



(51) МПК
A61K 31/221 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013112859/15, 22.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 22.08.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 24.08.2010 US 61/376,417

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2014 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 10.10.2015 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: CA 2635090, 20.10.2005. NOVARTIS Investigational Novartis drug LCZ696, a first-in-class ARNI, shows promising results in Phase II study of hypertensive patients, 16.03.2010 [найден 26.03.2015 из Интернет на сайте www.firstwordpharma.com/print//559001?tsid=17]. ЕРОХИН А.П. и др. Крипторхизм, М., 1995, с.209, 2-й абзац. US 2003/0144215 A1, 31.03.2003. WO 2007/056546 A1, 18.05.2007

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 25.03.2013

(86) Заявка РСТ:
 US 2011/048542 (22.08.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/027237 (01.03.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

АЛЬБРЕХТ Диего (СН),
 ЧАНДРА Пряимвада (US),
 ГОДТФРЕДСЕН Свен (US),
 ЙОРДАН Пьер (СН),
 ЛЕФКОВИТЦ Мартин (US)

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ И/ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У МЛЕКОПИТАЮЩЕГО, ПОЛУЧАЮЩЕГО ТЕРАПИЮ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к терапии и кардиологии, и может быть использовано для лечения сердечной недостаточности у человека, получающего терапию антикоагулянтами. Для этого вводят а) фармацевтическую композицию, включающую

терапевтически эффективное количество тринатрия [3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметил}амино)бутират]полупентагидрата и фармацевтически приемлемый

носитель или b) фармацевтическую композицию, включающую терапевтически эффективное количество

(i) валсартана или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) сложного этилового эфира N-(3-карбоксихлоропропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты или (2R,4S)-

5-дифенил-4-ил-4-(3-карбоксихлоропропиониламино)-2-метилпентановой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли; и

(iii) фармацевтически приемлемый носитель.

Способ позволяет повысить эффективность лечения при отсутствии фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия с варфарином. 5 з.п. ф-лы, 4 ил., 3 табл.

R U 2 5 6 4 9 4 1 C 2

R U 2 5 6 4 9 4 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 564 941** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/221 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013112859/15, 22.08.2011**

(24) Effective date for property rights:
22.08.2011

Priority:

(30) Convention priority:
24.08.2010 US 61/376,417

(43) Application published: **27.09.2014** Bull. № 27

(45) Date of publication: **10.10.2015** Bull. № 28

(85) Commencement of national phase: **25.03.2013**

(86) PCT application:
US 2011/048542 (22.08.2011)

(87) PCT publication:
WO 2012/027237 (01.03.2012)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**AL'BREKht Diego (CH),
ChANDRA Prijamvada (US),
GODTFREDSSEN Sven (US),
JORDAN P'er (CH),
LEFKOVITTs Martin (US)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)

(54) **TREATMENT OF HYPERTENSION AND/OR PREVENTION AND TREATMENT OF HEART FAILURE IN MAMMAL, RECEIVING ANTICOAGULANT THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: to treat heart failure in individual, receiving anticoagulant therapy introduced are: a) pharmaceutical composition, including therapeutically effective quantity of trisodium [3-((1S,3R)-1-diphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-1-butylcarbonyl)propionate-(S)-3'-methyl-2'-(pentanoyl-{2''-(tetrazol-5-ylate)diphenyl-4'-ylmethyl}amino)butirate]semi-pentahydrate and pharmaceutically acceptable carrier or b) pharmaceutical composition, including therapeutically effective quantity of (i) valsartan or its

pharmaceutically acceptable salt; (ii) ethyl ester of N-(3-carboxy-1-oxopropyl)-(4S)-(p-phenylphenylmethyl)-4-amino-2R-methylbutanoic acid or 2R,4S)-5-diphenyl-4-yl-4-(3-carboxypropionylamino)2-methylpentanoic acid or its pharmaceutically acceptable salt; and (iii) pharmaceutically acceptable carrier.

EFFECT: method makes it possible to increase treatment efficiency with absence of pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction with warfarin.

6 cl, 4 dwg, 3 tbl

R U 2 5 6 4 9 4 1 C 2

R U 2 5 6 4 9 4 1 C 2

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Увеличение продолжительности жизни популяции приводит к увеличению распространенности сердечно-сосудистых факторов риска и болезней, и то, что выживаемость после острого инфаркта миокарда (ИМ) увеличивается, приводит к увеличению количества пациентов, живущих с застойной сердечной недостаточностью (CHF). Соответственно, возникает сопутствующее увеличение числа госпитализаций при острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ADHF). Только в Соединенных Штатах сердечной недостаточностью (HF) страдают 5,7 миллиона американцев с более чем 650000 новых случаев, диагностируемых ежегодно, с увеличивающимися показателями госпитализаций.

Существует неудовлетворенная потребность в лечении сердечной недостаточности с ежегодной смертностью приблизительно 20%. Сокращение смертности и заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями были достигнуты благодаря RAAS-блокаторам (ингибиторы ACE и ARB) и бета-(β)-блокаторам при сердечной недостаточности (HF). Однако терапевтическая польза от блокады RAAS ингибиторами ACE и/или ARB ограничена, что возможно вызвано (а) высвобождением ангиотензина II из-за неполного его ингибирования ACE или происхождением ангиотензина II альтернативными, не ACE-зависимыми путями, и (б) другим нейрогормональным и другими механизмами, способствующими болезни сердца и ее последствиям.

Соединения и фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем описании, включают новые лекарственные средства, полезные для лечения гипертензии и/или сердечной недостаточности. Подобные соединения или фармацевтические композиции ранее были раскрыты в WO 2007/056546, WO 2009/061713, публикации патентной заявки США № 20090156585 и патенте США № 7468390, включенных в настоящее описание в качестве ссылки.

