PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

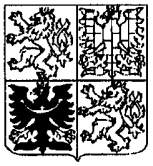
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1381-98

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05. 05. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.05.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/9701017**

(33) Země priority: **ES**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:
A 61 K 31/40
A 61 K 31/435
A 61 K 31/44

(71) Přihlašovatel:
VITA-INVEST, S. A., Sant Joan Despí, ES;

(72) Původce:
Cánovas Soler Pedro, Barcelona, ES;
Delgadillo Duarte Joaquin, Mataro, ES;
Micheto Escuder Luis Manuel, Sant Feliu De Llobregat, ES;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Spojení fixní dávky inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu a antagonisty vápníkového kanálu, způsob pro jejich přípravu a použití v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

(57) Anotace:
Obsahuje dávku /a/ enalaprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole a jinou dávku /b/ nitrendipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole, a ktde je toto podáno v galenické formě jedné dávky. Způsob obsahuje: a/ rozpuštění enalaprilmaleátu ve vodě s anorganickou solí; b/ smísení mikronizovaného nitrendipinu s frakcí desintegrující přísady, se zvlhčujícím činidlem, částečně ředícím činidlem, aglutinačním činidlem, a s plastickým ředícím činidlem, předem prosetým; c/ granulaci produktů homogenizovaných v sekci /b/ s roztokem získaným v sekci /a/; d/ sušení granulované hmoty; e/ inkorporování kluzného činidla, a zbývající frakce desintegrujících činidel a homogenizaci kalibrovaného granulátu; f/ stlačení granulátu. Použití uvedené spojení pro výrobu léku pro léčbu onemocnění kardiovaskulárního systému.

CZ 1381-98 A3

PV 1381-98

Spojení fixní dávky inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu a antagonisty vápníkového kanálu, způsob pro jejich přípravu a použití v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká asociace fixní dávky inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu (ACE inhibitoru), enalaprilu, a inhibitoru vápníkového kanálu (CCI), nitredipinu, způsobu pro přípravu farmaceutické kompozice, která obsahuje uvedené spojení fixních dávkek a jejího použití v léčbě onemocnění kardiovaskulárního systemu, zejména arteriální hypertense.

Kompozice podle předkládaného vynálezu jsou předkládány ve formě pevných jednotlivých dávek s fixním množstvím enalaprilu a nitrendipinu, takže se jedním podáním, jedenkrát denně, dosáhne účinku trvajícího po dobu 24 hodin po uvedené dávce. Farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu mají terapeutický účinek při léčbě hypertenze a jiných onemocnění kardiovaskulárního systemu, kdy množství aktivních složek, enalaprilu a nitrendipinu, jsou menší než obvyklé terapeutické dávky každého léku podaného samostatně. Přípravky podle předkládaného vynálezu mají menší s dávkou spojené nežádoucí účinky než jsou ty, které vznikají z podání větších dávek každé z aktivních složek odděleně pro dosažení stejného terapeutického účinku. Farmakologické kompozice podle předkládaného vynálezu zjednodušují režim podání a pro pacienta jsou přijatelnější.

17.06.98

Dosavadní stav techniky

Existuje mezinárodní konsensus o počáteční léčbě mírné-střední hypertenze (AHT). Prvním nevyhnutelným krokem při zachycení pacienta s hypertensí je úprava životosprávy a diety. Pokud totu úpravou není dosažena kontrola krevního tlaku, pak musí být započata farmakologická léčba.

Farmakologická léčba doporučovaná jako první volba se v průběhu posledních let velmi měnila. Nejprve to byla thiazidová diuretika, ke kterým byly potom přidány ß-blokátory, a tato situace byla nyní rozšířena i na jiné farmakologické skupiny jako jsou ACE inhibitory, CCa a α_1-blokátory. Všechny výše uvedené farmakologické skupiny jsou stejně účinné z hlediska kontroly hodnot krevního tlaku a jsou považovány za alternativy první volby.

Monoterapie zůstává v současné doporučované praxi prvním krokem ve farmakologické léčbě AHT. Pokud počáteční terapie selže, pak různé komise odborníků navrhují různé možnosti. Za úspěšnou odpověď je obecně považováno, pokud je arteriální tlak udržován pod 140/980 mmHg. Pokud není tato objektivní odpověď dosažena po době asi 1 až 3 měsíce, pak jsou navrhovány různé možnosti, ačkoliv jsou podobně přítomny rozdíly podle toho, kdo tyto možnosti navrhuje.

