

Згідно з винаходом запропоновано лікування поліпозу використанням інгібіторів протонного насосу(ІПН), тобто інгібіторів H^+, K^+ -АТФази.

Поліпоз може звичайно виникнути в носі та шлунково-кишковому тракті. У носі поліпи є блідими мішками тканини, що виникають у порожнині носа, їх блідість обумовлена поганим постачанням крові. Невідомо, що призводить до утворення поліпів, але їх наявність часто пов'язують з деякими хворобливими станами, наприклад, астмою та несприйнятливістю до аспірину. Для всієї популяції число назальних поліпів невелике, приблизно 1%, але 13% страждаючих від астми, та 36% астматиків з несприйнятливістю до аспірину страждають від назальних поліпів. Потрійний стан наявності назальних поліпів, астми та несприйнятливості до аспірину відомий як синдром Відала.

Назальний поліпоз звичайно лікують у дві стадії. Спочатку хірургічно або застосуванням за місцем стероїдів назально, наприклад, бетаметазон-натрійфосфату, поліпи зменшують у розмірі. Після зменшення у розмірах необхідна довготривала його підтримка регулярним застосуванням таких стероїдних інтраназальних спреїв, як дипропінат беклометазону, будезонід, або пропінат флутиказону. За потреби швидкого полегшення корисні такі пероральні стероїди, як преднізолон або дексаметазон, або синтетичні адренокортикотропні гормони [див. V. J. Lund Diagnosis and Treatment of nasal polyps/Діагностика та лікування назальних поліпів, Brit. Med. J. 1995, 311.141 - 4].

Запропоновано для лікування назальних поліпів також вживання нестероїдних антизапальних лікувальних засобів [див. WO 9703659-A].

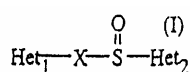
Згідно з винаходом запропоновано спосіб лікування назальних поліпів, який включає лікування страждаючої від вказаного стану особи інгібітором H^+, K^+ -АТФази. Згідно з винаходом запропоновано також використання інгібітору H^+, K^+ -АТФази у виробництві лікувального засобу для лікування назальних поліпів.

Інгібітори H^+, K^+ -АТФази є відомим класом фармацевтичних засобів, що звичайно використовують у терапії для лікування гастритів та споріднених хвороб. Приклади інгібіторів H^+, K^+ -АТФази є, наприклад, відомі сполуки омепразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол та лемінопразол. Деякі з цих сполук розкрито, наприклад, у EP-AI-0005129, EP-A1-174726, EP-A1-166287 та GB-2163747.

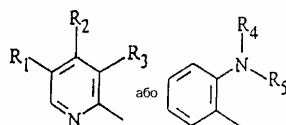
Відомо, що ці фармацевтичні сполуки корисні при інгібуванні секреції шлункової кислоти у тварин та людини регулюванням секреції шлункової кислоти на кінцевій стадії шляху секреції кислоти. Отже, в загальнішому плані, їх можна використовувати для попередження та лікування пов'язаних зі шлунковою кислотою хвороб тварин та людини, включаючи стравохідний рефлюкс, гастрити, дуоденіти, виразки шлунку та дванадцятипалої кишки.

Несподівано було знайдено, що інгібітори H^+, K^+ -АТФази корисні при лікуванні назальних поліпів, особливо, коли традиційне лікування не мало успіху.

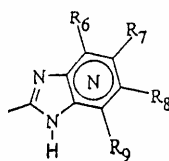
Згідно з винаходом як інгібітори H^+, K^+ -АТФази краще використовувати сполуки загальної формули



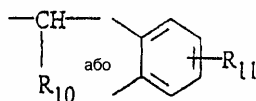
де Het_1 -



Het_2 -



а X -



де N у бензimidазольній групі Het_2 означає, один з кільцевих атомів карбону, заміщених R_6 - R_9 , як варіант може бути замінено на атом нітрогену без замісників;

R_1 , та R_3 , незалежно - гідроген, алкіл або алкоксил з умовою, що R_1 , та R_3 не є одночасно алкоксилами, алкоксил, як варіант, заміщено флуором, алкілтіолом або алкокси-алкоксил; або один з R_1 , та R_3 - галоген, а інший - гідроген, а R_2 - 1-морфоліно-, 1-піперидино- або діалкіламіногрупа.