Пациенты, страдающие от сердечной недостаточности, часто дополнительно получают терапию антикоагулянтами. Варфарин является антикоагулянтом с узким терапевтическим окном. Известно, что варфарин вызывает геморрагию и некроз кожи и других тканей. Сообщаемые нечасто побочные реакции включают гиперчувствительность/аллергические реакции, включая анафилактические реакции, системную микроэмболизацию холестерином, синдром пурпурных пальцев стопы, дерматит, включая буллезные высыпания, зуд, высыпания, крапивницу, отек, гепатит, холестатическое печеночное повреждение, желтуху, повышенные ферменты печени, гипотензию, васкулит, анемию, бледность, лихорадку, синдром стенокардии, боль в грудной клетке, боль в животе, включая мышечный спазм, метеоризм/вздутие, тошноту, рвоту, диарею, усталость, летаргию, недомогание, астению, боль, головную боль, головокружение, потерю сознания, обмороки, кому, извращение вкуса, облысение, непереносимость холода и парестезию, включая чувство озноба и холода.

Существует высокая вероятность лекарственного взаимодействия между варфарином и другими лекарственными средствами. Следовательно, совместное введение варфарина часто служит противопоказанием или может потребоваться регулирование дозы у пациентов, получающих варфарин или другую терапию антикоагулянтами, при этом существует риск, связанный с измененными фармакокинетическими и фармакодинамическими профилями, приводящими или к избыточному кровотечению, или к сниженной активности антикоагулянта.

Ситуации у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, которые требуют тщательного контроля, включая кровотечение и некроз или наличие любого провоцирующего условия, при которых существует дополнительный риск кровотечения,

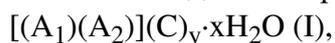
некроза и/или гангрены, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, глубокого венозного тромбоза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), гиперкоагуляции, лактамии, печеночной или почечной недостаточности от умеренной до тяжелой форм, инфекционные заболевания, нарушение состава кишечной флоры, травмы, которая может вызвать внутреннее кровотечение, хирургии, гипертензии от умеренной до тяжелой форм, дефицита в С-белок-опосредованном противосвертывающем ответе и разнообразных состояний, таких как истинная полицитемия, васкулит и тяжелый диабет.

Строгий контроль за использованием варфарина показан в этих ситуациях, чтобы предотвратить неблагоприятные исходы. Остается потребность в способах и фармацевтических композициях для того, чтобы лечить гипертензию и/или предотвратить или лечить сердечную недостаточность у людей, получающих лечение антикоагулянтами, которые не воздействуют на лечение варфарином, чтобы избежать неблагоприятных событий у субъектов, получающих лечение антикоагулянтами с варфарином.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к способу лечения гипертензии и/или предотвращения или лечения сердечной недостаточности у млекопитающего, получающего лечение антикоагулянтами, включающее введение указанному млекопитающему

а) фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы



где A_1 является S-N-валерил-N- $\{[2'-(1H\text{-тетразол-5-ил})дифенил-4\text{-ил}]метил\}$ валином в форме аниона;

A_2 является сложным этиловым эфиром (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбоксыпропиониламино)-2-метилпентановой кислоты в форме аниона;

(C) является катионом;

y представляет 1-3; и

x представляет 0-3;

или

б) фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество

(i) валсартана или его фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) сложного этилового эфира N-(3-карбоксы-1-оксопропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты, или (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбоксыпропиониламино)-2-метилпентановой кислоты, или их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительно млекопитающее является человеком. Также предпочтительно, что соединение формулы (I) является тринатрия [3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметила}амино)бутират]полупентагидратом.

Предпочтительно лечение антикоагулянтами включает применение варфарина или его фармацевтически приемлемой соли.

Сердечная недостаточность, которую можно лечить согласно изобретению, включает застойную сердечную недостаточность, левожелудочковую недостаточность, правожелудочковую недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, тяжелую степень сердечной недостаточности, острую сердечную недостаточность,

острую декомпенсированную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса и сердечную недостаточность, первично или вторично ассоциированную с легочной гипертензией.

5 Согласно изобретению соединение формулы (I) является эффективным, чтобы вызвать по меньшей мере один физиологический эффект у человека, страдающего вазодилатацией, диурезом, натрийурезом и их комбинациями.

Согласно изобретению терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) является эффективным для подавления одного или более физиологических механизмов
10 у человека, включая вазоконстрикцию, ремодуляцию, гипертрофию, гиперпролиферацию, отек и их комбинации.

Изобретение может включать людей, которые ранее перенесли инфаркт миокарда или имеют увеличенное сердце. Изобретение может включать человека, имеющего или страдающего от атеросклероза или гипертензии.

15 В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения гипертензии и/или предупреждения или лечения сердечной недостаточности у млекопитающего, получающего лечение антикоагулянтами, включающей

а) терапевтически эффективное количество соединения формулы

20 $[(A_1)(A_2)](C)_y \cdot xH_2O$ (I),

где A_1 является S-N-валерил-N-{[2'-(1H-тетразол-5-ил)дифенил-4-ил]метил}валином в форме аниона;

A_2 является сложным этиловым эфиром (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-
25 карбоксипропиониламино)-2-метилпентановой кислоты в форме аниона;

(C) является катионом;

y представляет 1-3; и

x представляет 0-3;

или

30 б) терапевтически эффективное количество

(i) валсартана или его фармацевтически приемлемой соли и

(ii) сложного этилового эфира N-(3-карбокси-1-оксипропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты или (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-
карбоксипропиониламино)-2-метилпентановой кислоты или их фармацевтически
35 приемлемых солей.

Предпочтительно соединение формулы (I) или соединения (i)/(ii) существуют в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

40 Фиг. 1a: исследование лекарственного взаимодействия (DDI) показывает среднее арифметическое значение профилей концентрация/время в стационарном состоянии (+/- стандартное отклонение SD) для R-варфарина в присутствии и в отсутствие LCZ696 (соединение L). Фиг. 1a показывает отсутствие фармакокинетического взаимодействия между R-варфарином и LCZ696.