Pokud selže počáteční terapie, pak WHO navrhuje, aby bylo první léčivo nahrazeno jiným, které patří do jiné skupiny. Pokud byla přítomna částečná odpověď, pak se doporučuje přidat druhé léčivo z jiné skupiny v malé dávce, místo zvyšování dávky prvního léčiva.

17.06.98

I přes jednoznačný prospěch ve smyslu morbidity a mortality, který přináší léčba AHT nejsou výsledky vždy tak uspokojivé, jak by mohly být, jelikož pacient zůstává vystaven vyššímu riziku kardiovaskulárních komplikací, než pacient s normálním arteriálním tlakem. Jedním z faktorů, které způsobují toto relativní selhání antihypertensní terapie je nedodstatečná nebo méně než optimální kontrola v mnoha případech pacientů s hypertensí v důsledku nežádoucích reakcí spojených s vysokými dávkami antihypertensiv a ze selhání "complience" vycházející z terapie mnoha léky.

Kromě toho, 30 - 50% pacientů trpících hypertensí nevykazuje uspokojivou odpověď na počáteční monoterapii (Medical Research Council Working Party. Trial of treatment mild hypertension: principal results. Br. Med. J., 1985; 291: 97 - 104 a Moser M., The fifth report on the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure: a critique. Primary Cardiol. 1993; 16: 66 - 73). Jeden z příkladů tohoto značného chybění odpovědi v léčbě AHT je způsoben protiregulačními mechanismy, které částečně omezují antihypertensní účinek. Pokud je jakýkoliv ze systemů regulujících krevní tlak modifikován, pak je vyvolána kompenzatorní odpověď vznikající z jiných faktorů zapojených v uvedené kontrole. Každá farmakologická skupina účinkuje specificky na jeden z těchto mechanismů, takže jedním ze základních oprávnění pro kombinovanou léčbu je to, že má simultánní účinek na více než jeden faktor, který způsobuje arteriální hypertensi.

Fixní dávky kombinací antihypertensních léčiv by měly splňovat tři skutečnosti: zvýšení účinosti díky simultánímu

17.06.98

účinku na více než jeden z mechanismů regulujících krevní tlak; zlepšení tolerance způsobené tím, že jsou podány nižší dávky než v případě, že je každá jejich složka podána odděleně; a zlepšení terapeutické "complience" způsobené menším počtem polykaných léků.

Proto existuje zájem o vývoj asociace ACE inhibitoru a CCA vzhledem k synergickému účinku v redukci krevního tlaku, redukci nežádoucích účinků spojených s CCA a zlepšení terapeutické "complience" díky podání léků, které je provedeno v jedné dávce.

Mechanismus, kterým by mohly být obě aktivní složky potenciovány, je komplexní. CCA způsobuje vznik negativního sodíku, který stimuluje renin-angiotensinový system, jehož účinek je podporován ACE inhibitory. Kromě toho, podání ACE inhibitorů produkuje zvýšení vagového tonu, což může kompenzovat aktivaci sympatiku a tachykardii indukovanou CCA dihydropyridinové skupiny.

Volba enalaprilu jako ACE inhibitoru ve spojení s předkládaným vynálezem je způsobena skutečností, že redukuje krevní tlak ve všech stupních esenciální a renovaskulární hypertense. Je nejméně stejně účinný jako jiné ACE inhibitory a jiná antihypertensiva z jiných farmakologických skupin jako jsou diuretika, ß-blokátory, CCA a α_1-blokátory. Jeho účinnost a bezpečnost byla demonstrována v mnoha srovnávacích klinických pokusech a je dostupný v mnoha zemích po několik let. Běžně používaná dávka je v rozmezí 5 až 40 mg, jedenkrát denně. Obvykle je počáteční dávka 10 mg jednou denně pro mírnou arteriální hypertensi a 20 mg jednou denně pro ostatní

17.06.98

stupně arteriální hypertense. Obvyklá udržovací dávka je 20 mg jednou denně, která může být zvýšena na maximálně 40 mg jednou denně, podle individuálních potřeb jednotlivých pacientů. U pacienta, který neodpovídá obvyklým způsobem na monoterapii může být přidán jiný lék z jiné farmakologické skupiny pro dosažení další odpovědi.

