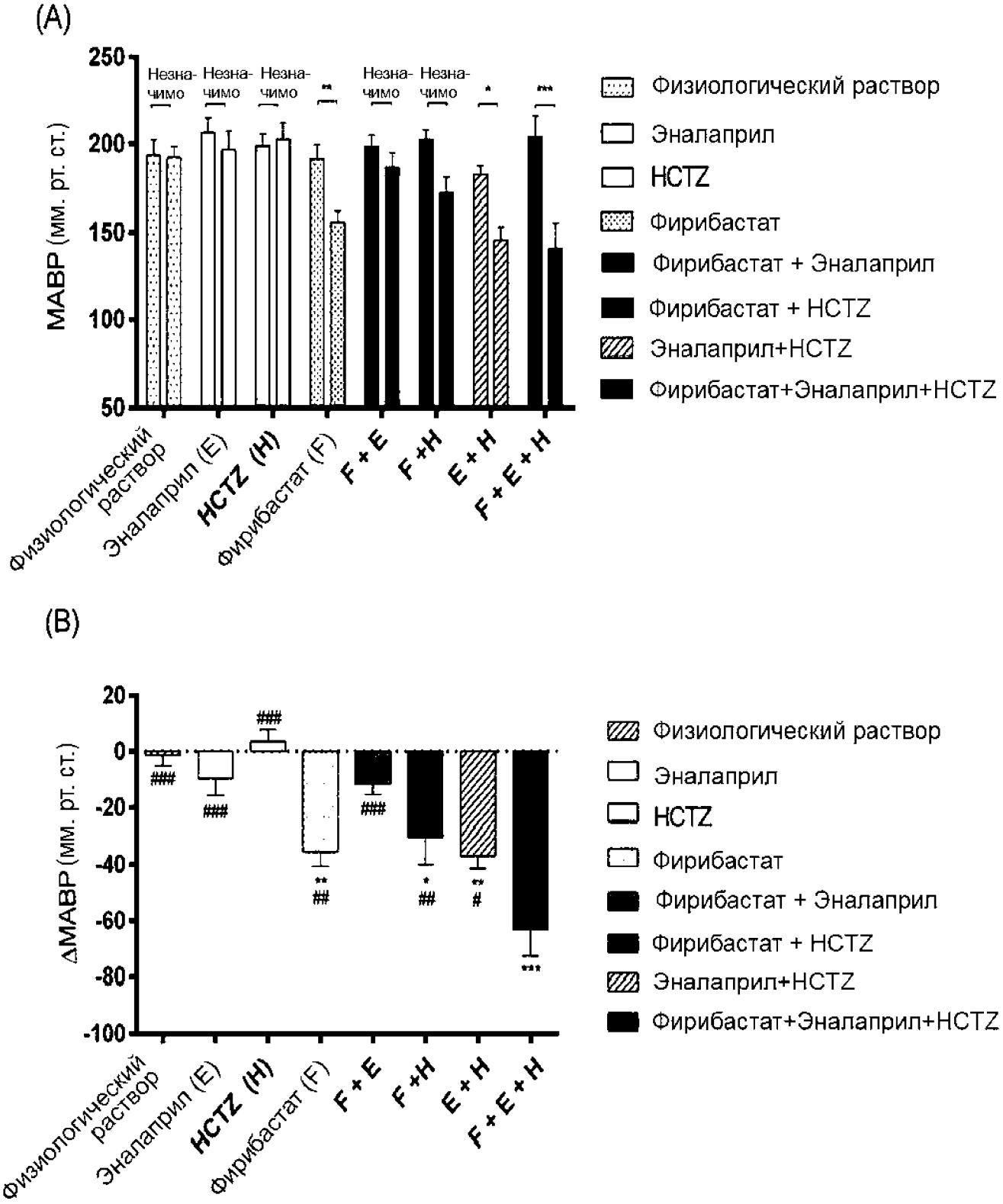
18. Набор по п. 15, в котором диуретик (ii) представляет собой гидрохлоротиазид и блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы (iii) представляет собой валсартан.

19. Набор по п. 15, в котором диуретик (ii) представляет собой индапамид и блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы (iii) представляет собой периндоприл.