Фиг. 1b: исследование DDI показывает среднее арифметическое значение профилей концентрация/время в стационарном состоянии (+/- стандартное отклонение) для S-варфарина в присутствии и в отсутствие LCZ696. Фиг. 1b показывает отсутствие фармакокинетического взаимодействия между S-варфарином и LCZ696.

Фиг. 2: среднее значение со стандартным отклонением для протромбинового времени

(PT) в секундах (с) после введения варфарина (рацемата) в присутствии и в отсутствие (плацебо) LCZ696. Фиг.2 показывает отсутствие взаимодействия между варфарином и LCZ696, как это показано значениями протромбинового времени.

Фиг.3: среднее значение со стандартным отклонением (SD) международного нормализованного отношения (INR) после применения варфарина (рацемата). Фиг.3 показывает отсутствие взаимодействия между варфарином и LCZ696, как это показано значениями INR.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение основано на неожиданном открытии того, что определенные препараты (т.е. LCZ696), эффективные для лечения сердечно-сосудистого заболевания или состояний, таких как сердечная недостаточность или гипертензия, у человека, получающего терапию антикоагулянтом варфарином, не воздействуют ни на фармакокинетический (PK), ни на фармакодинамический (PD) профили препарата антикоагулянта (т.е. варфарина). Таким образом, изобретение охватывает способ лечения гипертензии и/или для предотвращения/задержки проявления или лечения сердечной недостаточности у млекопитающего (т.е. человека), получающего варфарин или другую терапию антикоагулянтами, путем введения терапевтически эффективного количества соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, без потребности контролировать и/или корректировать дозировку варфарина.

Типы сердечной недостаточности, которые могут лечиться способами изобретения, включают, но не ограничиваются этим, острую сердечную недостаточность, острую декомпенсированную сердечную недостаточность, хроническую сердечную недостаточность, левожелудочковую недостаточность, правожелудочковую недостаточность, хроническую декомпенсированную сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность и первичную или вторичную сердечную недостаточность. Типы сердечной недостаточности, которые могут лечиться способами изобретения, также включают сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (систолическая сердечная недостаточность) и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (диастолическая сердечная недостаточность).

Типы гипертензии, которые могут лечиться способами изобретения, включают повышенное среднее значение артериального кровяного давления, повышенное систолическое кровяное давление, повышенное диастолическое давление или их комбинации, включая повышенное пульсовое давление. Другие типы гипертензии, поддающиеся лечению способами изобретения, включают первичную и вторичную гипертензию, легочную гипертензию и почечную сосудистую гипертензию.

Другие типы или болезни или состояния, которые могли быть ассоциированы с человеком, получающим терапию антикоагулянтами, которые могут быть подвержены лечению способами изобретения, включают лево- и/или правожелудочковую дисфункцию, гипертрофическую кардиомиопатию, диабетическую кардиомиопатию, наджелудочковые и желудочковые аритмии, предсердную фибрилляцию или трепетание предсердий, неблагоприятное сердечно-сосудистое ремоделирование, инфаркт миокарда и его осложнение, атеросклероз, стенокардию (нестабильную или стабильную), почечную недостаточность (диабетическую и недиабетическую), диабет (включая диабет 2 типа), вторичный альдостеронизм, состояния почечной недостаточности, такие как диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, склеродермия, гломерулярный склероз, протеинурия первичного почечного заболевания, диабетическую ретинопатию, другие сосудистые расстройства, такие как мигрень, периферическое сосудистое заболевание,

болезнь Рейно, просветная гиперплазия и дисфункция сознания (такая как болезнь Альцгеймера), глаукома и инсульт.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способы лечения сердечной недостаточности у людей, получающих терапию антикоагулянтами, используя соединения, описанные в настоящем документе, могут происходить от вазодилатации, диуреза и/или натрийуреза и/или подавления вазоконстрикции, гипертрофии, гиперпролиферации и отека.

Виды терапии антикоагулянтами включают, но без ограничения, вещества типа варфарина/кумарина, такие как варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фениндион, гепарин (включая низкомолекулярный гепарин), синтетические ингибиторы пентасахаридного фактора Ха, такие как фондапаринукс и идрапаринукс, и прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан, лепирудин и бивалирудин.

Коагуляция представляет собой процесс, когда жидкая кровь формирует твердую массу, также называемую тромбом.

Млекопитающие (теплокровные животные), которые могут быть подвержены лечению способом изобретения, включают людей, собак, кошек, лошадей, крупный рогатый скот и т.п.

Варфарин представляет собой лекарственное средство - антикоагулянт, также известный как (RS)-4-гидрокси-3-(3-оксо-1-фенилбутил)-2Н-хромен-2-он. Варфарин состоит из рацемической смеси двух активных энантиомеров, R- и S-варфарина, каждый из которых очищен различными путями. Варфарин представляет собой синтетическое производное дикумарола, полученное из 4-гидроксикумарин микотоксина, антикоагулянтом, обнаруженным в испорченных кормах, основанных на клевере. Дикумарол, в свою очередь, получен из кумарина - химического соединения, обнаруженного в многочисленных растениях. Варфарин часто назначают пациентам при увеличенном риске тромбоза или в качестве первичной или вторичной профилактики (предотвращение эпизодов) у тех пациентов, которые имеют или не имеют сгусток крови (тромб). Лечение варфарином может помочь предотвратить формирование будущих кровяных сгустков и снизить риск эмболии, миграции тромба, который может препятствовать кровоснабжению органа. Варфарин обычно вводят перорально в виде таблеток по 5 мг.

Протромбиновое время (PT) и производные от него измерения протромбинового индекса (PR) и международного нормализованного отношения (INR) являются мерами измерения внешнего пути коагуляции. Они используются для определения склонности к кровотечению или свертыванию крови для определения дозировки варфарина, а также при повреждении печени и других состояниях, которые могут воздействовать на статус витамина К. Протромбиновое время является временем, требуемым плазме крови для свертывания после добавления тканевого фактора (полученного от животных). Результат (в секундах) протромбинового времени, полученного у здорового человека, будет изменяться в зависимости от анализирующей системы и используемого способа. Это происходит из-за различий между различными партиями тканевого фактора от изготовителя, используемыми для выполнения анализа.

