



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.15

(21) Номер заявки
202290803

(22) Дата подачи заявки
2020.09.10

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

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ РЕБАМИПИДА В ПРОФИЛАКТИКЕ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ**

(31) **19020528.6**

(32) **2019.09.11**

(33) **EP**

(43) **2022.06.23**

(86) **PCT/EP2020/075399**

(87) **WO 2021/048314 2021.03.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СКВЭРПАУЭР ЛТД. (GB)

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

(56) NAKAGAWA YUKO ET AL.: "Rebamipide improves renal injury by suppression of oxygen radicals in patients of chronic glomerular disease", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY; ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY; SAN DIEGO, CALIFORNIA, USA; NOVEMBER 5-8, 1995, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 6, no. 3, 1995, page 397, XP009518965, ISSN: 1046-6673, abstract

JAE MOON CHOI A. ET AL.: "Rebamipide prevents periarterial blood-induced vasospasm in the rat femoral artery model", PHARMACOLOGICAL RESEARCH, vol. 43, no. 5, May 2001 (2001-05),

pages 489-495, XP055669968, GB, ISSN: 1043-6618, DOI: 10.1006/phrs.2001.0815, abstract, figure 1

JOOYEON JHUN ET AL.: "Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and inflammation", PLOS ONE, vol. 12, no. 2, 27 February 2017 (2017-02-27), page e0171674, XP055669489, DOI: 10.1371/journal.pone.0171674, cited in the application, page 5, page 8, last paragraph page 11, last paragraph - page 12, paragraph 3

WO-A1-2014021637

JUNG-YOON CHOE ET AL.: "Rebamipide inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 expression by suppressing the NF-kB signal pathway in human umbilical vein endothelial cells", INFLAMMATION RESEARCH; OFFICIAL JOURNAL OF: THE INTERNATIONAL ASSOCIATION OF INFLAMMATION SOCIETIES THE EUROPEAN HISTAMINE RESEARCH SOCIETY, BIRKHÄUSER-VERLAG, BA, vol. 59, no. 12, 8 July 2010 (2010-07-08), pages 1019-1026, XP019861315, ISSN: 1420-908X, DOI: 10.1007/S00011-010-0221-5, abstract

YU LAI ET AL.: "Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of [beta]-Catenin", PLOS ONE, vol. 10, no. 7, 2 July 2015 (2015-07-02), page e0132031, XP055669496, DOI: 10.1371/journal.pone.0132031, abstract

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

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению ребамипида в целях профилактики и/или лечения артериальной жесткости, в особенности у людей, которые страдают или находятся в группе риска по таким заболеваниям, как гипертония, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, заболевание периферических артерий, почечная недостаточность или хроническая болезнь почек.

Уровень техники

Стенки крупных артерий, особенно аорты, со временем теряют эластичность, что приводит к повышению артериальной жесткости. Это отражает, по крайней мере частично, постепенную фрагментацию и потерю волокон эластина в стенке артерии и накопление более жестких коллагеновых волокон, частично в качестве компенсаторного механизма против потери артериального эластина и частично из-за фиброза, зачастую сопровождающегося отложением кальция в эластиновых и коллагеновых волокнах. Со снижением эластичности артерий связан повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт - двух основных причин смерти в развитых странах.

Чем жестче и тверже стенки кровеносных сосудов, тем выше пульсовое давление и тем сильнее приходится работать сердцу, чтобы перекачивать кровь по артериям. Это увеличивает нагрузку на сердце, так как ему приходится выполнять больше работы для поддержания ударного объема. Со временем эта повышенная нагрузка вызывает гипертрофию и ремоделирование левого желудочка, что может привести к сердечной недостаточности. При повышенной жесткости артерий микроциркуляторное русло головного мозга и почек также подвергается большим колебаниям давления, что может привести к увеличению риска инсульта и почечной недостаточности.