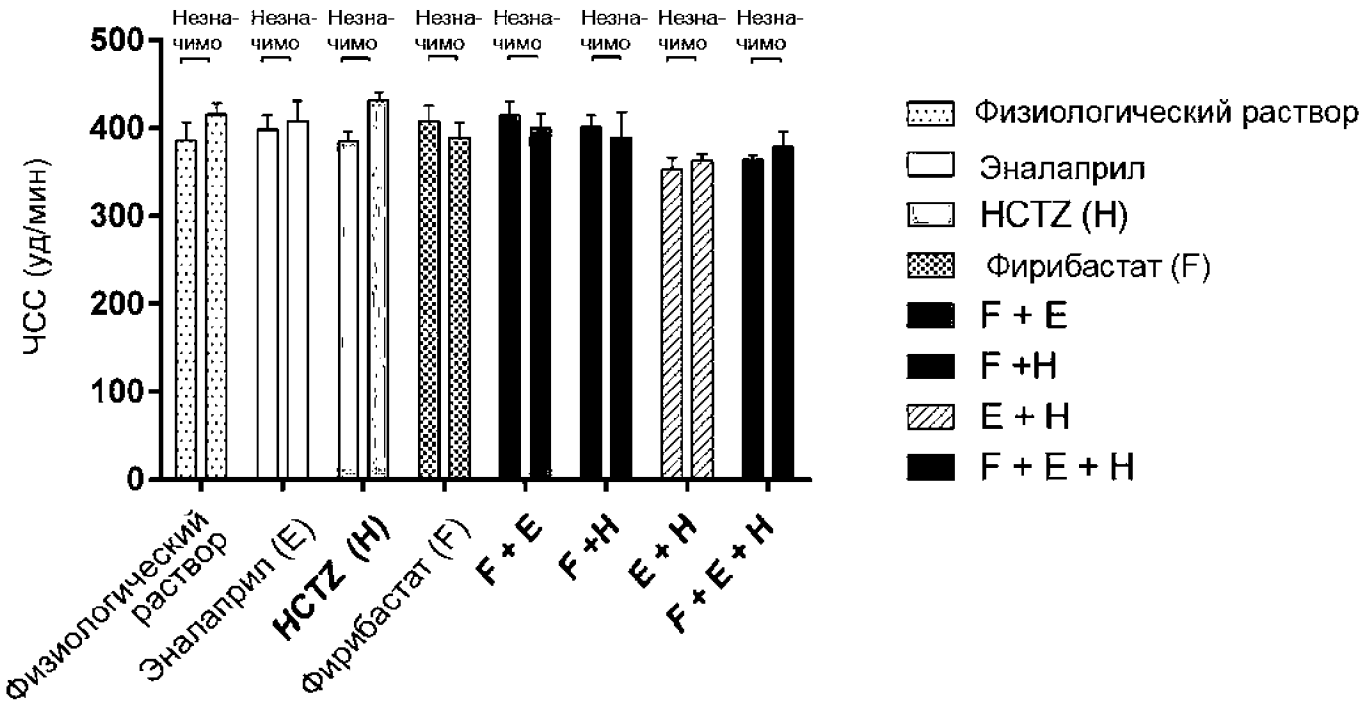
20. Набор по п. 15, в котором диуретик (ii) представляет собой хлорталидон и

блокатор общей ренин-ангиотензиновой системы (iii) представляет собой азилсартан.