Международное нормализованное отношение (INR) было разработано для стандартизации результатов. INR является отношением протромбинового времени пациента (PT) к нормальному (контрольному) образцу, возведенным в степень значения международного индекса чувствительности (ISI) для используемой анализирующей системы.

Соединения изобретения, используемого для лечения гипертензии и предотвращения

и/или лечения сердечной недостаточности, включают, но без ограничения, соединение формулы



где A_1 является S-N-валерил-N-{[2'-(1H-тетразол-5-ил)дифенил-4-ил]метил}валином в форме аниона;

A_2 является сложным этиловым эфиром (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбокситпропиониламино)-2-метилпентановой кислоты в форме аниона;

(C) является катионом;

y представляет 1, 2 или 3 и

x представляет 0, 1, 2 или 3.

В различных вариантах осуществления изобретения (C) является подходящим катионом, выбранным из группы, состоящей из Na, K, Ca, Mg, Zn, NH_4 и Fe. (C) также может быть протоном (H). В варианте осуществления изобретения (C) является Na, y представляет 3 и x представляет 2,5.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения способ лечения сердечной недостаточности и/или гипертензии у млекопитающего или человека, получающего варфарин или другую терапию антикоагулянтами, как описано в настоящем документе, включает введение терапевтически эффективного количества тринатрия [3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметил}амино)бутират]полупентагидрата (соединение L, также известное, как LCZ696). Подобные соединения и фармацевтические композиции были ранее раскрыты в WO 2007/056546, WO 2009/061713, технологии приготовления которых включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Некоторые варианты осуществления изобретения охватывают способы лечения сердечной недостаточности у человека, получающего варфарин или другую терапию антикоагулянтами, как описано выше, включая введение фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество (i) валсартана или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) сложного этилового эфира N-(3-карбокси-1-оксопропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты или (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбокситпропиониламино)-2-метилпентановой кислоты или их фармацевтически приемлемых солей.

(i) Валсартан или (S)-N-валерил-N-{[2'-(1H-тетразол-5-ил)дифенил-4-ил]метил}валин или их фармацевтически приемлемая соль, которые коммерчески доступны или могут быть получены согласно известным методикам, как описано в патенте США № 5399578 и EP0443983, чьи методики изготовления включены в настоящее описание в качестве ссылки. Валсартан может использоваться в определенных вариантах осуществления изобретения в его свободной кислотной форме так же, как и в любой подходящей солевой форме. В зависимости от условий сложные эфиры или другие производные карбоновой группы могут быть использованы так же, как и соли и производные группы тетразола.

(ii) Сложный этиловый эфир N-(3-карбокси-1-оксопропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты или (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбокситпропиониламино)-2-метилпентановая кислота могут быть получены согласно известным методикам, таким, как описано в патенте США № 5217996, включенном в настоящее описание в качестве ссылки. Любой компонент может быть смешан с валсартаном для получения соединения формул (i)/(ii). Соединения 5-дифенил-4-ил-4-(3-карбокситпропиониламино)-2-метилпентановой кислоты могут существовать в виде

(2R,4S), (2R,4S), (2R,4S) или (2R,4S) изомера. Сложный этиловый эфир N-(3-карбоксо-1-оксопропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты является предпочтительным. Эти соединения могут использоваться согласно изобретению в свободной или сложноэфирной форме. Соответствующий активный ингредиент или его фармацевтически приемлемая соль могут также использоваться в форме гидрата или включать другие растворители, используемые для кристаллизации.

Предпочтительно соединение (I) или L или соединения (i)/(ii) в основном являются по существу чистыми или существуют в основном в чистой форме. Используемый в настоящем документе термин "по существу чистый" означает по меньшей мере приблизительно 90%-ную, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95%-ную и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 98%-ную чистоту.

Также предпочтительно, что соединение (I) или L или соединения (i)/(ii) являются твердыми или находятся в твердой форме или в твердом состоянии. Твердый, твердая форма или твердое состояние могут быть кристаллическими, частично кристаллическими, аморфными или полиаморфными, кристаллическая форма является предпочтительной.

Терапевтически эффективное количество каждого соединения(й) вышеуказанной фармацевтической композиции согласно способам изобретения может быть введено одновременно или последовательно и в любом порядке. Дозировка и/или отношение активного соединения или соединений в фармацевтической композиции могут изменяться в зависимости от множества факторов, таких как способ введения, вид теплокровного, возраст и/или индивидуальное состояние. Дозировки соединения (I) или соединений (i)/(ii) в фармацевтической композиции могут включать, но без ограничения, 5 мг, 20 мг, 25 мг, 40 мг, 50 мг, 80 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг, 800 мг и 1000 мг. Такие дозировки для соединения (I) или соединений (i)/(ii) можно считать терапевтически эффективными количествами или эффективными дозировками. Отношения количеств каждого соединения в фармацевтической композиции (i)/(ii) могут составлять от 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 до 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 (молярное или массовое отношение). Прогнозируемая эффективность в моделях заболеваний животных изменяется от приблизительно 0,1 мг/кг/день до приблизительно 1000 мг/кг/день перорально, и прогнозируемая доза для лечения человека составляет от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 2000 мг/день. Предпочтительно от приблизительно 40 мг/день до приблизительно 960 мг/день связанного пролекарства, предпочтительно приблизительно от 40 мг/день до приблизительно 640 мг/день. Валсартан вводят в количестве от приблизительно 40 мг/день до приблизительно 320 мг/день, и соединения сложного этилового эфира N-(3-карбоксо-1-оксопропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты или (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбоксопропиониламино)-2-метилпентановой кислоты вводят в количестве от приблизительно 40 мг/день до приблизительно 320 мг/день. В случае перорального введения, например, для пациента с весом приблизительно 75 кг суточная доза должна составлять от приблизительно 1 мг до приблизительно 360 мг. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) (такое как соединение L) или соединения (i)/(ii), можно вводить любое число раз в сутки, т.е. один, два, три, четыре и т.д. раз в сутки в форме немедленного высвобождения или, реже, в форме продленного или замедленного высвобождения. Предпочтительно фармацевтическую композицию вводят два раза в сутки. Соответствующие дозы могут быть введены, например, утром, в полдень или вечером.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть изготовлены