ACE inhibitory také zlepšují přežívání pacientů s městnavým srdečním selháním a mohou zabránit nebo oddálit vývoj dilatace levé komory a srdečního selhání u pacientů se symptomatickou nebo asymptomatickou dysfunkcí levé komory. Hemodynamické změny asociované s jak akutní, tal s dlouhodobou léčbou enalaprilem u pacientů s městnavým srdečním selháním zahrnují redukci systemové cévní resistance (o 20 až 40%), redukci průměrného arteriálního tlaku (o 7 až 15%), redukci plicního kapilárního tlaku (o 25 až 50%) a zvýšení srdečního výdeje (o 25 až 30%). Stupeň mortality a morbidity po dlouhodobé léčbě (více než jeden rok) se zlepšuje o asi 15% u pacientů s mírným nebo středním srdečním selháním (studie podle SOLDV N. Englang. J. Med 1987; 316: 1429 - 1435) a o asi 30% u pacientů s těžkým srdečním selháním (CONSENSUS studie, N. Engl. J. Med. 1991; 325: 293 - 302). Dávky enalaprilu doporučované pro tento účel jsou 2,5 mg/den počáteční dávka, která se zvyšuje do 10 až 20 mg/den v závislosti na klinické odpovědi.

Diabetická nefropatie je klinický syndrom charakterizovaný persistentní proteinurií, progresivní redukcí glomerulární filtrace a zvýšeným arteriálním tlakem. Těmto změnám předchází bezpříznakové období různé doby trvání, kdy se diabetických pacientů ukazuje přetrvávající mikroalbuminurie. Přítomnost

17.06.98

mikroalbuminurie je významná v tom, že bylo ukázáno, že je preduktivním faktorem pro klinický vývoj diabetické nefropatie. U pacientů s normálním tlakem insulin non-dependentním diabetem nebo s diabetes mellitus spojeným s hypertensí kontrolovanou nifedipinem redukuje přidání enalaprilu v dávce 5 mg/den signifikantně mikroalbuminurii, o 40 až 50%, v průběhu 48 měsíců. Při sledování po dobu více než 5 let stabilizuje enalapril mikroalbuminurii u pacientů s normálním krevním tlakem s non-inzulin dependentním typem diabetes mellitu lépe než placebo.

Volba nitrendipinu jako CCA ve spojení s předkládaným vynálezem je způsobená tím, že má především periferní vazodilatační vlastnosti, které indukují prodlouženou redukci systolického a diastolického krevního tlaku. v různých klinických pokusech bylo pozorováno, že nitrendipin redukuje krevní tlak u pacientů s mírnou-střední hypertensí a že tento účinek je prodloužený po dlouhodobém podávání. Ve srovnávacích pokusech s diuretiky, ß-blokátory a jinými CCA bylo pozorováno, že má podobnou účinnost v kontrole mírné-střední arteriální hypertense. Nitrendipin je v mnoha zemích komerčně dostupný po dobu několika let. Obvyklá počáteční dávka u pacienta s mírnou-střední arteriální hypertenzí je 5 až 20 mg jednou denně. Podle odpovědi může být dávka upravena na 5 až 20 mg jednou nebo dvakrát denně, buď v monoterapii nebo v kombinaci s diuretiky nebo ß-blokátory.

Bylo studováno několik asociací ACE inhibitorů a CCA: cilazapril a nitrendipin (Nakanishi and col., Curr. Ther. Res. 1992; 52: 514 - 523), kaptopril a nitrendipin (Gennari and col., Cardiovascular Drugs Ther. 1989; 3: 319 - 325),

17.06.98

enalapril a felodipin (Morgan and col., Kidney International 1992; 41 (suppl. 36), S78 - S81). Na základě těchto a jiných studií provedených na asociace mezi ACE inhibitory a CCA je možné říci, že kombinované léčba je více účinná a lépe tolerována než léčba každým léčivem separátně.

Také jsou popsány různé asociace ACE inhibitorů a CCA dihydropyridinového typu, pro léčbu arteriální hypertense u několika pacientů, například EP 488059, EP 180785, WO 9607400, EP 272177.

