

Настоящее изобретение относится к способу профилактики или терапевтического лечения сердечно-сосудистых, сердечно-легочных, легочных или почечных заболеваний, прежде всего к способу предупреждения диабета и предиабетического состояния у людей с диагностированным диабетом или с подозрением на предиабетическое состояние или лечения метаболического синдрома и инсулинорезистентности у пациентов с нормальным кровяным давлением. Этот способ предусматривает совместное введение в организм нуждающегося в соответствующем лечении человека в эффективных количествах телмисартана, представляющего собой антагонист рецептора ангиотензина II, или одного из его полиморфов либо одной из его солей и симвастатина. Изобретение относится далее к соответствующим фармацевтическим композициям, содержащим телмисартан или его полиморф либо соль и симвастатин и применяемым в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного введения в организм обоих действующих веществ в целях профилактики или терапии указанных заболеваний, а также к комбинированному применению телмисартана или его полиморфа либо соли и симвастатина для получения фармацевтической композиции, предназначенной для профилактики или терапии указанных заболеваний.

Ангиотензин II (ANG II) играет важную роль в патофизиологии и прежде всего является наиболее сильнодействующим средством, повышающим кровяное давление у человека. Известно, что ANG II наряду со своим повышающим кровяное давление действием обладает также стимулирующим рост тканей действием, которое способствует левожелудочковой гипертрофии, утолщению сосудов, развитию атеросклероза, развитию почечной недостаточности и апоплексии. С другой стороны, брадикинин обладает сосудорасширяющим действием и защитным действием на ткани. Поэтому антагонисты ангиотензина II пригодны для лечения повышенного кровяного давления и застойной сердечной недостаточности у млекопитающих. Примеры антагонистов ангиотензина II можно найти в EP-A-0502314, EP-A-0253310, EP-A-0323841, EP-A-0324377, US 4355040 и US 4880804. Примерами антагонистов ангиотензина II служат кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, тазосартан, валсартан и телмисартан.

Гипотензивное действие антагонистов ангиотензина II и их защитное действие на почки описано, например, в следующих публикациях:

W. Wielen и др. Antihypertensive and renoprotective effects of telmisartan after long term treatment in hypertensive diabetic (D) rats, 2-й Международный симпозиум, посвященный антагонизму в отношении ангиотензина II (2nd Int. Symposium on Angiotensin II Antagonism), 15-18 февраля 1999 г., конференц-центр The Queen Elizabeth II Conference Center, Лондон, Великобритания, сборник рефератов (Book of Abstracts), реферат № 50;

J. Wagner и др. Effects of ATI receptor blockade on blood pressure and the renin angiotensin system in spontaneously hypertensive rats of the stroke prone strain, Clin. Exp. Hypertens., 1998, т. 20, с. 205-221;

M. Böhm и др. Angiotensin II receptor blockade in TGR(mREN2)27: effects of renin-angiotensin-system gene expression and cardiovascular functions, J. Hypertens., т. 13 (8), 1995, с. 891-899.

Другие защитные действия антагонистов ангиотензина II на почки, которые были выявлены при первых клинических исследованиях, описаны, например, в следующих публикациях:

S. Andersen и др. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy, Kidney Int., т. 57 (2), 2000, с. 601-606;

L.M. Ruilope, Renoprotection and renin-angiotensin system blockade in diabetes mellitus, Am. J. Hypertens., т. 10 (12 PT 2) Suppl., 1997, с. 325-331;

J.F.E. Mann, Valsartan and the kidney: Present and future, J. Cardiovasc. Pharmacol., т. 33, дополн. 1, 1999, с. 37-40.

Действие антагонистов ангиотензина II на эндотелиальную дисфункцию описано, например, в следующих публикациях:

E.L. Schiffrin и др. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan, Circulation, т. 101 (14), 2000, с. 1653-1659;

R.M. Touyz и др. Angiotensin II stimulates DNA and protein synthesis in vascular smooth muscle cells from human arteries: role of extracellular signal-regulated kinases, J. Hypertens., т. 17 (7), 1999, с. 907-916;

E.L. Schiffrin, Vascular remodelling and endothelial function in hypertensive patients: Effects of antihypertensive therapy, Scand. Cardiovasc. J., т. 32, дополн. 47, 1998, с. 15-21;

Prasad, Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis, Circulation, т. 101, 2000, с. 2349 и далее.

Известно далее, что антагонисты ангиотензина II способны избирательно блокировать AT1-рецептор, не затрагивая при этом AT2-рецептор, который играет определенную роль при угнетающих рост тканей воздействиях и способствующих регенерации тканей воздействиях.

В EP-A-1013273 описано далее применение антагонистов AT1-рецептора или модуляторов AT2-рецептора для лечения заболеваний, связанных с увеличением количества AT1-рецепторов в подэпителиальной области или с увеличением количества AT2-рецептора в эпителии, прежде всего для лечения различных легочных заболеваний.

С другой стороны, было установлено, что одновременно с гипертонией часто наблюдается также гиперлипидемия. Эти оба явления считаются основными факторами риска развития сердечно-

сосудистых заболеваний, которые часто приводят к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям. Так, например, на начальной стадии атеросклероза, представляющего собой болезнь, характеризующуюся образованием неравномерно распределенных отложений липидов во внутренней оболочке артерий, включая коронарную артерию, сонную артерию и периферические артерии, наблюдается высокий уровень холестерина в крови и высокий уровень липидов в крови. Подобное неравномерное распределение липидов характерно также для коронарных кардиопатий, представляющих собой сердечно-сосудистые заболевания, на тяжесть и возникновение которых влияет также наличие диабета, пол человека, табакокурение и возникающая при гипертонии как побочное явление левожелудочковая гипертрофия (Wilson и др. *Am. J. Cardiol.*, vol. 59 (14), 1987, p. 91G-94G).

Сахарный диабет типа 2 является проявлением двух патофизиологических явлений, а именно: сниженной секреции инсулина бета-клетками (базофильными инсулоцитами) поджелудочной железы и резистентности органов-мишеней к инсулину, которыми являются печень, скелетная мускулатура и жировая ткань. Обычно имеет место комплексное расстройство с проявлением обеих этих составляющих. Такое заболевание диагностируют как гипергликемию натощак, т.е. при этом заболевании концентрация сахара в крови после голодания в течение 10-12 ч превышает предельное значение, равное 125 мг глюкозы на дл плазмы. Целенаправленное лечение явного диабета типа 2 возможно соединениями из класса тиазолидиндионов (глитазонов). Эти соединения улучшают степень утилизации циркулирующего в системе кровообращения инсулина и таким путем приводят к снижению уровня сахара в крови (получившие поэтому название "сенситизаторы к инсулину"). Одновременно с этим через механизмы обратной связи снижается повышенный уровень инсулина, и тем самым уменьшается нагрузка на поджелудочную железу. Сенситизаторы к инсулину, такие как троглитазон, росиглитазон или пиоглитазон, проявляют подобное действие за счет связывания с определенными ядерными рецепторами, называемыми PPAR γ (от англ. "Peroxisomal Proliferator Activated Receptor", рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором).

В заявке WO 95/06410 описано применение антагонистов рецептора ангиотензина II для лечения хронических воспалительных заболеваний, включая системные аутоиммунные заболевания. При этом в качестве одного из нескольких примеров системных аутоиммунных заболеваний упоминается диабет. Отнесенный к аутоиммунным заболеваниям сахарный диабет типа 1 встречается преимущественно у молодых людей в возрасте до 30-ти лет, при этом при соответствующей генетической предрасположенности под влиянием различных факторов развивается инсулит с последующим разрушением В-клеток, в результате чего поджелудочная железа становится способна вырабатывать инсулин лишь в существенно меньших количествах или даже полностью перестает вырабатывать его. Сахарный диабет типа 2 не рассматривается как аутоиммунное заболевание.

Поскольку к моменту постановки диагноза, например, у каждого второго страдающего диабетом типа 2 пациента имеются признаки коронарного сердечного заболевания, возрастает тенденция усматривать возможные причины диабета в сложном нарушении обмена веществ, на наличие которого может указывать целый ряд факторов риска, таких как нарушенная толерантность к глюкозе, повышенный уровень сахара в крови натощак, инсулинорезистентность, повышенное кровяное давление, дислипидемия или ожирение туловища. Преобладание инсулинорезистентности наиболее выражено у пациентов с гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина, входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ЛВП). В этом случае говорят о предиабете типа 2, метаболическом синдроме, синдроме X или синдроме инсулинорезистентности. В первой фазе сниженная реакция органов-мишеней на инсулин обуславливает увеличение секреции инсулина поджелудочной железой для поддержания уровня сахара в крови в нормальных пределах. После нескольких лет избыточной, соответственно возрастающей выработки инсулина наступает момент, в который бета-клетки поджелудочной железы становятся не способны к дальнейшему увеличению секреции ими инсулина. На этом начинается фаза нарушенной толерантности к глюкозе. В этой фазе организм становится более не способен достаточно быстро реагировать на пиковые уровни глюкозы. В конечном итоге при длительном сохранении высокого уровня сахара в крови натощак проявляется диабет. Для терапии стенокардии, которая представляет собой заболевание, характеризующееся сильными сжимающими болями в груди, которые часто распространяются из области сердца в левое плечо и ниже в левую руку, часто используют комбинированное лечение β -блокаторами, нитратом или блокатором кальциевых каналов совместно со средством, понижающим уровень липидов в крови. Часто стенокардия связана с сердечной ишемией и обычно обусловлена коронарной болезнью. При хирургическом лечении у страдающих стенокардией пациентов нередко возникают осложнения, такие как рестеноз, которые проявляются либо в кратковременной пролиферативной реакции на вызванную ангиопластикой травму, либо в долговременном прогрессировании атеросклеротического процесса в трансплантированных сосудах и в сегментах, подвергнутых ангиопластике. Некоторые возможные терапевтические подходы к снижению уровня липидов и холестерина основаны на подавлении активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), представляющей собой фермент, который катализирует превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А в мевалонат, который образуется на раннем этапе метаболического пути биосинтеза холестерина. К известным инги-