общеизвестным образом и являются подходящими для энтерального, такого как перорального или ректального, и парентерального введения млекопитающим (теплокровным животным), в том числе людям, и включают терапевтически эффективное количество фармакологически активного соединения, отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, особенно подходящими для энтерального или парентерального применения. Типичные соединения для перорального введения включают таблетки, капсулы, сиропы, эликсиры и суспензии. Типичные инъекционные соединения включают растворы и суспензии.

Типичные фармацевтически приемлемые носители для использования в составах, указанных выше, представляют собой сахара, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, крахмал тапиоки и картофельный крахмал; целлюлозу и производные, такими как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; фосфаты кальция, такие как дикальцийфосфат и трикальцийфосфат; сульфат натрия; сульфат кальция; поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; стеариновую кислоту; стеараты щелочноземельных металлов, такие как стеарат магния и стеарат кальция; стеариновую кислоту; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло и кукурузное масло; неионные, катионные и анионные поверхностно-активные вещества; полимеры этиленгликоля; бета-циклодекстрин; жирные спирты; и гидролизаты твердых составляющих злаковых, а также другие нетоксичные совместимые наполнители, связующие компоненты, разрыхлители, буферы, консервирующие средства, антиоксиданты, лубриканты, ароматизаторы и т.п., обычно используемые в фармацевтических составах.

Изобретение также относится к комбинированию отдельных фармацевтических композиций в виде набора, включающего два отдельных компонента: фармацевтическую композицию валсартана и фармацевтическую композицию сложного этилового эфира N-(3-карбоксо-1-оксопропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты или (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбоксопропиониламино)-2-метилпентановой кислоты. Форма набора является особенно приемлемой, когда отдельные компоненты должны применяться в различных дозировочных формах, например, парентеральный состав валсартана и форма для орального применения сложного этилового эфира N-(3-карбоксо-1-оксопропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты или (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбоксопропиониламино)-2-метилпентановой кислоты; или вводиться в различных интервалах доз.

Эти фармацевтические препараты применяют для энтерального, такого как перорального, а также ректального или парентерального введения человеку, и они имеют фармакологически активный состав отдельно или в сочетании с общепринятыми фармацевтическими вспомогательными веществами. Например, фармацевтические препараты включают 0,1-90%, предпочтительно от 1% до приблизительно 80%, активных соединений. Фармацевтические препараты для энтерального или парентерального введения существуют, например, в форме стандартной дозы, такой как таблетки, покрытые оболочкой, таблетки, капсулы, свечи или ампулы. Они изготовлены общеизвестным образом, например, с использованием обычного смешивания, грануляции, покрытия, сольюбилизации или процессов лиофилизации. Таким образом, фармацевтические препараты для перорального введения могут быть получены комбинацией активных соединений с твердыми инертными наполнителями, при желании гранулированием полученной смеси и, при необходимости, переработкой смеси или гранулята в таблетки или ядра таблеток, покрытых оболочкой, добавлением подходящих

вспомогательных веществ. Предпочтительно соединение формулы (I) или соединения (i) и (ii) представляют собой пилюлю, капсулу или таблетку, содержащую однократную дозу лекарственного средства.

Изобретение раскрывает лечение гипертензии и/или сердечной недостаточности фармацевтически приемлемыми солями, входящими в состав композиций, описанных в настоящем документе. Предпочтительные солевые формы включают соли присоединения кислоты. Соединения, имеющие по меньшей мере одну кислотную группу (например, COOH или 5-тетразолил), могут также формировать соли оснований. Подходящие соли оснований представляют собой, например, соли металлов, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например, натрия, калия, кальция, или соли магния, или соли аммония, или органического амина, такие как морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или тринизший алкиламин, например, этил-, трет-бутил-, диэтил-, диизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметилпропиламин, или моно-, ди- или тригидроксинизший алкиламин, например, моно-, ди- или триэтанолламин. Кроме того, могут быть сформированы соответствующие внутренние соли. Соли, являющиеся неподходящими для фармацевтического использования, но которые могут использоваться, например, для изоляции или очистки свободных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, также включены. Предпочтительными солями являются, например, выбранные из моносодиевой соли; двусодиевой соли; монокалийной соли; дикалийной соли; соли кальция; соли магния; смешанной кальциевой/магниевой соли; бис-диэтиламмониевой соли; бис-дипропиламмониевой соли; бис-дибутиламмониевой соли; соли моно-L-аргинина; соли бис-L-аргинина; соли моно-L-лизина или соли бис-L-лизина.

Считают, что специалист в данной области техники, используя описание изобретения и иллюстративные примеры, может осуществить и использовать изобретение и заявленные способы. В соответствии с вышеуказанным следующие рабочие примеры указывают на предпочтительные варианты осуществления изобретения и не должны быть рассмотрены далее как ограничивающие.

ПРИМЕРЫ

1.1 Дизайн клинического исследования

Цель настоящего исследования состоит в том, чтобы определить фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие варфарина и тринатрия [3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметил}амино)бутират] полупентагидрата (соединение L). Значительное количество пациентов с сердечной недостаточностью или гипертензией, как ожидают, будет принимать лечение варфарином с другим совместным лечением. При проведении этого исследования не было доступной информации о влиянии [3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметил}амино)бутират] полупентагидрата (соединения L) на фармакокинетические и фармакодинамические профили варфарина. С момента установления, что (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбоксихпропиониламино)-2-метилпентановая кислота является слабым ингибитором CYP2C9, главного фермента метаболизма для (S)-варфарина, результаты предложенного исследования будут использованы в определении, насколько совместное использование соединения L и варфарина безопасно для пациентов.