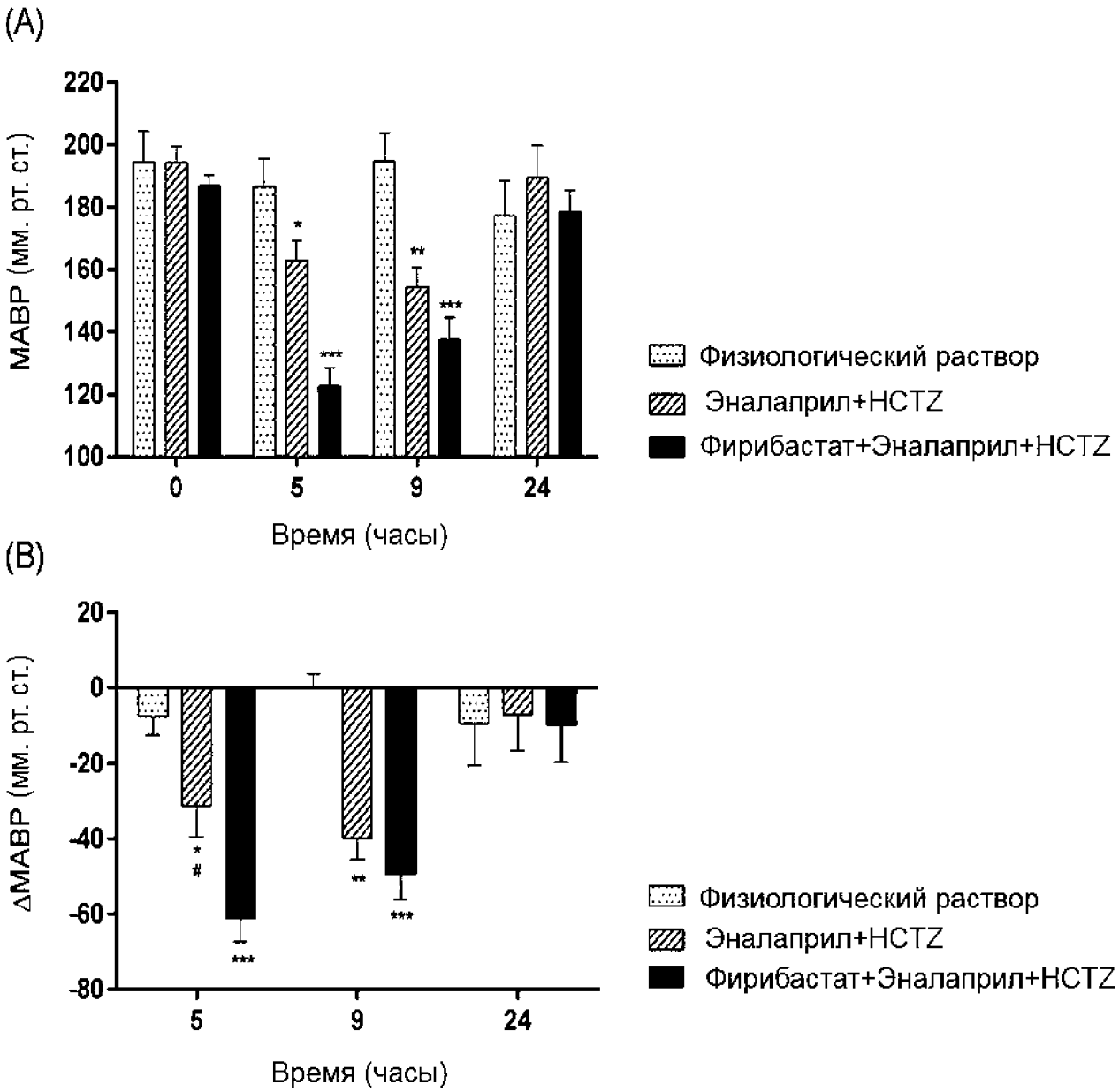
21. Набор по любому из пп. 15-20, подходящий для лечения гипертензии и связанных с ней заболеваний и состояний.


(A)
MABP (мм. рт. ст.)
250
200
150
100
50
Незна-чимо
Незна-чимо
Незна-чимо
**
Незна-чимо
Незна-чимо
*
***
Физиологический раствор
Эналаприл
HCTZ
Фирибастат
Фирибастат + Эналаприл
Фирибастат + HCTZ
Эналаприл+HCTZ
Фирибастат+Эналаприл+HCTZ
Физиологический раствор
Эналаприл (E)
HCTZ (H)
Фирибастат (F)
F + E
F +H
E + H
F + E + H
(B)
ΔMABP (мм. рт. ст.)
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
###
###
###
###
**
##
*
##
**
#
***
Физиологический раствор
Эналаприл
HCTZ
Фирибастат
Фирибастат + Эналаприл
Фирибастат + HCTZ
Эналаприл+HCTZ
Фирибастат+Эналаприл+HCTZ
Физиологический раствор
Эналаприл (E)
HCTZ (H)
Фирибастат (F)
F + E
F +H
E + H
F + E + H