биторам ГМГ-КоА-редуктазы относятся, например, соединения, которые являются производным грибного метаболита и присвоенные которым названия оканчиваются на "-статины", например правастатин, ловастатин, флувастатин, симвастатин или аторвастатин. Симвастатин является сильнодействующим ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и известен как ингибитор биосинтеза холестерина, действие которого основано на снижении уровня холестерина, входящего в состав липопротеина низкой плотности (Х-ЛНП). Наличие у этой молекулы подобной активности обуславливает ее привлекательность в лечении комбинированной гиперлипидемии, являющейся обычным в клинической практике расстройством, а тем самым и в профилактике развития атеромы. По результатам различных исследований было далее установлено, что снижение уровня Х-ЛНП обеспечивает защиту от коронарных сердечных заболеваний (см., например, результаты исследования "Scandinavian Simvastatin Survival Study" ("Скандинавского исследования влияния симвастатина на выживаемость", или 4S-исследования, опубликованные в *The Lancet*, т. 344, 1994, с. 1383-1389, или результаты исследования "Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia", опубликованные Shepherd и др. в *The New England Journal of Medicine*, т. 333, 1995, с. 1301-1307). Для определения способности статинов обеспечивать защиту от сердечных приступов, апоплексических ударов и коронарных сердечных заболеваний у больных инсулиннезависимым диабетом проводили целый ряд других исследований, в частности исследование "Collaborative Atorvastatin Diabetes Study" (CARDS-исследование), исследование "Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment" (AVERT-исследование) и исследование "Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes trial" (ASCOT-исследование).

Поскольку, как уже указывалось выше, повышенное кровяное давление часто возникает совместно с гиперлипидемией или симптомами диабета типа 2 и поскольку эти явления являются основными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые часто приводят к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям, для пациентов было бы предпочтительным использовать один единственный консервативный метод профилактики или лечения этих состояний. Помимо этого предпочтительно, чтобы подобная комбинированная терапия позволяла бы также повысить эффективность профилактики или лечения тех сердечно-легочных, легочных или почечных заболеваний, в отношении которых была выявлена действенность применения антагонистов ангиотензина II. Положенная в основу настоящего изобретения задача состояла в том, чтобы предложить лекарственные средства, которые были бы пригодны и для лечения повышенного кровяного давления, и для лечения гиперлипидемии, которые позволяли бы лечить метаболический синдром и инсулинорезистентность и которые одновременно можно было бы использовать для лечения явного диабета типа 2, а также для лечения первых симптомов комплексного нарушения обмена веществ на преддиабетической стадии и тем самым для предупреждения сахарного диабета типа 2.

Ранее уже были предложены методы комбинированной терапии, основанные на применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и антагонистов ангиотензина II, и соответствующие, содержащие их композиции.

Так, в частности, в WO 95/26188 описан способ лечения атеросклероза и снижения уровня холестерина, предусматривающий применение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы и антагониста ангиотензина II. В качестве возможных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые могут использоваться в этих целях, упоминаются правастатин, симвастатин и ловастатин. В качестве возможного антагониста ангиотензина II упоминается лосартан.

В WO 97/37688 описано комбинированное применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и антагонистов ангиотензина II для лечения многочисленных заболеваний, в частности гипертонии и атеросклероза. В качестве возможных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которые могут использоваться в этих целях, упоминаются правастатин, симвастатин, ловастатин и флувастатин.

В WO 99/11260 описано комбинированное применение особого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы и антагонистов ангиотензина II для снижения кровяного давления и уровня липидов, а также для лечения стенокардии и атеросклероза у млекопитающих. Под особым ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы подразумевается аторвастатин. В качестве возможных, предпочтительных для применения антагонистов ангиотензина II упоминаются лосартан, ирбесартан и валсартан. Другими упомянутыми в указанной публикации антагонистами ангиотензина II являются кандесартан и эпросартан.

В WO 00/45818 описано комбинированное применение ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы и антагониста ангиотензина II для улучшения состояния пациентов, страдающих диабетической невропатией, и прежде всего для повышения скорости проведения нервных импульсов и улучшения кровоснабжения нервов у страдающих диабетом пациентов. Упомянутые в указанной публикации примеры возможных комбинаций действующих веществ представляют собой комбинации таких статинов, как правастатин, симвастатин, церивастатин, флувастатин, аторвастатин и статины (Е), с такими антагонистами ангиотензина II, как лосартан, ирбесартан, валсартан и кандесартан, среди которых предпочтителен кандесартан.

В WO 01/15674 описана комбинация ингибитора системы ренин-ангиотензин с другим гипотензивным, снижающим уровень холестерина средством, диуретиком или аспирином, предназначенная для предотвращения сердечно-сосудистых событий, таких как апоплексический удар, застойная сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ухудшение стенокардии, остановка

сердца, процессы ревазуляризации, диабет и диабетические осложнения. В качестве примеров возможных комбинаций при этом упоминаются комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ, дипептидилкарбоксипептидаза I), т.е. соединений, присвоенные которым названия оканчиваются на "-прил", как, например, каптоприл, имидаприл, рамиприл и др., с одним из таких средств, понижающих уровень холестерина в крови, как ловастатин, правастатин, симвастатин или флувастатин.

Согласно настоящему изобретению неожиданно было установлено, что антагонист рецептора ангиотензина II телмисартан и его соли наряду с известным понижающим кровяное давление действием способны также повышать в клеточной системе степень экспрессии генов, о транскрипции которых известно, что она регулируется рецептором PPAR γ . Для обеспечения сравнимых условий этот эффект согласно настоящему изобретению можно обнаружить и количественно оценить с помощью линии стабильно трансформированных клеток (см. пример 2). При этом речь идет о СНО-клетках (клетках яичника китайского хомячка), полученных в результате трансформации двумя генетическими конструкциями. Первая из этих конструкций кодирует ген люциферазы из *Photinus pyralis* (de Wet J.R. Mol. Cell Biol. 7, 1987, с 725) под контролем искусственного промотора с пятикратным повтором связывающего участка дрожжевого белка Gal4 (см. последовательность в банке генов под номером AF058756). Вторая конструкция кодирует слитый белок, состоящий из лигандсвязывающего домена фактора транскрипции человеческого рецептора PPAR γ 2 (см. последовательность в банке генов под номером U79012) и из ДНК-связывающего домена дрожжевого белка GAL4 (аминокислоты 1-147; Sadowski I., Nucleic Acids Res. 17, 1989, p. 7539).

Об используемых в качестве антидиабетических средств тиазолидиндионах (например, росиглитазоне) известно, что они индуцируют транскрипцию регулируемых рецептором PPAR γ генов, связываясь с рецептором PPAR γ и активируя его. Количественной оценкой подобного действия в принятой согласно настоящему изобретению тест-системе может служить индуцированная люциферазная активность в линии трансформированных клеток. В случае телмисартана та же самая индукция люциферазной активности происходит вопреки ожиданиям не в результате связывания этого действующего вещества с рецептором PPAR γ . Связывание телмисартана с рецептором PPAR γ не удалось выявить ни в одной из различных тест-систем. Поэтому предполагается, что повышение аффинности кофакторных белков к рецептору PPAR γ под воздействием телмисартана, являющегося антагонистом рецептора ангиотензина II, приводит к пополнению кофакторных белков даже при отсутствии высокоаффинных искусственных лигандов рецептора PPAR γ . Этим обусловлена последующая, опосредуемая такими кофакторами активация транскрипции генов, в регуляции которых участвует рецептор PPAR γ . Поскольку тем самым индукция этих генов ответственна за антидиабетическое действие тиазолидиндионов, можно исходить из того, что в результате индукции тех же самых генов телмисартаном будет проявляться сравнимое антидиабетическое действие. В соответствии с этим телмисартан пригоден не только для лечения повышенного кровяного давления, но и для лечения и предупреждения сахарного диабета типа 2. Сюда же относится и лечение и предупреждение метаболического синдрома, синдрома X, соответственно синдрома инсулинорезистентности.

Обнаружение этого нового терапевтического действия у телмисартана и его солей означает, что они могут использоваться для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения людей или млекопитающих, которым показана профилактика или терапия сердечно-сосудистых, сердечно-легочных, легочных или почечных заболеваний и прежде всего у которых диагностирован сахарный диабет типа 2 или имеется подозрение на предиабетическое состояние либо у которых несмотря на нормальное кровяное давление остальные данные позволяют сделать вывод о наличии у них метаболического синдрома, называемого синдромом инсулинорезистентности. Подобные лекарственные средства пригодны, таким образом, для лечения и предупреждения диабета типа 2 и предиабета типа 2. Сюда же относится и лечение, и предупреждение метаболического синдрома, синдрома X, соответственно синдрома инсулинорезистентности. Особое значение имеет при этом возможность лечения людей, которым показана профилактика или терапия гипертонии в сочетании с гиперлипидемией или атеросклерозом, или возможность лечения астмы, бронхита или интерстициальных легочных заболеваний.