1.2 Обоснование дизайна исследования

Это исследование использует слепой, рандомизированный, перекрестный дизайн с двумя периодами. Все субъекты не информированы о лечении, чтобы избежать

предвзятости исследования. Каждый субъект участвует в периоде скрининга, двух базовых периодах и двух периодах лечения. Период вымывания по меньшей мере 10 дней, но не более 14 дней, отделяет каждый период лечения.

Из-за высокой вариабельности, связанной с фармакокинетикой и фармакодинамикой варфарина, предложен перекрестный дизайн, чтобы снизить вариабельность между субъектами. Так как варфарин устраняется с предельным периодом полураспада приблизительно 40 часов, период вымывания по меньшей мере 10 дней предложен между фазами лечения.

1.3 Общие сведения дизайна исследования

Это исследование использует слепой, рандомизированный, перекрестный дизайн с двумя периодами. Двадцать шесть здоровых субъектов, мужчин и женщин, зарегистрированы как участники эксперимента, чтобы гарантировать по меньшей мере 20 завершающих исследование. Каждый субъект участвует в периоде скрининга (от дня -21 до дня -2), двух базовых периодах (день -1), двух периодах лечения, периоде вымывания по меньшей мере 10 дней, отделяющем периоды лечения, и оценке завершения исследования. Субъекты переносят обычное тестирование безопасности во время периода скрининга, включая физическое, рутинную гематологию, биохимию, анализ мочи, серологический вирусный скрининг, тестирование беременности (участницы эксперимента), скрининг лекарственного средства в моче, скрининг на алкоголь, стандартную электрокардиограмму с 12 каналами (ЭКГ) и оценку показателей жизненно важных функций для установления приемлемости.

Субъекты рандомизированы согласно следующим двум последовательностям лечения во время периода 1 и периода 2, как показано.

Таблица 1			
Дизайн исследования			
Последовательность	Период 1	Период вымывания (минимум 10 дней)	Период 2
I	200 мг соединения L дважды в день в течение 10 дней, однократная доза варфарина натрия 25 мг введена на день 5 вместе с утренней дозой соединения L		
II	Таблетка плацебо дважды в день в течение 10 дней. Однократная доза варфарина натрия 25 мг введена на день 5 вместе с утренней дозой плацебо		200 мг соединения L, дважды в день в течение 10 дней, однократная доза варфарина натрия 25 мг введена на день 5 вместе с утренней дозой соединения L

Период лечения 1

Субъекты, успешно прошедшие скрининг (дни от -21 до -2), сообщили в центр исследования с утра за день до введения начальной дозы (день -1) для допуска в Центр исследования о времени, когда они подверглись базовой оценке безопасности, проводимой во время скрининга (кроме вирусной серологии). Все результаты базовой оценки безопасности доступны до первого дозирования. Субъекты домицилированы в течение по меньшей мере 11 дней во время каждого периода лечения. Оценки протромбина осуществлены в многочисленные моменты времени (доза постварфарина) в течение каждого периода.

В день 1 субъектам ввели лекарственное средство согласно изобретению, 200 мг тринатрий-[3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметил}амино)бутират]полупентагидрата дважды в день или соответствующее ему плацебо, в зависимости от выбранной случайным образом последовательности лечения, данное лечение продолжали в течение 10 дней. На день 5 однократную дозу варфарина 25 мг ввели одновременно с тринатрий-[3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-

1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметил}амино)бутират]полупентагидратом или утренней дозой плацебо.

Фармакокинетические образцы до применения дозы для тринатрий-[3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметил}амино)бутират]полупентагидрата собрали на день 3 [и на утреннее, и на вечернее дозирование лекарственного средства/плацебо] и на день 4 (только утром). Последовательные образцы для фармакокинетики лекарственного средства/плацебо собрали в день 4 вплоть до 12 часов после утренней дозы. На день 5 последовательные фармакокинетические образцы получили вплоть до 144 часов для варфарина (и при лечении лекарственным средством, и при лечении плацебо и варфарином) и вплоть до 12 часов для лекарственного средства/плацебо.

Вечером перед каждым днем оценки полной фармакокинетикой (ПК) (день 4 и день 5) субъекты голодали в течение ночи (10-12 часов) до дозирования и продолжили голодать после дозирования до 4 часов. В дни 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 и 10 субъекты получали дозу после ночного голодания в течение 10-12 часов, затем завтрак через 30 минут после дозирования и легкий ужин через 30 минут после вечерней дозы во все дни дозирования.

Период лечения 2

Субъекты вернулись в центр исследования после периода вымывания, по меньшей мере 10 дней для базовых оценок периода 2 (день -1). Все действия, имеющие отношение к исследованию, в том числе фармакокинетические пробы для всех схем лечений, соответствуют расписанию, как в Периоде 1.

Таблица 2						
Результаты фармакокинетики (ПК)						
Аналит	Параметр	Лечение	N	Скорректированное среднее геометрическое значение	Отношение (\pm LCZ696)	90% ДИ для отношения
R-варфарин	AUC _{inf} [ч·нг/мл]	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	64891,96	0,98	0,96, 1,00
		Плацебо + варфарин 25 мг	25	66153,48		
30	AUC _{last} [ч·нг/мл]	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	58796,87	0,99	0,97, 1,01
		Плацебо + варфарин 25 мг	25	59534,11		
35	C _{max} [нг/мл]	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	1325,29	0,96	0,91, 1,03
		Плацебо + варфарин 25 мг	25	1373,71		
40	AUC _{inf} [ч·нг/мл]	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	50677,20	0,97	0,95, 1,00
		Плацебо + варфарин 25 мг	25	52027,31		
40	AUC _{last} [ч·нг/мл]	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	46647,81	0,98	0,95, 1,01
		Плацебо + варфарин 25 мг	25	47570,37		
40	C _{max} [нг/мл]	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	1344,45	0,95	0,88, 1,03
		Плацебо + варфарин 25 мг	25	1414,20		

AUC_{inf} означает площадь под бесконечной кривой в [ч·нг/мл], указывающую интегрированное количество аналита или лекарственного средства (кривая концентрации в сыворотке) после приема препарата.