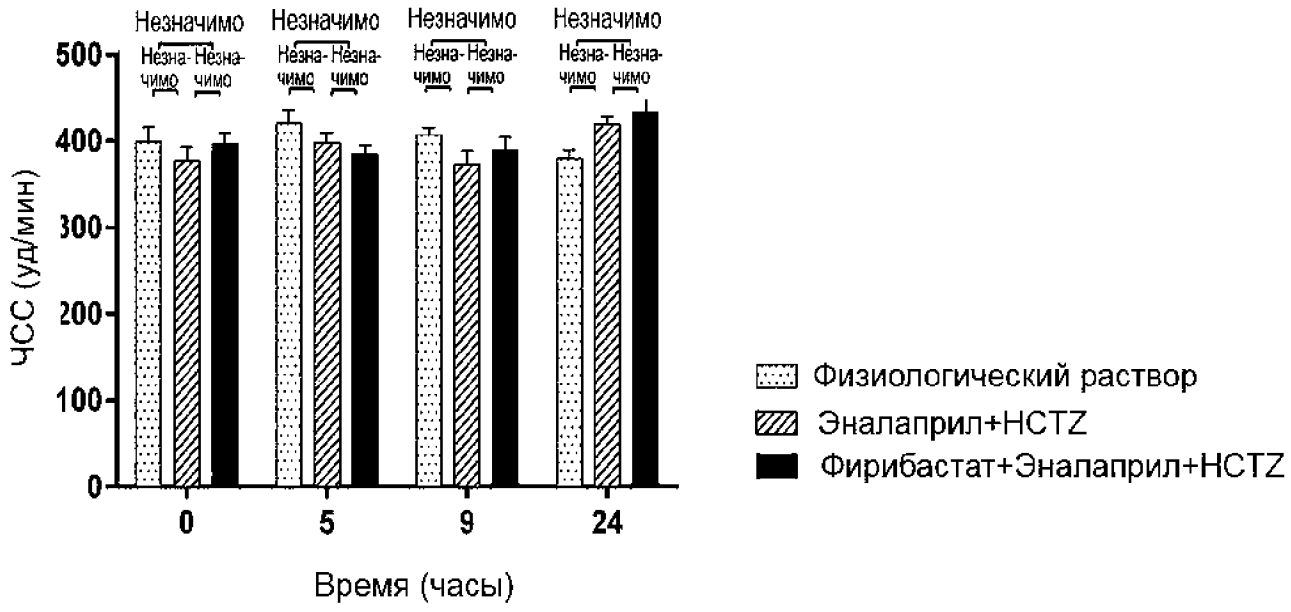
Фиг. 1


Незна-чимо
ЧСС (уд/мин)
500
400
300
200
100
0
Физиологический раствор
Эналаприл (E)
HCTZ (H)
Фирибастат (F)
F + E
F +H
E + H
F + E + H
Физиологический раствор
Эналаприл
HCTZ (H)
Фирибастат (F)
F + E
F +H
E + H
F + E + H

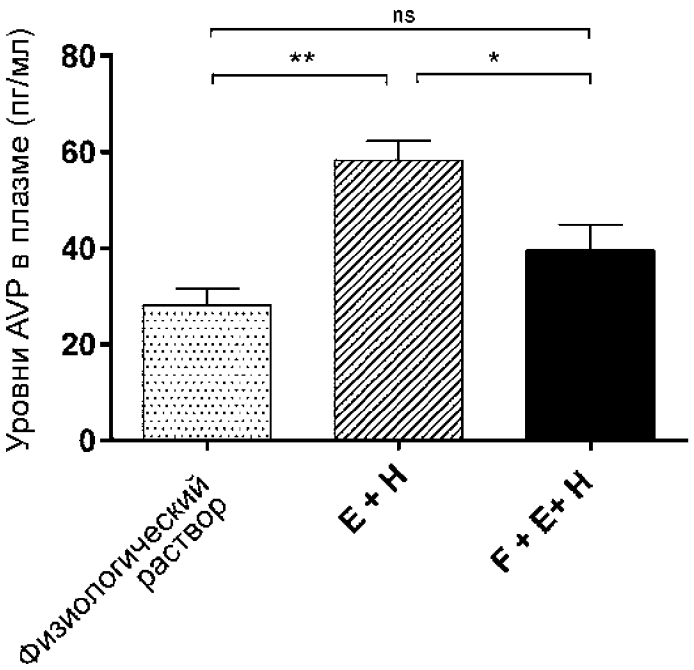
Фиг. 2


(A)
MABP (мм. рт. ст.)
220
200
180
160
140
120
100
0
5
9
24
Время (часы)
Физиологический раствор
Эналаприл+HCTZ
Фирибастат+Эналаприл+HCTZ
(B)
ΔMABP (мм. рт. ст.)
20
0
-20
-40
-60
-80
5
9
24
Время (часы)
Физиологический раствор
Эналаприл+HCTZ
Фирибастат+Эналаприл+HCTZ

Фиг. 3


Незначимо
Незна-чимо
ЧСС (уд/мин)
500
400
300
200
100
0
0
5
9
24
Время (часы)
Физиологический раствор
Эналаприл+HCTZ
Фирибастат+Эналаприл+HCTZ

Фиг. 4


ns
**
*
Уровни AVP в плазме (пг/мл)
80
60
40
20
0
Физиологический раствор
E + H
F + E + H

Фиг. 5