Сахарный диабет типа 2 проявляется в том, что уровень сахара в крови натощак превышает 125 мг глюкозы на 1 дл плазмы, при этом определение глюкозы в крови является стандартным методом анализа в повседневной медицинской практике. У больного диабетом через 2 ч после приема натощак 75 г глюкозы уровень сахара в крови, определяемый пробой на толерантность к глюкозе, превышает 200 мг глюкозы на 1 дл плазмы. При проведении пробы на толерантность к глюкозе исследуемому после голодания в течение 10-12 ч дают принять перорально 75 г глюкозы и сразу же после приема глюкозы, а также через 1 ч, соответственно, 2 ч после приема глюкозы определяют уровень сахара в крови. У здорового человека уровень сахара в крови перед приемом глюкозы должен составлять от 60 до 110 мг на 1 дл плазмы, через 1 ч после приема глюкозы должен быть ниже 200 мг на 1 дл плазмы, а по истечении 2 ч после приема глюкозы должен быть ниже 140 мг на 1 дл плазмы. Содержание же сахара в крови по истечении 2 ч после приема глюкозы на уровне от 140 до 200 мг свидетельствует также о нарушенной толерантности к глюкозе.

Наиболее показательным признаком предиабета (предиабетического состояния) является возможность выявления у пациента инсулинорезистентности. Следует отметить, что превышение потребности одного человека в инсулине для поддержания его глюкозного гомеостаза в 2-3 раза потребности другого человека в инсулине может не являться прямым указанием на наличие патологического состояния. Наиболее информативным методом выявления инсулинорезистентности является гиперинсулинемический эугликемический "клэмп"-тест (гиперинсулинемическая эугликемическая нагрузка). Этим методом определяют отношение концентрации инсулина в крови к концентрации глюкозы в крови при комбинированной длительной инфузии инсулина одновременно с глюкозой. Об инсулинорезистентности можно говорить, когда степень поглощения (усвоения) глюкозы лежит ниже 25-го перцентиля от исследовавшейся фоновой популяции (согласно определению ВОЗ). Несколько менее сложными по сравнению с исследованием "клэмп"-методом являются так называемые минимальные модели, при использовании которых в ходе внутривенной пробы на толерантность к глюкозе через заданные временные интервалы измеряют концентрации инсулина и глюкозы в крови и на основе полученных данных оценивают инсулинорезистентность. Другим методом выявления инсулинорезистентности является математическая модель НОМА (от англ. "Homeostasis Model Assesment", модельная оценка гомеостаза). В этом случае инсулинорезистентность оценивают по концентрации глюкозы и инсулина в плазме натощак. Однако этот метод не позволяет отличить печеночную инсулинорезистентность от периферической. В повседневной практике все эти методы мало пригодны для оценки инсулинорезистентности. В повседневной клинической практике для оценки инсулинорезистентности обычно используют иные параметры. Предпочтительно в этих целях использовать метод, основанный на определении концентрации триглицеридов в крови пациента, поскольку между повышенным уровнем триглицеридов и наличием инсулинорезистентности существует значимая корреляция.

Так, в частности, все основания подозревать у пациента предиабетическое состояние можно в том случае, когда уровень сахара в крови натощак превышает максимальное нормальное значение, равное 110 мг глюкозы на 1 дл плазмы, но не превышает релевантного для диабета предельного значения, равного 125 мг глюкозы на 1 дл плазмы, т.е. соответствует промежуточному значению между двумя указанными значениями. Другим признаком, указывающим на предиабетическое состояние, является нарушенная толерантность к глюкозе, т.е. состояние, при котором при проведении пробы на толерантность к глюкозе уровень глюкозы в крови через 2 ч после приема натощак 75 г глюкозы составляет от 140 до 200 мг на 1 дл плазмы.

Основания предполагать наличие предиабетического состояния имеются и в том случае, когда концентрация триглицеридов в крови превышает 150 мг/дл. Подобное подозрение усиливается при низком уровне в крови холестерина, входящего в состав ЛВП. У женщин за низкий уровень входящего в состав ЛВП холестерина (ЛВП-холестерина) считается уровень ниже 40 мг на 1 дл плазмы, а у мужчин - ниже 50 мг на 1 дл плазмы. Метод определения уровня триглицеридов и ЛВП-холестерина в крови также относится к стандартным методам анализа в медицине и описан, например, Thomas L. (ред.) в "Labor und Diagnose", изд-во TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000. Подозрение на наличие предиабетического состояния дополнительно усиливается в том случае, когда уровень сахара в крови натощак одновременно превышает 110 мг глюкозы на 1 дл плазмы. Если измеренные уровни указанных выше веществ не выходят за предельные значения, то в качестве дополнительного вспомогательного критерия, позволяющего судить о наличии или отсутствии предиабетического состояния, можно использовать отношение объема (окружности) талии к объему (окружности) бедер. Показания к соответствующему лечению имеются в том случае, когда у женщин это отношение превышает 0,8, а у мужчин превышает 1.

Показания к применению телмисартана для лечения диабета, соответственно предполагаемого предиабетического состояния имеются прежде всего при необходимости лечения и гипертонии. О гипертонии говорят в том случае, когда систолическое кровяное давление превышает 140 мм рт.ст., а диастолическое кровяное давление превышает 90 мм рт.ст. Пациенту, уже страдающему явным диабетом, на сегодняшний день рекомендуется снижать систолическое кровяное давление до величины менее 130 мм рт.ст., а диастолическое кровяное давление - до величины менее 80 мм рт.ст. Для снижения кровяного давления до этих значений иногда показано применение антагониста рецептора ангиотензина II в комбинации с диуретиком или антагонистом кальция. Термин "диуретик" охватывает тиазиды, соответственно их аналоги, такие как гидрохлортиазид (HCTZ), клопамид, ксипамид или хлорталидон, антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон или эплеренон, а также иные диуретики, которые пригодны для лечения повышенного кровяного давления, такие как фуросемид и пиретанид, и их комбинации с амилоридом и триамтереном.

Настоящее изобретение означает, что людям, которым назначено лечение повышенного кровяного давления, применение телмисартана, являющегося антагонистом рецептора ангиотензина II, всегда показано в тех случаях, когда требуется предупредить развитие предиабетического состояния, соответственно требуется лечение явного диабета.

Идентифицируемую причину повышенного кровяного давления (вторичной гипертензии), которое может быть обусловлено, например, заболеванием почек, удастся установить только в 10% всех случаев его проявления. Обычно вторичную гипертензию удастся устранить за счет лечения соответствующего

заболевания, которым она обусловлена, и тем самым за счет устранения ее причины. Однако почти в 90% всех случаев появления повышенного кровяного давления речь идет о первичной гипертензии, точная причина возникновения которой неизвестна и непосредственное излечение от которой тем самым невозможно. Отрицательные последствия повышенного кровяного давления можно уменьшить за счет изменения образа жизни и правильного лечения. Вероятную причину повышенного кровяного давления скорее всего следует усматривать во взаимосвязи отдельных факторов риска, соответственно в совместном их появлении. По наблюдениям повышенное кровяное давление все чаще встречается при нарушениях жирового обмена и обмена сахара. Подобные нарушения часто остаются незамеченными на начальной стадии их развития, однако их можно выявить по повышенному уровню триглицеридов и глюкозы в крови, а также по пониженному уровню ЛВП-холестерина в крови. Эти нарушения на несколько более поздней стадии их прогрессирования можно дополнительно распознать по медленно прогрессирующему ожирению. Подобные нарушения можно объяснить возрастающей инсулинорезистентностью. С уменьшением эффективности инсулина возрастает степень нарушения жирового обмена и обмена сахара. В сочетании все эти нарушения в конечном итоге увеличивают вероятность развития сахарного диабета и преждевременного возникновения сердечного или сосудистого заболевания или преждевременной смерти от него.

Поскольку первичная, или эссенциальная, гипертензия представляет собой многофакторное заболевание, представляется маловероятным, чтобы инсулинорезистентность или гиперинсулинемия являлась единственной причиной повышенного кровяного давления. Однако результаты целого ряда наблюдений указывают на то, что нарушения инсулинового обмена оказывают гипертензивное действие и тем самым предрасполагают к повышенному кровяному давлению. В этом отношении можно говорить о гипертензивной инсулинорезистентности. Так, в частности, у примерно 50% гипертоников с нормальным весом тела и у их нормотензивных родственников первой степени уже можно обнаружить признаки инсулинорезистентности. У страдающих ожирением пациентов обнаруживается не только повышенная степень инсулинорезистентности, но и более тесная связь (корреляция) между гипертонией и гиперинсулинемией, чем у худых гипертоников.

По оценке примерно у трети взрослого населения, проживающего в тех районах Земли, в которых наблюдается переизбыток продовольствия, повышенное кровяное давление встречается при нарушениях жирового обмена и обмена сахара, причем это число будет только возрастать. В связи с вышеизложенным существует потребность в лекарственных средствах, которые позволяли бы замедлить или даже полностью остановить прогрессирование указанных выше метаболических нарушений на как можно более ранней стадии и применение которых одновременно с этим не влекло бы за собой вредных для здоровья последствий, проявляющихся в повышении кровяного давления.