AUC_{last} означает площадь под кривой последнего образца в [ч·нг/мл], где может быть обнаружена активность.

Стах означает максимальную концентрацию анализа или лекарственного средства в [нг/мл], достигнутую после приема препарата.

Таблица 3					
Результаты фармакодинамики (PD)					
Переменная	Лечение	N	Геометрическое среднее значение	Отношение среднего геометрического значения (\pm LCZ696)	
				Точечная оценка	90% ДИ
Среднее значение протромбинового времени (AUCPT/144) (с)	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	16,45	1,00	0,99, 1,01
	Плацебо + варфарин 25 мг	25	16,51		
Пик протромбинового времени* (с)	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	21,88	0,99	0,97, 1,02
	Плацебо + варфарин 25 мг	25	22,00		
Среднее значение INR(AUCINR/144)	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	1,29	1,00	0,98, 1,01
	Плацебо + варфарин 25 мг	25	1,30		
Пик INR §	LCZ696 200 мг + варфарин 25 мг	25	1,88	0,99	0,95, 1,03
	Плацебо + варфарин 25 мг	25	1,90		

*Медиана времени до пика PT: 36 часов для LCZ696 + варфарин; 36 часов для плацебо + варфарин.
§Медиана времени до пика INR: 36 часов для LCZ696 + варфарин; 36 часов для плацебо + варфарин.

Результаты

Результаты анализа фармакокинетики (PK) из табл. 2 указывают на то, что с 90%-ным доверительным интервалом (ДИ) среднего геометрического значения отношения и для AUC, и для Стах R- и S-варфарина, с LCZ696 и без LCZ696 (плацебо) были в пределах 80-125%-ного диапазона (фиг. 1a и 1b). Следовательно, никакого лекарственного взаимодействия в стационарном состоянии не обнаружили, когда LCZ696 200 мг дважды в день и однократную дозу варфарина 25 мг вводили человеку одновременно. Одновременное введение LCZ696 и варфарина не изменило фармакокинетики LCZ696.

Результаты фармакодинамического (PD) анализа из табл. 3 указывают, что 200 мг LCZ696 дважды в день не воздействовали или не изменяли свойства антикоагулянта варфарина, как это отражено в протромбиновом времени и в динамике INR после потребления однократной дозы варфарина 25 мг (фиг. 2 и 3).

Суммируя вышесказанное, обнаружили, что LCZ696 (соединение L) может быть безопасно одновременно введено для человека, проходящего лечение варфарином, и не требует дальнейшего изменения дозировки варфарина из-за отсутствия взаимодействия LCZ696 и варфарина.

Хотя изобретение было описано подробно в отношении вышеуказанных примеров, ясно, что различные модификации могут быть сделаны без отступления от сущности изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения сердечной недостаточности у человека, получающий терапию антикоагулянтами, включающий введение указанному человеку

а) фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество тринатрия [3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметил}амино)бутират]полу-пентагидрата и фармацевтически приемлемый носитель или

б) фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное

количество

(i) валсартана или его фармацевтически приемлемой соли;

(ii) сложного этилового эфира N-(3-карбокси-1-оксопропил)-(4S)-(п-фенилфенилметил)-4-амино-2R-метилбутановой кислоты или (2R,4S)-5-дифенил-4-ил-4-(3-карбоксыпропиониламино)-2-метилпентановой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли; и

(iii) фармацевтически приемлемый носитель,

где указанная терапия антикоагулянтами включает введение варфарина или его фармацевтически приемлемой соли, где совместное введение фармацевтической композиции и варфарина не показывает фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств (DDI).

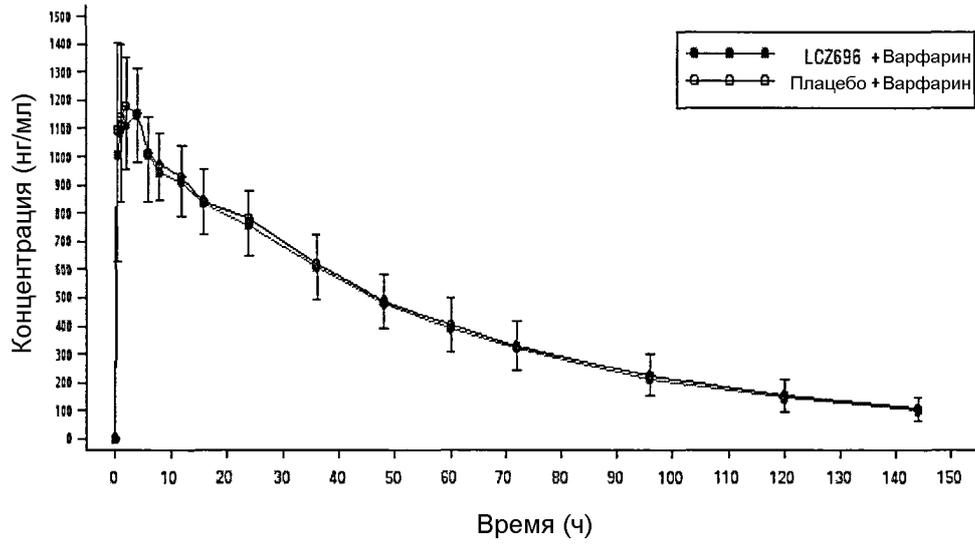
2. Способ по п. 1, где фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество тринатрия [3-((1S,3R)-1-дифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил-{2''-(тетразол-5-илат)дифенил-4'-илметил}амино)бутират]полу-пентагидрата и фармацевтически приемлемый носитель.