R_4 та R_5 , однакові чи різні вибрано з гідрогену та алкілу;

R_6 - R_9 , однакові чи різні вибрано з гідрогену, галогену, алкілу, алкоксилу, галогеналкоксилу, алкілкарбонілу та алкоксикарбонілу;

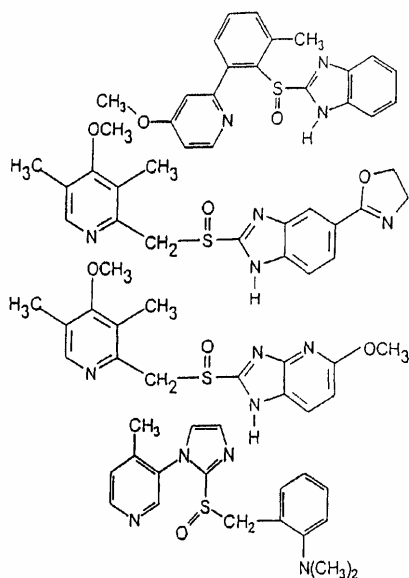
R_{10} - гідроген, або R_{10} та R_3 разом утворюють кільце з 6 - 8 атомів карбону;

а R_{11} - гідроген, галоген або алкіл;

причому сполука формули(1), як варіант представлена фармацевтично прийнятною лужною сіллю чи у нейтральному стані, або окремим енантіомером чи їх рацемічною сумішшю;

причому кожний алкіл чи алкіленіл має лінійний чи розгалужений ланцюг, в якому 1 - 6 атомів, краще 1 - 4

причому галогеном є флуор, хлор чи бром, краще флуор чи хлор.
Прикладами найкращих сполук згідно з винаходом є



Наявні в продажу фармацевтичні препарати інгібіторів H^+, K^+ -АТФази придатні для використання згідно з

винаходом. Приклади таких препаратів омепразолу включають покриті зовні кульки омепразолу, якими заповнено капсули, або їх створено як дозовані таблетки для багатократного вживання, покриті зовні таблетки омепразолу або його лужної солі, а також розчини для парентерального застосування, що містять лужної сіль омепразолу.

Дози вживання інгібіторів H^+ ,IC-АТФази залежать від типу лікуемого назального поліпу та стану пацієнта. Однак, дозування для перорального, ректального та внутрішньовенного застосування звичайно знаходиться в межах 1 - 100мг інгібітору H^+ ,K⁺-АТФази на добу. Для перорального застосування нормальне дозування 10 - 40мг/добу.

Винахід можна застосовувати у комбінації з іншими видами лікування для пом'якшення інших звичайно асоційованих з назальними поліпами симптомів, наприклад, астми. Іншими словами, винахід можна застосовувати для лікування синдрому Відала, що включає назальні поліпи, астму та несприйнятливість до аспірину. Можна також застосовувати винахід для лікування інших запальних хвороб верхніх дихальних шляхів, як-то хронічного та гострого риносинуситу, алергічних та неалергічних ринітів, а також хвороб нижніх дихальних шляхів, як-то астми. Тому згідно з винаходом крім того запропоновано спосіб лікування синдрому Відала та інших запальних хвороб дихальних шляхів, який включає одночасне, роздільне чи послідовне застосування страждаючим від синдрому чи захворювання пацієнтом фармацевтичної композиції з інгібітором H^+ ,K⁺-АТФази та глюкокортикоїдом. Згідно з винаходом запропоновано також фармацевтичну композицію для одночасного, роздільного чи послідовного застосування при лікуванні синдрому Відала та астми, яка включає інгібітор H^+ ,K⁺-АТФази та глюкокортикоїд. Згідно з винаходом запропоновано також використання інгібітору H^+ ,K⁺-АТФази та глккортикоїду у виробництві такої фармацевтичної композиції.