В соответствии с этим в настоящем изобретении предлагается лекарственное средство, которое может использоваться не только для одновременного лечения гипертонии и гиперлипидемии, но и для лечения явного диабета типа 2, соответственно первых признаков комплексного нарушения обмена веществ, характерного для преддиабетического состояния. Предлагаемая в изобретении новая комбинация действующих веществ наиболее пригодна для лечения и предупреждения указанной выше гипертензивной инсулинорезистентности, которая представляет собой состояние, характеризующееся недостаточной степенью утилизации циркулирующего в системе кровообращения инсулина, в сочетании с обусловленным ею повышением кровяного давления. Тем самым настоящим изобретением предусмотрено также предупреждение диабета у пациентов, которым назначено соответствующее лечение по поводу повышенного кровяного давления и гиперлипидемии. Назначение комбинации из телмисартана и симвастатина для контроля кровяного давления, гиперлипидемии или гипертензивной инсулинорезистентности сразу же при появлении одного из вышеуказанных признаков преддиабетического состояния позволяет замедлить возникновение явного диабета типа 2 или даже воспрепятствовать его возникновению.

Резюмируя сказанное выше, можно констатировать, что телмисартан и его фармацевтически приемлемые соли не связываются *in vitro* с лигандсвязывающим доменом человеческого рецептора PPAR γ , однако приводят к индукции люциферазной активности при добавлении к культуральной среде, содержащей линию стабильно трансформированных кодирующей рецептор PPAR γ последовательностью клеток с репортерным геном, которые:

- а) экспрессируют слитый белок, состоящий из лигандсвязывающего домена фактора транскрипции человеческого рецептора PPAR γ , а также из ДНК-связывающего домена дрожжевого белка GAL4, и
- б) содержат ген люциферазы под контролем пятикратно повторяющегося связывающего участка дрожжевого белка Gal4.

Получение такой линии стабильно трансформированных кодирующей рецептор PPAR γ последовательностью клеток, содержащих репортерный ген, описано в примере 2.

Связывание телмисартана *in vitro* с лигандсвязывающим доменом человеческого рецептора PPAR γ 2 отсутствует в том случае, когда его невозможно обнаружить при анализе методом AlphaScreen (Ullmann E.F. и др. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 1994, с. 5426-5430). Вместо анализа методом AlphaScreen можно также использовать SPA-анализ (Mukherjee R. и др. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 81, 2002, с. 217-225) или

ЯМР-исследование (Johnson В.А. и др. J. Mol. Biol. 298, 2000, с. 187-194). Обычно ни одним из этих методов не удается обнаружить связывание телмисартана с рецептором.

При целесообразности или необходимости комбинированного применения блокатора рецептора ангиотензина II и одного или нескольких других терапевтических действующих веществ в качестве блокатора рецептора ангиотензина II предпочтительно использовать телмисартан, поскольку он представляет собой действующее вещество, которое объединяет в себе понижающие кровяное давление свойства с противодиабетическими свойствами, соответственно которое способствует предупреждению диабета. По этой причине вышеописанные комбинации действующих веществ, одним из которых является телмисартан, а другим - ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы симвастатин, позволяют достичь прогресса в терапевтическом лечении сердечно-сосудистых, сердечно-легочных, легочных или почечных заболеваний, прежде всего в терапии требующих одновременного лечения гипертонии, гиперлипидемии, предиабетического состояния или явного диабета типа 2, остеопороза или болезни Альцгеймера, а также в профилактике диабета.

По наблюдениям совместное применение телмисартана или его полиморфа либо соли в терапевтически эффективном количестве и симвастатина в терапевтически эффективном количестве вне зависимости от известной понижающей кровяное давление активности действующего вещества телмисартана и вне зависимости от антигиперлипидемической активности действующего вещества симвастатина неожиданно позволяет достичь значительных преимуществ, проявляющихся в высокой эффективности профилактики или терапии сердечно-сосудистых, сердечно-легочных, легочных или почечных заболеваний у нуждающихся в таком лечении людей, перед применением указанных антагониста ангиотензина II и ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы по отдельности. Так, например, предлагаемая в изобретении комбинация действующих веществ позволяет эффективно контролировать экспрессию матриксной металлопротеиназы ММР-9, экспрессия которой усиливается при хронических воспалениях дыхательных путей или при диабете типа 2. Предлагаемая в изобретении комбинация действующих веществ позволяет также воспрепятствовать повышению уровня в плазме цитокина CD40L, который стимулирует возникновение воспалений. Повышенный уровень в плазме цитокина CD40L является известным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Помимо этого при применении предлагаемой в изобретении комбинации действующих веществ улучшаются также результаты профилактики или терапии эндотелиальной дисфункции, соответственно улучшается эндотелиальная функция и обеспечивается защита органов, тканей и сосудов при заболеваниях, при которых существует необходимость контролировать и кровяное давление, и уровень липидов. Так, в частности, применение предлагаемой в изобретении комбинации действующих веществ позволяет повысить эластичность артерий и интенсифицировать выработку в коже фактора NO (фактора релаксации эндотелия), представляющего собой маркер эндотелиальной функции.

Кроме того, предлагаемая в изобретении комбинация действующих веществ оказывает высокоэффективное профилактическое или лечебное действие в следующих ситуациях:

при показаниях (А), на которые можно положительно влиять за счет ингибирования опосредуемого АТ1-рецептором действия и поддержания опосредуемого АТ2-рецептором действия ангиотензина II (ANG II) и за счет ингибирования действия ГМГ-КоА-редуктазы, благодаря чему тем самым можно также усиливать опосредуемое брадикинином действие и можно добиться антигиперлипидемического действия, или

при показаниях (Б), обусловленных увеличением количества АТ1-рецепторов в подэпителиальной области или увеличением количества АТ2-рецепторов в эпителии.

При показаниях (А) предлагаемую в изобретении комбинацию действующих веществ целесообразно использовать в следующих целях:

для комбинированного лечения гипертонии и гиперлипидемии;

для уменьшения вероятности апоплексических ударов, острых инфарктов миокарда или случаев сердечно-сосудистой смерти, прежде всего у людей с повышенным риском нежелательных сердечно-сосудистых событий или апоплексических ударов;

для обеспечения защитного действия на почки, например, при почечной недостаточности или диабетической нефропатии;

для предотвращения левожелудочковой гипертрофии, утолщения сосудов, например для предотвращения утолщения стенок кровеносных сосудов после операций на сосудах, для увеличения вероятности выживания после пересадки сердца, для предотвращения артериального рестеноза после ангиопластики, для профилактики или лечения атерогенных нарушений, таких как атеросклероз, для защиты от заболеваний коронарной артерии, для предотвращения прогрессирования атеромы и для профилактики диабетической ангиопатии;

для снижения уровня холестерина, уровня фибриногена в плазме и вязкости плазмы, для ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток, для снижения способности макрофагов окислять ЛНП, для защиты клеток сердечной мышцы от поражений вследствие гипоксии и для снижения уровня ингибитора-1 активатора плазминогена (РАI-1);

для профилактики или лечения ишемических нарушений периферического кровообращения и ише-

мии миокарда (стенокардии);

для предотвращения прогрессирования сердечной недостаточности после инфарктов миокарда.

К показаниям (Б) для применения предлагаемой в изобретении комбинации действующих веществ относятся следующие:

обструктивные заболевания дыхательных путей, хронические обструктивные легочные заболевания, такие как бронхит или хронический бронхит, эмфизема, например, вследствие астмы, кистозный фиброз, интерстициальные легочные заболевания, рак легкого, заболевания легочных сосудов и повышенное сопротивление потоку воздуха при форсированном выдохе;

респираторный дистресс-синдром у взрослых (РДСВ), снижение пролиферативной активности эпителия при раке легких и молочной железы, септические синдромы, поражения легких, такие как пневмония, отсасывание содержимого желудка, травма грудной клетки, шок, ожоги, жировые эмболии, общее искусственное кровообращение, кислородное отравление, геморрагический панкреатит, интерстициальные и бронхоальвеолярные воспаления, прежде всего обусловленные повышенной экспрессией матриксной металлопротеиназы, такой как ММП-9, пролиферация эпителиальных и интерстициальных клеток, отложение коллагена и фиброз.

В соответствии с этим в настоящем изобретении предлагается способ профилактики или лечения гипертонии и гиперлипидемии, прежде всего у млекопитающего с диагностированным диабетом или с подозрением на преддиабетическое состояние, заключающийся в совместном введении в организм эффективного количества симвастатина, представляющего собой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, и эффективного количества телмисартана, представляющего собой антагонист ангиотензина II, или его полиморфа либо соли.

Настоящее изобретение относится далее к комбинированному применению симвастатина и телмисартана или его полиморфа либо соли для получения фармацевтической композиции, предназначенной для профилактики или терапевтического лечения гипертонии в сочетании с гиперлипидемией, прежде всего при наличии диагностированного диабета или подозрения на преддиабетическое состояние.

Тем самым, обеспечиваемый предлагаемым в изобретении способом положительный эффект основан преимущественно на защитном действии комбинированного лечения на органы, ткани и сосуды, а также на профилактическом действии, направленном на предупреждение диабета.

Упомянутые выше неожиданные преимущества можно объяснить более эффективной блокадой опосредуемого АТ1-рецептором действия ангиотензина II, опосредуемым АТ2-рецептором действием ангиотензина II, которое не затрагивается подобным специфическим антагонистом ангиотензина II, в сочетании с усилением опосредуемого брадикинином действия, аналогичной рецептору PPAR γ активацией транскрипции и достижением антигиперлипидемического действия, оказываемого симвастатином. Так, например, по наблюдениям совместное введение в организм специфического антагониста ангиотензина II, каковым является телмисартан, или его полиморфа либо соли и специфического ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, каковым является симвастатин, в значительной мере способствует предотвращению случаев сердечно-сосудистой смерти и сокращению общей летальности, прежде всего предотвращению апоплексических ударов и острых инфарктов миокарда, по сравнению с введением в организм только одного из этих действующих веществ.