Musí být nicméně vzato v úvahu, že první podmínkou, která je uvažována při vývoji asociace fixních dávek je, aby byly obě složky kompatibilní z farmakokinetického a farmakodynamického hlediska.

Oblast vynálezu

V souladu s výše uvedeným stavem techniky bylo v tomto vynálezu vyvinuto spojení fixní dávky inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu (ACE inhibitoru) enalaprilu a antagonisty vápníkového kanálu (CCA), nitrendipinu, což jsou léky, u kterých byla, když byly podávány samostatně, rozsáhle demonstrována účinnost a bezpečnost při léčbě arteriální hypertense a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Kromě toho, enalapril a nitrendipin náleží do různých farmakologických skupin s antihypertensním účinkem, takže jejich kombinované podání umožňuje simultání účinek na více než jeden z regulačních mechanismů krevního tlaku.

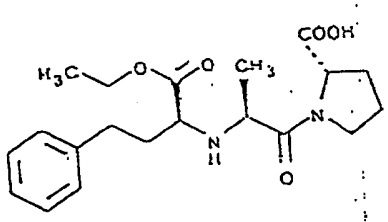
Předkládaný vynález se také týká nové farmaceutické

17.06.98

kompozice a metody pro její přípravu pro orální podání a pro použití v léčbě arteriální hypertense a jiných onemocnění kardiovaskulárního systemu. Tato farmaceutická kompozice se skládá z jednotné dávkové formy, která obsahuje fixní množství enalaprilu a nitrendipinu.

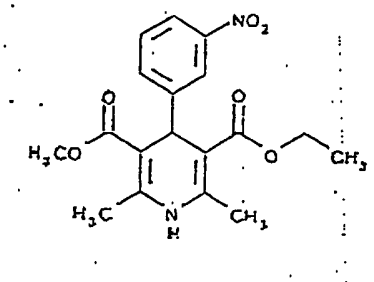
Molekula odpovídající enalaprilu (vzorec I) má tři chirální centra a může existovat proto v osmi různých enatiomerních formách. Enantiomer známý jako enalapril a použitý v tomto vynálezu je 1-(N-((S)-1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanin -L-prolin. Mohou být použity sole enalaprilu, jako jsou sole s organickými a anorganickými kyselinami (maleinan, chlorovodík a pod.) a sole se zásadami (sodné, draselné, hořečnaté sole).

Vzorec I



Nitrendipin (vzorec II) má jedno chirální centrum a proto může být přítomen ve dvou enantiomerických formách. Komerční produkt je nicméně racemickou směsí dvou izomerů ethyl a methyl esteru kyseliny 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrofenyl)-3,5-pyridindikarboxylové. Mohou být použity sole nitrendipinu s organickými a anorganickými kyselinami.

Vzorec II



17.06.98

Nestabilita enalaprilmaleatu a významná nerozpustnost nitrendipinu jsou známé. Z tohoto důvodu byl vyvinut způsob, a tvoří předmět předkládaného vynálezu, pro přípravu galenických přípravků, které mají dobrou stabilitu enalaprilu, ve formě sodné sole, a dobrou rozpustnost nitrendipinu, což umožňuje rychlé uvolňování asociace enalapril-nitrendipin. Způsob pro přípravu formulace se skládá, na jedné straně, z přípravy granulačního roztoku rozpuštěním enalaprilmaleatu a bikarbonatu sodného v dostatečném množství vody. Na druhé straně jsou zbývající složky smíseny s výjimkou frakce desintegrujících přísad (škrobu, mikrokrystalické celulosy) a kluzného činidla (stearan hořečnatý). Uvedená směs je granulována s výše uvedeným granulačním roztokem. Po sušení granulatu je získána hmota s vysoce hydrofilním charakterem, která, ve spojení s účinkem zvlhčujícího činidla (lauryl síran sodný) usnadňuje rozpouštění nitrendipinu. Agglutin a zvlhčující činidlo (polyvinylpyrrolidon a lauryl síran sodný) mohou být volitelně inkorporovány do granulačního roztoku. Takto je získán granulát, který, po sušení na zbytkovou vlhkost menší než 1,5%, kalibraci a přidání zbylých přísad, může být stlačen v běžném lisu za zisku stabilních tablet s rychlým uvolňováním obou aktivních složek.