3. Способ по п. 1, где сердечной недостаточностью являются застойная сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, правожелудочковая недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса или сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

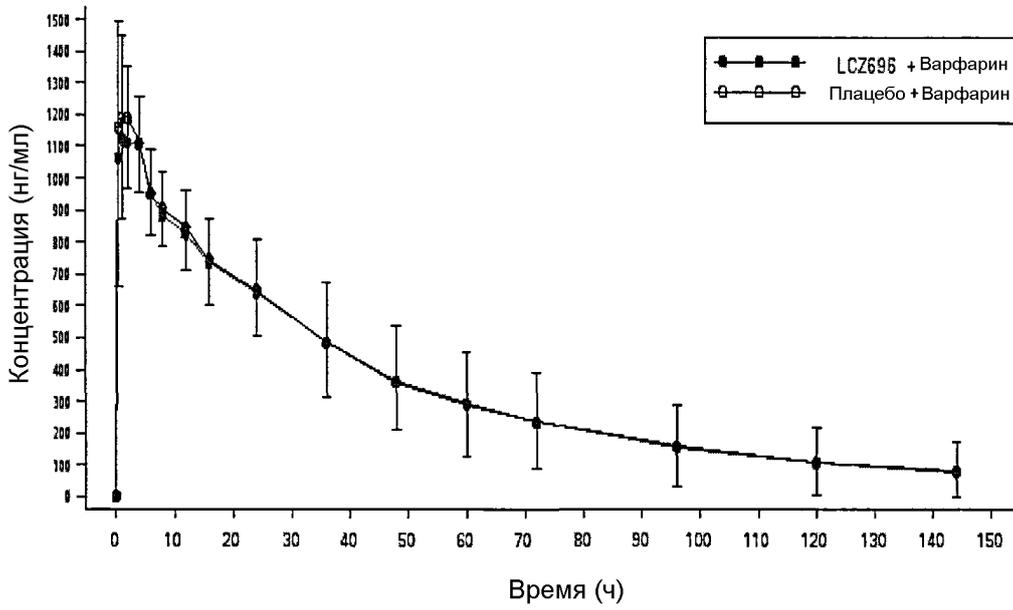
4. Способ по п. 1, где человек ранее перенес инфаркт миокарда.

5. Способ по п. 1, где человек имеет увеличенное сердце.

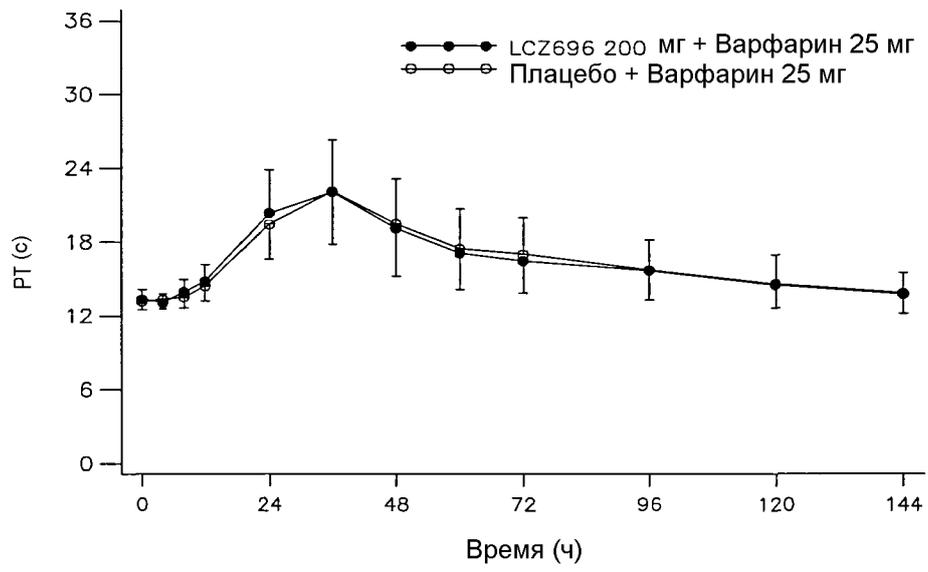
6. Способ по п. 1, где человек страдает атеросклерозом.



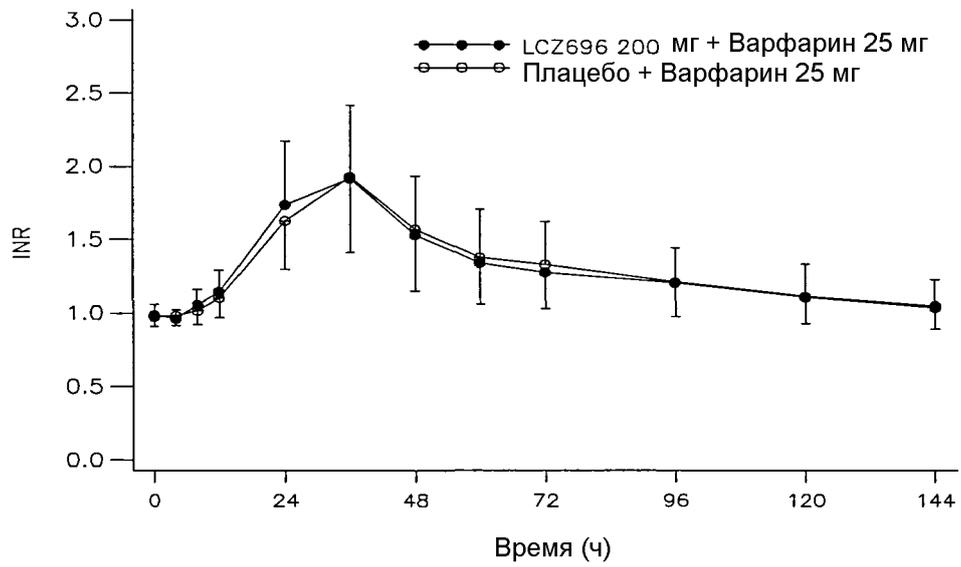
ФИГ. 1а



ФИГ. 1б



ФИГ. 2



ФИГ. 3