Артериальная жесткость возникает как следствие биологического старения, но ее развитие может быть ускорено по ряду факторов риска, включая воспаление, механическую нагрузку, гипертонию и атеросклероз. В настоящее время не существует определенного лекарства от артериальной жесткости. В современных стратегиях лечения используются антигипертензивные препараты, гиполипидемические препараты и физические упражнения.

Ребамипид, представленный химической формулой 2-[(4-хлорбензоил)амино]-3-(2-оксо-1Н-хинолин-4-ил)пропановая кислота, применяется в клинической практике для лечения острого и/или хронического гастрита и язвы желудка. Известно, что он ингибирует выработку воспалительных цитокинов, провоцирующих гиперлипидемию, что описано в публикации WO 2014/021637. Недавно эта молекула была охарактеризована как подавляющая образование атеросклеротических бляшек путем контроля метаболизма липидов и воспаления, и было предложено использовать ее для лечения атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гиперлипидемией (Джун Джуён и др. Ребамипид улучшает состояние при атеросклерозе путем контроля метаболизма липидов и воспаления. *PLOS One*. 2017; 12(2):e0171674). Кроме того, применение ребамипида улучшает структуру кишечного барьера и способствует регенерации аспирина-индуцированного повреждения эпителия тонкого кишечника за счет улучшения структуры плотного соединения между эпителиальными клетками тонкого кишечника (Юй Лай и др. Ребамипид способствует регенерации аспирина-индуцированного повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника за счет накопления β -катенина. *PLOS ONE*. 2015; 10(7):e0132031).

Заболевания, вызываемые таким воспалением, как болезнь Бехчета, были проверены в исследовании Чжон Юн Чхве и др. (Чжон Юн Чхве и др. Ребамипид ингибирует экспрессию интерлейкина 8, вызванного фактором некроза опухоли-альфа, за счет подавления сигнального пути NF- κ B в эндотелиальных клетках пупочной вены человека. *Inflammation research*. 2010; 59(12): 1019-1026.), при проведении которого ребамипид снижал ФНО- α индуцированную экспрессию ИЛ-8 в эндотелиальных клетках пупочной вены человека *in vitro* посредством ингибирования активности NF- κ B. Тем не менее подход, использованный в данном исследовании, не может быть использован для изучения артериальной жесткости, поскольку она вызывается не воспалением сосудов, а множеством различных факторов.

В другом исследовании (Джэ Мун Чхве и др. Ребамипид предотвращает вазоспазм, вызванный периартериальной кровью, на модели бедренной артерии крысы. *Pharmacol. Research*, 2001; 43(5):489-495) описан эксперимент *in vivo* с использованием модели бедренной артерии для вазоспазма, основанного на периартериальной крови. Применение ребамипида за 3 дня до и во время использования периартериальной крови замедлило увеличение толщины стенки и уменьшение площади просвета. Тем не менее такие изменения объясняются вазоспазмом и не связаны с артериальной жесткостью - состоянием, характеризующимся постепенным замещением эластина коллагеном в артериальной стенке. Данное исследование не позволяет решить проблему снижения артериальной жесткости.

Раскрытие изобретения

Неожиданно было установлено, что ребамипид оказывает и другое положительное воздействие на состояние артерий, не связанное с его гиполипидемическим действием. После его длительного введения наблюдалось снижение жесткости артерий при измерении скорости пульсовой волны. По всей вероятности, предполагаемый механизм действия основан на способности ребамипида восстанавливать функцию эндотелиальных межклеточных соединений в сочетании с его способностью подавлять воспаление и стимулировать секрецию защитных гликопротеинов, тем самым защищая сосудистый эндотелиальный барьер и снижая сосудистую проницаемость.