Кращі глюкокортикоїди є активними за місцем антизапальними стероїдами, прикладами придатних стероїдів є будезонід, рофлелонід, пальмітат рофлелоніду, циклезонід, фууроат мометазону, пропіонат флутиказону, 16 α ,17 α -бутилідендіокси-6 α ,9 α -дифлуор-11 β ,21-дигідроксипрегна-1,4-діен-3,20-діон, 6 α ,9 α -дифлуор-11 β -гідрокси-16 α ,17 α -дибутилідендіокси-17 α -метилтіо-андроста-4-ен-3-он, S-метил-16 α ,17 α -бутилідендіокси-6 α ,9 α -дифлуор-11 β -гідрокси-3-оксо-андроста-1,4-діен-17 β -карботіоат, метил-9 α -хлор-6 α -флуор-11 α -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропіонілокси-андроста-1,4-діен-17 α -карбоксилат, естер S-(2-оксо-тетрагідро-фуран-3S-ілу) та 6 α ,9 α -дифлуор-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропіонілокси-андроста-1,4-діен-17 β -карботіонової кислоти, типредан, флуосинолон ацетонід, флунізолід, флуметазон, дексаметазон, бетаметазон, дипропіонат беклометазону, дефлазакорт, кортивазол або кортизол та/або гідрокортизол, як варіант, у формі чистих ізомерів(коли такі форми є) та фармацевтично прийнятних солей.

Стероїди для використання згідно з винаходом можна вживати у звичайних дозах, наприклад, 40 - 3000 μ г/добу. Вживати можна пероральною чи інтраназальною інгаляцією. Стероїди, як варіант, можна пристосувати до вживання за допомогою порошкового інгалятора, дозуючого інгалятора під тиском, або розпилювача.

Якщо стероїди застосовують з інгалятора під тиском, краще, коли вони мікронізовані і розчинені чи суспендовані в суміші рідкого пропеленту, яким можуть бути хлорфлуоркарбони, вуглеводні або гідрофлуоралкани. Найкращими пропелентами є P134A(тетрафлуоретан) та P227(гептафлуорпропан), кожний з яких можна використовувати поодиночі чи разом. Як варіант, їх можна застосовувати разом з іншими пропелентами та/або ПАР та/або іншими допоміжниками, наприклад, етанолом, ПАР, пом'якшувачами, антиоксидантами та стабілізаторами.

Якщо стероїди застосовують з розпилювача, вони можуть бути водними розчинами чи суспензіями разом з придатними регуляторами рН та тонічності або без них, в одиничних чи багатократних дозах.

Детальніше винахід ілюстровано подальшими прикладами.

Приклад 1 Жінка віком 53 роки з синдромом Відала протягом кількох років, але яка відмовилася від хірургічного лікування її поліпів, страждала від м'якого верхньоабдомінального болю, поліпшення поліпів після лікування кортикостероїдами, системними та місцевої дії не відбувалося. Однак, протягом двох тижнів прийому 20мг омепразолу на добу разом з 100 μ г будезоніду(водний препарат) через ніздрі двічі на добу, а також 6мг дефлазакорту на добу, вона отримала прогресуюче полегшення її назальних респіраторних проблем. З часом вона повністю позбавилася поліпів.

Приклади 2 – 10. Дев'ять пацієнтів, стан кожного з яких наведено в таблиці 1, лікували протягом двох тижнів 20мг омепразолу, 100 μ г будезоніду інтраназально, а також 3 - 15мг дефлазакорту(який у таких малих дозах використовували за згодою пацієнта. Результати також наведено в таблиці 1.

Приклад №	Стан	Стан
2	Синдром Відала	Тимчасове поліпшення
3	Синдром Відала	Позитивний ефект
4	Синдром Відала	Позитивний ефект
5	Назальний поліпоз	Довготривале поліпшення
6	Назальний поліпоз	Нема поліпшення
7	Назальний поліпоз	Позитивний ефект
8	Назальний поліпоз	Позитивний ефект
9	Назальний поліпоз та несприйнятливість аспірину	Позитивний ефект
10	Назальний поліпоз та несприйнятливість аспірину	Нема поліпшення

Коли спостерігають позитивний ефект, це означає, що пацієнт відчуває зменшення ринореї, помітне поліпшення дихальної вентиляції носа та зменшення розміру поліпів, Пацієнт, що відчував тимчасове поліпшення від лікування, страждав від зворотного поліпозу після перерви у прийомі омепразолу та дефлазакорту(діючий за місцем антизапальний стероїд, тобто будезонід, вживали за потребою). Однак, після

лікування у такому режимі досягли помітного зменшення розміру поліпів.

Пацієнт з прикладу 5, який отримав довготривале поліпшення, спочатку після 2 тижнів лікування поліпшення не отримав, але продовжував приймати омепразол і через два місяці отримав позитивний ефект.