С учетом этого в предпочтительном варианте предлагаемый в изобретении способ позволяет за счет совместного введения в организм телмисартана или его полиморфа либо соли и симвастатина снизить риск апоплексических ударов и острых инфарктов миокарда у нуждающихся в лечении людей или млекопитающих, прежде всего у людей с явным диабетом типа 2 или с подозрением на преддиабетическое состояние либо с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или апоплексических ударов.

Помимо этого по наблюдениям комбинированное лечение и соответствующие композиции, которые содержат определенное количество симвастатина, являющегося ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, совместно с определенным количеством телмисартана, являющегося антагонистом ангиотензина II, или его полиморфа либо соли, высокодейственны при регулировании кровяного давления и при регулировании уровня липидов у млекопитающего. Ожидается, что синергетический эффект от применения подобной особой комбинации действующих веществ значительно превысит эффект от применения соответствующих традиционных комбинаций. Под синергетической комбинацией действующих веществ, предназначенной для регулирования кровяного давления и регулирования уровня липидов, подразумевается комбинация, которая содержит симвастатин и телмисартан или его полиморф либо соль в таких количествах, которых при применении каждого из этих действующих веществ по отдельности было бы недостаточно для достижения такого же терапевтического действия, которое достигается при введении в организм обоих этих средств в комбинации между собой, и при которых комбинированное действие терапевтических средств превышает суммарное терапевтическое действие, достигаемое при использовании каждого из этих терапевтических средств по отдельности в тех же количествах.

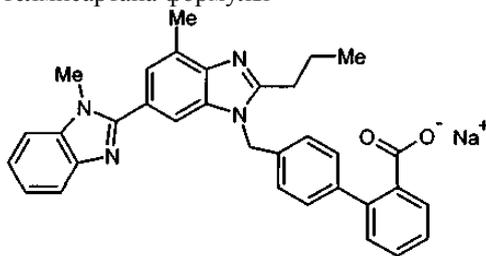
Еще одним объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие телмисартан или одну из его солей в комбинации с симвастатином, а также способ получения таких композиций. Предлагаемые в изобретении композиции предназначены для лечения человека или млеко-

питающего в целях профилактики или терапии указанных выше заболеваний или симптомов и содержат телмисартан и симвастатин, необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемыми разбавителями и/или носителями, а именно, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при профилактике или терапии этих заболеваний или симптомов.

Такие комбинации действующих веществ, обычно совместно с одним или несколькими вспомогательными веществами, используемыми в технологии приготовления лекарственных средств, такими как маннит, сорбит, ксилит, сахароза, карбонат кальция, фосфат кальция, лактоза, натриевая соль кросскармеллозы (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сшитой), кроссповидон, натрийкрахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлоза (с низкой степенью замещения), кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидон), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, тальк, карбоксиметилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы, поливинилацетат, вода, вода/этанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, цетилстеариловый спирт или жиродержащие вещества, например, отвержденный жир, либо их соответствующими смесями перерабатывают в обычные галеновы формы, такие как таблетки, драже, капсулы, порошки, суспензии или суппозитории.

Таблетки изготавливают, например, смешением действующего вещества или действующих веществ с одним или несколькими вспомогательными веществами с последующим прессованием полученной смеси. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев. В качестве примера вспомогательных веществ, используемых при изготовлении таблеток, можно назвать инертные разбавители, такие как маннит, сорбит, ксилит, сахароза, карбонат кальция, фосфат кальция и лактоза, разрыхлители, такие как натриевая соль кросскармеллозы (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сшитой), кроссповидон, натрийкрахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлоза (с низкой степенью замещения) и кукурузный крахмал, связующие, такие как поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидон), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и крахмал, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарилфумарат натрия и тальк, средства для обеспечения пролонгированного действия (депо-эффекта), такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы и поливинилацетат, и допущенные к применению в фармацевтике красители, такие как оксиды железа.

Во всех аспектах изобретения под антагонистом ангиотензина II телмисартаном имеется в виду соединение 4'-[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)бензимидазол-1-илметил]бифенил-2-карбоновая кислота или ее полиморфы либо соли, предпочтительно натриевая соль. Телмисартан уже имеется на рынке, например, под названием Micardis®. Телмисартан описан, например, в EP 0502314 и US 5591762. Полиморфные модификации телмисартана описаны, например, в WO 00/43370, US 6358986 и US 6410742. Соли телмисартана описаны, например, в WO 03/037876. Так, например, в WO 03/037876 говорится, что натриевую соль телмисартана формулы



можно избирательно получать в кристаллической полиморфной форме за счет соответствующего выбора технологических условий. Эта кристаллическая форма натриевой соли телмисартана имеет температуру плавления $T=245\pm 5^\circ\text{C}$ (которую определяли дифференциальной сканирующей калориметрией с использованием устройства Mettler-Toledo DSC82 при скорости нагрева 10 К/мин). Натриевую соль телмисартана можно получать одним из двух методов, которые рассмотрены ниже в примерах.

Во всех аспектах изобретения под ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы симвастатином имеется в виду соединение 1,2,3,7,8,8а-гексагидро-3,7-диметил-8-[2-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пирин-2-ил]этил-1-нафталиновый эфир 2,2-диметилмасляной кислоты, которое выпускается и поставляется на рынок, например, под товарным знаком Zocor®. Симвастатин описан, например, в EP 0033538 и US 4444784.

Под совместным введением в организм обоих действующих веществ подразумевается последовательное во времени или одновременное, предпочтительно одновременное, их введение в организм. При последовательном введении телмисартан можно вводить в организм до или после введения симвастатина.

Действующие вещества можно вводить в организм перорально, трансбуккально, парентерально, путем ингаляции или ректально либо применять местно, предпочтительно перорально. При парентеральном применении действующие вещества можно вводить в организм путем подкожных, внутривенных, внутримышечных и внутривидинных инъекций, а также путем инфузии.

Для перорального введения в организм действующих веществ можно использовать самые разнообразные лекарственные формы, т.е. действующие вещества можно перерабатывать совместно с различными фармацевтически приемлемыми инертными носителями в таблетки, капсулы, пастилки, леденцы, порошки, спреи, водные суспензии, микстуры (эликсиры), сиропы и т.п. К используемым в этих целях носителям относятся твердые разбавители или наполнители, стерильные водные среды и различные нетоксичные органические растворители. Помимо этого в состав подобных лекарственных форм для перорального применения можно включать подслащающие и/или вкусовые вещества, в качестве которых можно использовать разнообразные средства, обычно используемые в этих целях. В целом применяемые согласно изобретению действующие вещества должны присутствовать в подобных лекарственных формах для перорального применения в таких, выбираемых в интервале концентраций от примерно 0,5 до примерно 90 мас.% в пересчете на массу всей композиции количествах, которые обеспечивают получение требуемых лекарственных форм в дозах на один прием. К другим приемлемым лекарственным формам, в виде которых можно применять используемые согласно изобретению действующие вещества, относятся известные специалистам в данной области формы приготовления и устройства с контролируемым высвобождением действующего(их) вещества(в). Для перорального введения действующих веществ можно использовать таблетки, содержащие различные носители, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, совместно с различными разрыхлителями, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал или тапиока, альгиновая кислота и определенные комплексные силикаты, а также совместно со связующими, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и гуммиарабик. Помимо этого в составе таблеток могут использоваться смазывающие вещества, к которым относятся, например, стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк или составы аналогичного типа и которые могут применяться также в качестве наполнителей в заполненных мягко- и твердожелатиновых капсулах. Сюда же относятся лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если для перорального применения предполагается использовать водные суспензии и/или микстуры (эликсиры), то действующие вещества можно объединять с различными подслащающими или вкусовыми веществами, подкрашивающими средствами или красителями и необязательно эмульгаторами и/или водой, этанолом, пропиленгликолем, глицерином и их самыми разнообразными комбинациями. Для парентерального применения можно использовать растворы действующих веществ в кунжутном или арахисовом масле или в водном пропиленгликоле, а также в стерильных водных растворах соответствующих фармацевтически приемлемых солей. Подобным водным растворам при необходимости следует соответствующим образом придавать буферные свойства, а жидкому разбавителю при необходимости следует придавать изотоничность добавлением достаточных количеств поваренной соли или глюкозы. Такие особые водные растворы пригодны прежде всего для внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций. При этом стерильные водные среды можно легко получать известными специалистам в данной области обычными методами. Так, например, в качестве жидкого разбавителя обычно используется дистиллированная вода. Готовый препарат пропускают через приемлемый бактериальный (стерилизационный) фильтр, например, фильтр из спеченного стекла, диатомовой земли или неглазурованного фарфора. К предпочтительным фильтрам такого типа относятся фильтры Беркефельда, свечи Шамберлана и фильтры Зейтца (металлический фильтр с асбестоцеллюлозными пластинами, устанавливаемыми в его цилиндрической части), через которые жидкость прокачивается всасывающим насосом и сливается в стерильную емкость. При проведении необходимых для приготовления таких инъекционных растворов стадий в ходе всего процесса их получения следует соблюдать условия, обеспечивающие получение стерильных конечных продуктов. К числу лекарственных форм для трансдермального введения в организм особых действующих веществ, соответственно их комбинаций, относятся, например, растворы, примочки, мази, кремы, гели, суппозитории, препараты с замедленным высвобождением действующих веществ и устройства для этих целей. В состав подобных лекарственных форм входит(ят) прежде всего действующее(ие) вещество(а), а также могут входить этанол, вода, интенсифицирующие проникновение через кожу вещества и инертные носители, например, гелеобразователи, минеральное масло, эмульгаторы, бензиловый спирт и т.п.