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

Гликокаликс легко расщепляется рядом механизмов, приводящих к индукции провоспалительной эндотелиальной реакции, которая дестабилизирует межклеточные соединения и вызывает нарушение эндотелиального барьера и повышение сосудистой проницаемости. Это ускоряет трансэндотелиальную миграцию иммунцитов в артериальную интиму и индукцию воспаления сосудов, приводящего к структурным изменениям в артериальной стенке за счет разрушения эластина матричными металлопротеиназами, накопления патологического коллагена, пролиферации гладкомышечных клеток и изменения состава внеклеточного матрикса, что вызывает потерю эластичности и жесточение артериальной стенки.

Масштабные исследования показывают, что ребамипид проявляет противовоспалительные свойства в ряде не связанных между собой заболеваний. Также сообщается о том, что он улучшает межклеточные соединения (Юй Лай и др. Ребамипид способствует регенерации аспирина-индуцированного повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника за счет накопления β -катенина. *PLOS One*. 2015; 10(7):e0132031). Кроме того, он увеличивает секрецию муцина и муциноподобных веществ в различных тканях, например, желудка (Иидзума К. и др. Ребамипид, цитопротектор, увеличивает секрецию желудочной слизи человека: Исследования с эндоскопическим гастринным анализом. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1500-1507), глаз (Урасима Х. и др. Ребамипид повышает количество муциноподобных веществ на конъюнктиве и роговице в модели *in vivo*, обработанной N-ацетилцистеином. *Cornea* 2004, 23:613-619) и кишечника (Ясуда-Онодзава И. и др. Ребамипид увеличивает секрецию муцина бокаловидных клеток кишечника посредством фосфорилирования АКТ. *Mol Med Rep*. 2017; 16(6):8216-8222). Поскольку сосудистый гликокаликс имеет много общего с муцином, мы считаем, что ребамипид способствует его секреции по схожему механизму. Восстановление гликокаликса, основного защитного барьера стенки сосудов, способствует снижению сосудистой проницаемости, что приводит к подавлению воспаления и тем самым к замедлению или нейтрализации потери эластичности стенки сосуда.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает применение ребамипида или его фармацевтической композиции в целях профилактики и/или лечения артериальной жесткости. Поскольку данное состояние представляет собой серьезный фактор риска для развития и прогрессирования других заболеваний и патологий, данный способ может также включать в себя профилактику и/или лечение гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий, почечной недостаточности и/или хронической болезни почек.

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

Термин "ребамипид" в контексте настоящего описания включает все формы данного действующего вещества, такие как безводная форма, гидратированная или сольватированная форма (например, гемигидратная форма), кристаллическая форма; а также его фармацевтически приемлемые соли.

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

Под "лечением" следует понимать терапию, которая может нейтрализовать, ингибировать, замедлить или обратить развитие артериальной жесткости и/или сопутствующих заболеваний.

Настоящее изобретение также предлагает применение ребамипида в качестве способа профилактики и/или лечения гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических артерий, почечной недостаточности и/или хронической болезни почек путем уменьшения артериальной жесткости.

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

Настоящее изобретение также предлагает применение ребамипида для производства лекарственных

средств для профилактики и/или лечения артериальной жесткости, в частности, у людей, страдающих или подверженных риску таких заболеваний, как гипертония, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, заболевание периферических артерий, почечная недостаточность или хроническая болезнь почек.

Настоящее изобретение также предлагает применение ребамипида в качестве способа повышения эластичности артерий. Такой способ заключается во введении ребамипида или его фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Субъектом предпочтительно является человек, в частности, страдающий или подверженный риску гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности или хронической болезни почек.

При терапевтических показаниях, описанных в настоящем изобретении, ребамипид может применяться в пероральных лекарственных формах: таблетки, капсулы, драже, гранулы, микрогранулы (саше), таблетки для рассасывания или пленки, сублингвальные таблетки, растертые таблетки, пероральные растворы, пероральные суспензии, сиропы, жидкости для полоскания рта, ополаскиватели; или в ректальной лекарственной форме: суппозитории и клизмы. Предпочтительно, пероральная лекарственная форма (таблетки, капсулы, драже и гранулы) может представлять собой форму с интестинальным высвобождением, например, с интестинальным пролонгированным высвобождением или с интестинальным контролируемым высвобождением.

Стандартная суточная доза ребамипида может составлять от 1 до 5000 мг для среднестатистического человека (вес 70 кг); более предпочтительно от 50 до 2500 мг, еще более предпочтительно от 100 до 1000 мг, и наиболее предпочтительно от 600 до 900 мг. При введении лекарственной формы ребамипида с немедленным высвобождением суточная доза обычно разделяется на несколько доз, которые вводятся отдельно. Суточная доза может быть разделена на две-шесть отдельные дозы, принимаемые два, три, четыре, пять или шесть раз в день. В предпочтительном варианте суточная доза разделяется на три отдельные дозы, вводимые три раза в день, например, доза 200 мг, вводимая три раза в день. Возможен и такой вариант, что всю суточную дозу можно ввести сразу, особенно если она выполнена в форме препарата с пролонгированным высвобождением, например, доза 600 мг, вводимая один раз в день.

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно при помощи следующего демонстрационного примера. Следует учитывать, что следующий демонстрационный пример приводится исключительно в иллюстративных целях и настоящее изобретение им не ограничивается.

Пример

Старение сердечно-сосудистой системы связано с ухудшением функции артериальной подушки, что приводит к повышению пульсового давления (систолю-диастолической амплитуды). Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), то есть скорость, с которой пульсовые колебания давления распространяются по кровеносной системе, является эталонным методом количественной оценки артериальной жесткости. Она просто измеряется у людей неинвазивным методом, обладает высокой воспроизводимостью и позволяет прогнозировать будущие сердечно-сосудистые осложнения и общую летальность независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

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

Для изучения воздействия ребамипида на артерии было проведено небольшое исследование на пациентах, страдающих артериальной жесткостью. Пациенты с СРПВ выше нормального значения в их возрастной категории (см. "Нормальные значения в работах по артериальной жесткости. Определяющие факторы скорости распространения пульсовой волны у здоровых людей и при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: определение нормальных и референтных значений". Eur Heart J 2010; 31(19):2338-2350) без признаков атеросклероза или гиперлипидемии были случайным образом разделены на две группы, которым вводили ребамипид 200 мг (две таблетки по 100 мг) или плацебо три раза в день в течение 12 месяцев. Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны (кфСРПВ) измерялась в обеих группах через 0, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ребамипида в целях профилактики и/или лечения артериальной жесткости.
2. Применение ребамипида в соответствии с п.1, если ребамипид применяется в отношении лица, страдающего или подверженного риску гипертонии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта, заболевания периферических артерий, почечной недостаточности или хронической болезни почек.
3. Применение ребамипида в соответствии с п.1 или 2, если ребамипид применяется в целях повышения эластичности артерий.
4. Применение ребамипида в соответствии с любым из пунктов выше, если ребамипид применяется в отношении лица с нормальным уровнем липидов в крови.
5. Применение ребамипида в соответствии с любым из пунктов выше, если ребамипид вводится в пероральной лекарственной форме: таблетки, капсулы, драже, гранулы, микрогранулы (саше), таблетки для рассасывания или пленки, сублингвальные таблетки, растертые таблетки, пероральные растворы, пероральные суспензии, сиропы, жидкости для полоскания рта, ополаскиватели; или в ректальной лекарственной форме: суппозитории и клизмы; или в парентеральной лекарственной форме: инъекции или инфузии.
6. Применение ребамипида в соответствии с п.5, где пероральная лекарственная форма означает форму с интестинальным высвобождением, предпочтительно с интестинальным пролонгированным или интестинальным контролируемым высвобождением.
7. Применение ребамипида в соответствии с любым из пунктов выше, если ребамипид вводится в суточной дозе от 1 до 5000 мг, более предпочтительно от 50 до 2500 мг, еще более предпочтительно от 100 до 1000 мг и наиболее предпочтительно от 600 до 900 мг.