Готовые лекарственные формы содержат симвастатин в количествах, эквивалентных, например, 2,5-40 мг, предпочтительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 мг симвастатина. Симвастатин назначают при пероральном применении в суточной дозировке примерно от 0,625 (или 0,009 мг/кг веса тела человека массой 70 кг) до примерно 450 мг (или 6,43 мг/кг веса тела человека массой 70 кг), а при парентеральном применении - в суточной дозировке, равной примерно 20 мг (0,286 мг/кг веса тела человека массой 70 кг), предпочтительно назначают перорально в суточной дозировке примерно от 1,25 (0,018 мг/кг веса тела человека массой 70 кг) до примерно 80 мг (1,428 мг/кг веса тела человека массой 70 кг). При пероральном применении симвастатин наиболее предпочтительно назначать в суточной дозировке, равной примерно 2,5 мг (0,036 мг/кг веса тела человека массой 70 кг), примерно 5 мг (0,071 мг/кг веса тела человека массой 70 кг), примерно 10 мг (0,143 мг/кг веса тела человека массой 70 кг), примерно 20 мг (0,286 мг/кг веса тела человека массой 70 кг) или примерно 40 мг (0,571 мг/кг веса тела человека массой 70 кг), а непосредственно в начале курса лечения - в суточной дозировке, равной примерно 10 мг.

Готовые лекарственные формы содержат телмисартан в количествах, эквивалентных, например, 20-200 мг, предпочтительно 20, 40, 80, 120, 160 или 200 мг телмисартана в форме свободной кислоты. При комбинировании этого действующего вещества с HCTZ или хлорталидоном содержание такого диуретика в лекарственной форме должно составлять, например, от 10 до 50 мг, предпочтительно 50, 25 или 12,5 мг. Телмисартан или его полиморфы либо соли назначают при пероральном применении в суточной дозировке от 10 (или 0,143 мг/кг веса тела человека массой 70 кг) до 500 мг (7,143 мг/кг веса тела человека массой 70 кг), а при парентеральном применении - в суточной дозировке, равной примерно 20 мг (0,286 мг/кг веса тела человека массой 70 кг), предпочтительно назначают перорально в суточной дозировке от 20 мг (0,286 мг/кг веса тела человека массой 70 кг) до 100 мг (1,429 мг/кг веса тела человека массой 70 кг). При пероральном применении телмисартан или его полиморфы либо соли наиболее предпочтительно назначать в суточной дозировке, составляющей от 40 (0,571 мг/кг веса тела человека массой 70 кг) до 80 мг (1,143 мг/кг веса тела человека массой 70 кг), или, в частности, в дозировке, равной примерно 80 мг (1,143 мг/кг веса тела человека массой 70 кг).

В предпочтительном варианте соотношение (по массе) между симвастатином и телмисартаном или его полиморфами либо солями в фармацевтической комбинации должно составлять от 1:100 до 100:1.

В наиболее предпочтительных вариантах симвастатин назначают совместно с телмисартаном или его полиморфом либо солью перорально в следующих суточных дозировках:

- 5 мг симвастатина и 40 мг телмисартана (или его полиморфа либо соли),
- 5 мг симвастатина и 80 мг телмисартана (или его полиморфа либо соли),
- 10 мг симвастатина и 40 мг телмисартана (или его полиморфа либо соли),
- 10 мг симвастатина и 80 мг телмисартана (или его полиморфа либо соли),
- 20 мг симвастатина и 40 мг телмисартана (или его полиморфа либо соли),
- 20 мг симвастатина и 80 мг телмисартана (или его полиморфа либо соли).

Согласно одному из предпочтительных вариантов предлагаемые в изобретении фармацевтические композиции содержат симвастатин в количестве от 0,625 до 450 мг и телмисартан в количестве от 10 до 500 мг в отдельных лекарственных формах в дозах на один прием, необязательно совместно с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями и/или носителями.

В других предпочтительных вариантах предлагаемые в изобретении фармацевтические композиции содержат симвастатин в количестве от 1,25 до 80 мг и телмисартан в количестве от 20 до 100 мг в отдельных лекарственных формах в дозах на один прием, необязательно совместно с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями и/или носителями.

В другой предпочтительной подгруппе предлагаемых в изобретении фармацевтических композиций они содержат симвастатин в количестве от 2,5 до 20 мг и телмисартан в количестве от 40 до 80 мг в отдельных лекарственных формах в дозах на один прием, необязательно совместно с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями и/или носителями.

В следующей предпочтительной подгруппе предлагаемых в изобретении фармацевтических композиций они содержат симвастатин в количестве 5, 10 или 20 мг и телмисартан в количестве 40 или 80 мг в отдельных лекарственных формах в дозах на один прием, необязательно совместно с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями и/или носителями.

Как уже упоминалось выше, настоящее изобретение относится также к применению телмисартана для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения человека или млекопитающего в целях профилактики или терапии указанных выше симптомов, при применении в комбинации с симвастатином. Под таким применением подразумевается применение для получения всех вышеуказанных предлагаемых в изобретении фармацевтических композиций.

Примеры

Пример 1. Телмисартан, лосартан и ирбесартан не связываются *in vitro* с лигандсвязывающим доменом рецептора PPAR γ .

Белок, содержащий лигандсвязывающий домен (ЛСД) человеческого рецептора PPAR γ , получают в виде слитого с GST (глутатион-S-трансфераза) белка в *E.coli* и очищают аффинной хроматографией. С этой целью фрагмент ДНК, кодирующий аминокислоты 205-505 фактора транскрипции человеческого PPAR γ 2 (см. последовательность в банке генов под номером U79012), субклонировывают с использованием дополнительно введенных сайтов рестрикции BamH I и Xho I в экспрессирующий вектор pGEX-4T-1 (фирма Amersham) и контролируют последовательность фрагмента ДНК. Экспрессия слитого белка происходит в рекомендованном для векторов pGEX штамме *E.coli* BL21 (DE3) после индукции 0,2-миллимолярным ИПТГ (изопропил- β -D-тиогактопиранозид) в течение 4 ч при 25°C. По окончании индукции бактерии центрифугируют и порциями вымораживают в забуференном фосфатом физиологическом растворе (ЗФР) с pH 7,4. После разрушения в устройстве "френч-пресс" растворенный слитый белок GST-PPAR γ -ЛСД очищают с помощью колонки GSTrap (фирма Pharmacia). Элюирование осуществляют добавлением 20-миллимолярного восстановленного глутатиона. Фракции, содержащие слитый белок GST-PPAR γ -ЛСД, обессоливают с помощью обессоливающей колонки HiTrap (фирма Pharmacia) и путем стандартного анализа определяют концентрацию белка.

Белок, содержащий лигандсвязывающий домен (ЛСД) человеческого рецептора RXR α , получают в виде белка, слитого с His-меченным белком, в E.coli и очищают аффинной хроматографией. С этой целью фрагмент ДНК, кодирующий аминокислоты 220-461 фактора транскрипции человеческого RXR α (см. последовательность в банке генов под номером NM_002957, nt 729-1457), субклонировуют с использованием дополнительно введенных сайтов рестрикции BamH I и Not I в экспрессирующий вектор pET28c (фирма Novagen) и контролируют последовательность фрагмента ДНК. Экспрессия слитого белка происходит в рекомендованном для векторов pET штамме E.coli BL21(DE3) после индукции 0,2-миллимолярным ИПТГ в течение 4 ч при 25°C. По окончании экспрессии бактерии центрифугируют и порциями вымораживают в ЗФР с pH 7,4. После разрушения в устройстве "френч-пресс" растворенный слитый белок His-RXR α -ЛСД очищают с помощью хелатирующей колонки HiTrap (фирма Pharmacia). Элюирование осуществляют с использованием 500-миллимолярного имидазола. Фракции, содержащие слитый белок His-RXR α -ЛСД, обессоливают с помощью обессоливающей колонки HiTrap (фирма Pharmacia) и путем стандартного анализа определяют концентрацию белка.

а) Анализ методом AlphaScreen.

Метод AlphaScreen впервые был описан у Ullmann E.F. и др. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 1994, с. 5426-5430. В данном примере измерения проводили по методике, описанной у Glickman J.F. и др. J. Biomol. Screen 7, 2002, с. 3-10. Буфер для анализа состоял из HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота) с pH 7,4 в концентрации 25 мМ, NaCl в концентрации 100 мМ, ДТТ (дитиотреитол) в концентрации 1 мМ, 0,1% твина 20 и 0,1% БСА (бычий сывороточный альбумин). Слитый белок GST-PPAR γ -ЛСД в концентрации 3 нМ, биотинилированный пептид LXXLL кофактора CBP (соответствует пептиду, описанному на с. 218 у Mukherjee R и др. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 81, 2002, с. 217-225, с дополнительным N-концевым цистеином) в концентрации 15 нМ и покрытые антителом к GST шарики-акцепторы и покрытые стрептавидином шарики-доноры (фирма Applied Biosystems) в количестве по 10 мкг/мл в течение 4 ч инкубировали при комнатной температуре в общем объеме 12,5 мкл в присутствии тестируемого вещества в различных концентрациях (в ДМСО). Конечная концентрация ДМСО при анализе составляла 1 об.%. В качестве фонового контроля (NSB) служил 1% раствор ДМСО. Измерения проводили в измерительном приборе Packard Fusion.

Концентрация, М	Телмисартан		Росиглитазон	
	ММ	станд. отклон.	ММ	станд. отклон.
NSB	619	21	573	17
$1,00 \times 10^{-8}$			820	18
$3,00 \times 10^{-8}$	642	41	1720	48
$1,00 \times 10^{-7}$	606	10	8704	59
$3,00 \times 10^{-7}$	644	56	27176	1232
$1,00 \times 10^{-6}$	677	14	43233	1083
$3,00 \times 10^{-6}$	720	35	52691	3771
$1,00 \times 10^{-5}$	847	82	56366	4303
$5,00 \times 10^{-5}$	1111	135		

В отличие от росиглитазона, известного из литературы агониста PPAR γ со связыванием в ЛСД, в присутствии телмисартана, лосартана и ирбесартана, используемых в возрастающих концентрациях (вплоть до 50 мкМ), не происходит непосредственная активация ЛСД рецептора PPAR γ и никакое связанное с этим значительное пополнение пептида LXXLL.

б) SPA-анализ.

Описание формата проведения SPA-анализа ("Scintillation Proximity Assay") можно найти у Mukherjee R. и др. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 81, 2002, с. 217-225. Используемый буфер для анализа состоял из трис с pH 7,5 в концентрации 20 мМ, KCl в концентрации 25 мМ, ДТТ в концентрации 10 мМ и 0,2% тритона X-100. Слитый белок GST-PPAR γ -ЛСД в концентрации 30 нМ, слитый белок His-RXR α -ЛСД в концентрации 30 нМ, антитело к GST (1:600, фирма Amersham Pharmacia), 0,25 мг покрытых протеином А связывающих антитела шариков из поливинилтолуола для SPA-анализа (фирма Amersham Pharmacia) и меченный ^3H -изотопом росиглитазон в концентрации 30 нМ в течение 5 ч инкубировали при комнатной температуре в общем объеме 100 мкл с различными разведениями тестируемых веществ. В качестве фонового контроля (NSB) вместо радиоактивного росиглитазона добавляли немеченый росиглитазон в концентрации 10 мкМ, а в качестве вещества, которому соответствует максимальное значение (Bmax), вместо тестируемого вещества добавляли используемый растворитель, например, ДМСО. По окончании инкубации опытные смеси центрифугировали в течение 5 мин при 2000 об/мин в центрифуге Hettich Universal 30Rf и анализировали с помощью прибора Packard TopCount NXT.

Концентрация, М	Телмисартан		Ирбесартан		Лосартан	
	ММ	станд. отклон.	ММ	станд. отклон.	ММ	станд. отклон.
NSB	217	9	217	9	217	9
Bmax	911	15	911	15	911	15
$1,00 \times 10^{-7}$	837	49	913	54	915	43
$3,00 \times 10^{-7}$	802	28	810	49	835	11
$1,00 \times 10^{-6}$	818	27	815	51	901	10
$3,00 \times 10^{-6}$	818	20	779	26	814	53
$1,00 \times 10^{-5}$	703	30	723	37	787	46
$3,00 \times 10^{-5}$	691	222	648	40	784	96
$1,00 \times 10^{-4}$	545	18	510	81	611	17

В отличие от непосредственных агонистов рецептора PPAR γ , которые связываются с его ЛСД, даже в присутствии высоких избыточных количеств телмисартана, лосартана или ирбесартана не происходит зависящее от концентрации вытеснение радиоактивного росиглиазона из связывающего "кармана".

в) ЯМР-исследования.

В отличие от непосредственного лиганда рецептора PPAR γ , например, росиглиазона, при измерении ^{15}N -TROSY-спектра лигандсвязывающего домена рецептора PPAR γ в присутствии телмисартана это тестируемое вещество не взаимодействует с аминокислотами связывающего "кармана". Аминокислоты связывающего "кармана" имеют в присутствии тестируемых веществ то же местоположение, что и в отсутствие лиганда.

Пример 2. Получение линии стабильно трансформированных кодирующей рецептор PPAR γ последовательностью клеток с репортерным геном.

Фрагмент ДНК, кодирующий аминокислоты 205-505 фактора транскрипции человеческого PPAR γ 2 (соответствует нуклеотидам 703-1605 последовательности в банке генов под номером U79012), встраивают с использованием дополнительно введенных сайтов рестрикции BamH I и Hind III в сайт вектора pFA-CMV (фирма Stratagene), представляющий собой сайт множественного клонирования, и проверяют последовательность. Полученная плазида pFA-CMV/hPPAR γ 2-ЛСД кодирует N-конец лигандсвязывающего домена рецептора PPAR γ в той же рамке считывания, что и рамка считывания ДНК-связывающего домена белка Gal4. Эта плазида дополнительно кодирует резистентность к неомицину.

Клетки линии СОН-К1 (ATCC CCL-61) совместно трансфектируют плазидами pFA-CMV/hPPAR γ 2-ЛСД и pFR-Luc (фирма Stratagene). Плазида pFR-Luc кодирует ген люциферазы под контролем пятикратно повторяющегося связывающего участка дрожжевого белка Gal4. Трансфекцию осуществляют с использованием липофектамина 2000 согласно инструкции производителя. После трансфекции клетки культивируют в среде Хэма F12, дополненной 10% фетальной телячьей сыворотки, в присутствии G-418 в количестве 0,5 мг/мл. После шестичасового культивирования клетки пассивируют и выдерживают в культуральной среде в течение последующих 10 дней. Полученные резистентные к неомицину колонии собирают под микроскопом, по отдельности переносят в лунки 96-луночных планшетов и культивируют в них. Таким путем получают различные линии трансформированных клеток с содержащимися в них плазидами (например, клон № 10, 11, 13 и т.д.), которые (клетки) оставляют в культуральной среде.

Клетки полученных линий исследуют на предмет индуцибельности гена люциферазы агонистом рецептора PPAR γ , например росиглиазоном, реакция которых на стимуляцию агонистом рецептора PPAR γ проявляется в повышенном люциферазном сигнале.

Пример 3. Телмисартан, лосартан и ирбесартан активируют рецептор PPAR γ в клетках.

Клетки линии СНО-К1, являющиеся производными трансформированного клона №111 из примера 2, высевают в 96-луночные плоскодонные планшеты с плотностью 3×10^4 клеток/200 мкл/лунку и культивируют в течение ночи в среде Хэма F12, дополненной 10% фетальной телячьей сыворотки и G-418 в количестве 0,5 мг/мл. Через 24 ч среду заменяют на аналогичную, но без добавления к ней G-418. Тестируемые вещества растворяют в приемлемом растворителе, например, в ДМСО, до концентрации, в 100 раз превышающей требуемую, а затем разводят в предварительно помещенной в культуральный планшет среде, уменьшая концентрацию в 100 раз. Фоновым контролем служит используемый растворитель, например ДМСО, в такой же концентрации. Через 24 ч после добавления тестируемого вещества супернатанты удаляют, а клетки дважды промывают промывочным буфером порциями по 150 мкл (содержащим трицин в концентрации 25 мМ и MgSO $_4$ в концентрации 16,3 мМ, рН 7,8). После промывки к каждой опытной смеси добавляют по 50 мкл промывочного буфера с 150 мкл содержащего люциферазу буфера для анализа (содержащего трицин в концентрации 25 мМ, ЭДТК в концентрации 0,5 мМ, NaTPP в концентрации 0,54 мМ, MgSO $_4$ в концентрации 16,3 мМ, АТФ в концентрации 1,2 мМ,

люциферин в концентрации 0,05 мМ, 2-меркаптоэтанол в концентрации 56,8 мМ и 0,1% тритона X-100, рН 7,8). Люминесценцию измеряют с помощью прибора Packard TopCount NXT после пятиминутной выдержки. Люциферазную активность вычисляют интегрированием относительных световых единиц (ОСЕ) по первым 10 с после начала измерения.

Концентрация, М	Телмисартан		Ирбесартан		Лосартан		Росиглитазон	
	ММ	станд. отклон.	ММ	станд. отклон.	ММ	станд. отклон.	ММ	станд. отклон.
NSB	466	188	466	188	466	188	741	141
$1,00 \times 10^{-8}$							2761	178
$3,00 \times 10^{-8}$							8256	708
$1,00 \times 10^{-7}$							35265	2947
$3,00 \times 10^{-7}$	760	255	491	70	874	475	86859	6139
$1,00 \times 10^{-6}$	2859	455	657	65	589	70	106252	30018
$3,00 \times 10^{-6}$	24498	2290	1028	342	672	88	143232	14064
$1,00 \times 10^{-5}$	61397	7853	3292	556	709	163	150989	24245
$3,00 \times 10^{-5}$	58790	2055	22133	4202	3271	585		
$1,00 \times 10^{-4}$			29600	6936	11322	1668		

Полученные результаты свидетельствуют о том, что антагонист рецептора ангиотензина II телмисартан вызывает особо сильную активацию метаболических путей с участием PPAR γ в линии трансформированных кодирующей рецептор PPAR γ последовательностью клеток с репортерным геном. Активация другими антагонистами рецептора ангиотензина II, такими как лосартан и ирбесартан, происходит лишь при более высоких концентрациях тестируемых веществ и проявляется в меньшей степени.

Пример 4. Примеры композиций (лекарственных форм).

Таблетка 1.

Путем непосредственного прессования натриевой соли телмисартана со вспомогательными веществами и стеаратом магния получают таблетки следующего состава:

Компоненты	Количество в мг
натриевая соль телмисартана	41,708
маннит	149,542
микrokристаллическая целлюлоза	50,000
натриевая соль кроскармеллозы	5,000
стеарат магния	3,750
Всего	250,000

Таблетка 2.

Путем непосредственного прессования натриевой соли телмисартана со вспомогательными веществами и стеаратом магния получают таблетки следующего состава:

Компоненты	Количество в мг
натриевая соль телмисартана	83,417
сорбит	384,083
полливидон K25	25,000
стеарат магния	7,500
Всего	500,000

Таблетка 3.

В гравитационном смесителе смешивают гидрохлортиазид, натриевую соль телмисартана, сорбит и красный оксид железа (краситель), полученную смесь просеивают через сито с размером ячеек 0,8 мм и после добавления стеарата магния перерабатывают в гравитационном смесителе в порошкообразную смесь. Затем из этой смеси действующих веществ и вспомогательных веществ в таблетировочном прессе (например, Korsch EK0 или Fette P1200) прессуют таблетки. Таким путем получают таблетки следующего состава, в которых содержится в одной таблетке количество натриевой соли телмисартана эквивалентно 80 мг телмисартана в форме свободной кислоты:

Ингредиент	Количество в мг в одной таблетке	%
натриевая соль телмисартана	83,417	13,903
гидрохлортиазид	12,500	2,083
сорбит	494,483	82,414
красный оксид железа	0,600	0,100
стеарат магния	9,000	1,500
Всего	600,000	100,000

Натриевая соль телмисартана таблеток трех партий после перемешивания в течение 30 мин (75 об/мин) растворяется в 900 мл 0,1-молярного фосфатного буфера с рН 7,5 на $92\pm 1,5\%$, $96\pm 1,8\%$, соответственно, $100\pm 1,0\%$. Гидрохлортиазид после перемешивания в течение 30 мин (100 об/мин) растворяется в 900 мл 0,1-молярной HCl на $69\pm 6,3\%$, $72\pm 2,1\%$, соответственно, $78\pm 1,8\%$.

Пример 5. Получение кристаллической натриевой соли телмисартана исходя из телмисартана.

В качестве исходного материала для получения кристаллической натриевой соли телмисартана может использоваться телмисартан в форме свободной кислоты, получаемой традиционным методом (например, согласно EP 0502314).

154,4 г телмисартана суспендируют в соответствующем реакционном сосуде в 308,8 мл толуола, полученную суспензию объединяют с 27,8 г 44,68% раствора гидроксида натрия и 84,9 мл этанола, нагревают до 78°C и выдерживают при этой температуре в течение примерно 30 мин. Затем смесь фильтруют. После этого фильтр, если на нем осталось большое количество задержанного им твердого вещества, можно при необходимости промыть смесью из 61,8 мл толуола и 15,3 мл этанола.

В другой реакционный сосуд заливают 463,2 мл толуола и нагревают с обратным холодильником. Затем к толуолу при температуре его кипения медленно добавляют полученный описанным выше методом фильтрат и одновременно подвергают азеотропной перегонке. После добавления всего количества фильтрата дополнительно добавляют раствор, возможно полученный при промывке фильтра, и вновь подвергают азеотропной перегонке. Далее смесь продолжают перегонять до тех пор, пока температура не достигнет 103°C . После этого суспензии дают охладиться до окружающей температуры. Полученные кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают 154,4 мл толуола и сушат при 60°C в сушильном шкафу с циркуляцией воздуха.

Выход: 154,6 г (96%) бесцветных кристаллов.



рассч.: C 72,51 H 5,72 N 10,25

обнаруж.: C 72,57 H 5,69 N 10,21

Пример 6. Получение кристаллической натриевой соли телмисартана исходя из гидрохлорида телмисартана.

1. Получение гидрохлорида телмисартана.

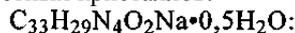
411 г трет-бутил-4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)бензимидазол-1-ил]метил]-бифенил-2-карбоксилата суспендируют в 822 мл ледяной уксусной кислоты и объединяют с 213 г концентрированной водной соляной кислоты (37%). Смесь нагревают с обратным холодильником. Далее отгоняют примерно 640 мл растворителя. Полученный остаток медленно объединяют примерно с 620 мл воды с температурой $50\text{-}60^\circ\text{C}$. Эту смесь смешивают с 20 г активированного угля (например, марки Norit SX 2 Ultra). Полученную смесь перемешивают в течение примерно 10 мин при постоянной температуре. Полученный после фильтрации осадок трижды промывают 25 мл ледяной уксусной кислоты и примерно 620 мл воды. Полученный фильтрат вновь нагревают до температуры примерно $50\text{-}60^\circ\text{C}$ и смешивают примерно с 2 л воды. Образовавшиеся после перемешивания в течение примерно 12 ч при температуре около 23°C кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией и дважды промывают примерно 500 мл воды и однократно примерно 900 мл ацетона, после чего сушат при температуре около 60°C .

Выход: 367 г (92,5%) бесцветных кристаллов с температурой плавления 278°C .

2. Получение кристаллической натриевой соли телмисартана из гидрохлорида телмисартана.

55,1 г гидрохлорида телмисартана растворяют в 110,2 мл толуола, 5,5 мл воды и 55,1 мл изопропанола. Эту смесь объединяют с 36,9 г метоксида натрия (30% в метаноле) и 2,75 г активированного угля (например, марки Norit SX 2 Ultra). После этого смесь нагревают примерно до 75°C . Далее при постоянной температуре в течение примерно 30 мин отгоняют примерно 50 мл смеси растворителей. Полученную суспензию фильтруют. Остаток промывают примерно 20 мл толуола. Фильтрат объединяют примерно с 5 мл воды и примерно 150 мл толуола. Полученную смесь нагревают с обратным холодильником. При этом азеотропно отгоняют примерно 150 мл смеси растворителей (пока температура не достигнет 102°C). Затем смесь оставляют кристаллизоваться на 1 ч при 100°C . Полученные кристаллы отделяют вакуум-фильтрацией, промывают примерно 50 мл толуола и сушат при температуре около 60°C .

Выход: 53,6 г (99%) бесцветных кристаллов.



рассч.: C 72,51 H 5,72 N 10,25

обнаруж.: C 72,44 H 5,68 N 10,20

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение телмисартана, представляющего собой антагонист рецептора ангиотензина II, или одной из его солей и симвастатина, представляющего собой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения людей или млекопитающих, которым показана профилактика или терапия сердечно-сосудистых, сердечно-легочных или почечных заболеваний.
2. Применение по п.1 для лечения людей, которым показана профилактика или терапия гипертонии в сочетании с гиперлипидемией или атеросклерозом.
3. Применение по п.1 для лечения людей, которым показана терапия астмы, бронхита или интерстициальных легочных заболеваний.
4. Применение по п.1 для лечения людей с диагностированным сахарным диабетом типа 2 или с подозрением на предиабетическое состояние для предупреждения диабета и предиабетического состояния или для лечения метаболического синдрома и инсулинорезистентности у пациентов с нормальным кровяным давлением.
5. Применение по п.1 для терапии или профилактики гипертензивной инсулинорезистентности.
6. Применение по п.1, отличающееся тем, что у подвергаемых лечению людей уровень сахара в крови натощак превышает 110 мг глюкозы/дл плазмы.
7. Применение по п.1, отличающееся тем, что у подвергаемых лечению людей уровень триглицеридов в крови превышает 150 мг/дл.
8. Применение по п.7, отличающееся тем, что у подвергаемых лечению людей уровень липопротеинов высокой плотности в крови не превышает 40 мг/дл плазмы у женщин и 50 мг/дл плазмы у мужчин.
9. Применение по п.4, отличающееся тем, что у подвергаемых лечению людей систолическое кровяное давление превышает 130 мм рт.ст., а диастолическое кровяное давление превышает 80 мм рт.ст.
10. Применение по п.8, отличающееся тем, что лекарственное средство позволяет вводить симвастатин перорально в суточной дозировке примерно от 0,009 до 6,43 мг/кг веса тела и телмисартан, или его полиморфные (кристаллические) формы, или соли перорально в суточной дозировке примерно от 0,143 до 7,143 мг/кг веса тела.
11. Применение по п.8, отличающееся тем, что лекарственное средство позволяет вводить симвастатин парентерально в суточной дозировке примерно 0,286 мг/кг веса тела и телмисартан, или его полиморфные (кристаллические) формы, или соли парентерально в суточной дозировке примерно 0,286 мг/кг веса тела.
12. Фармацевтическая композиция, предназначенная для лечения людей или млекопитающих, которым показана профилактика или терапия сердечно-сосудистых, сердечно-легочных или почечных заболеваний, и содержащая телмисартан в комбинации с симвастатином, необязательно в сочетании с одним или несколькими вспомогательными веществами.
13. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что лекарственная форма лекарственного средства содержит от 20 до 200 мг телмисартана и от 2,5 до 40 мг симвастатина.
14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что соотношение (по массе) между симвастатином и телмисартаном или его полиморфом либо солью составляет от 1:2 до 1:16.
15. Фармацевтическая композиция по п.12, отличающаяся тем, что оба действующих вещества дополнительно скомбинированы с диуретиком.
16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что лекарственная форма лекарственного средства содержит от 10 до 50 мг гидрохлортиазида или хлорталидона.