Dávka enalaprilu v jedné formě spojení s fixní dávkou je mezi 2,5 - 20 mg, preferovaně mezi 10 a 20 mg. Dávka nitrendipinu v jedné formě spojení s fixní dávkou je mezi 5 - 20

17.06.98

mg, preferovaně mezi 5 a 10 mg.

Tato forma podání v jedné formě usnadňuje režim podání a zlepšuje příznivé přijímání léku pacientem.

Příklady 1 a 2, dále, popisují dvě různé farmaceutické formulace spojení enalaprilu a nitrendipin jako předmětu předkládaného vynálezu, spolu se způsobem pro jejich získání. Příklad 3 popisuje výsledky pokusů na rozpustnost enalaprilu a nitrendipinu ve formulacích získaných v příkladech 1 a 2.

Příklad 4 popisuje farmakologický účinek spojení enalaprilu a nitrendipinu hodnocený ve dvou pokusných modelech: a) pokusné hypertense u krys a b) psů plemene beagle s normálním krevním tlakem.

Příklad 5 popisuje farmakokinetickou kompatibilitu a příklad 6 účinnost farmaceutických formulací podle předkládaného vynálezu ve srovnávacích klinických pokusech mezi enalaprilem, nitrendipinem a pevnou dávkovou formou spojení fixních dávek enalaprilu a nitrendipinu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tento příklad popisuje kvantitativní složení preferované formulace spojení podle předkládaného vynálezu a způsob jeho výroby.

17.06.98

Kvantitativní složení

Enalaprilmaleat	10,00 mg
Mikronizovaný nitrendipin	10,00 mg
Bikarbonat sodný	5,00 mg
Kukuřičný škrob	64,50 mg
Lauryl síran sodný	2,00 mg
Laktosa-monohydrat	170,00 mg
Polyvinylpyrrolidon	8,00 mg
Mikrokrystalická celulosa	33,00 mg
Stearan hořečnatý	1,15 mg

Způsob výroby:

a) - V dostatečném množství demineralizované vody se ropustí enalaprilmaleat a odpovídající množství bikarbonatu sodného.

b) Nitrendipin se řádně smísí s 80% kukuřičným škrobem, laryl síranem sodným, laktosa-monohydratem, polyvinylpyrrolidonem a 20% monokrystalické celulosy, která byla předem proseta.

c) Za použití granulačního zařízení o vysoké rychlosti se granulují produkty homogenizované v sekci 2 s roztokem získaným v sekci 1.

d) Granulovaná hmota se suší na zařízení s fluidním ložem až do získání zbytkové vlhkosti menší než 1,5%.

e) Suchý granulat se kalibruje. Přidá se zbývajících 20%

17.06.98

kukuřičného škrobu a zbývajících 80% mikrokrystalické celulosy a stearanu hořečnatého, předem prosetých, a homogenizuje se s kalibrovaným granulatem.

f) Slisuje se na běžném lisu.

Připojené tabulky 1 a 2 ukazují výsledky stability enalaprilu a nitrendipinu v této formulaci jako funkci času. Pro tento účel je kvantifikována tvorba produktů rozkladu: didicetopiperazinu a kyseliny enalaprilové v případě enalaprilu a pyridinovýh derivátů v případě nitrendipinu.

17.06.98

Tabulka 1 - Výsledky stability enalaprilu ve formulaci podle příkladu 1 jako funkce času

	Obsah v % enalaprilu	Produkty rozkladu	
		Dicetopiperazin	Kyselina enalaprilová
začátek při teplotě okolí	103,1	0,04	0,04
3 měsíce při teplotě okolí	103,7	0,00	0,08
3 měsíce 40 °C	102,3	0,04	0,12
3 měsíce 40 °C + 75% RH	102,6	0,04	0,12
3 měsíce 50 °C	102,3	0,19	0,41

17.06.98

Tabulka 2 - Výsledky stability nitrendipinu ve formulaci podle příkladu 1 jako funkce času

	Obsah v % nitrendipinu	Produkty rozkladu pyridinové derivaty
začátek při teplotě okolí	100,8	0,00
3 měsíce při teplotě okolí	99,0	0,05
3 měsíce 40 °C	102,2	0,02
3 měsíce 40 °C + 75% RH	99,7	0,04
3 měsíce 50 °C	100,1	0,05

Příklad 2

Tento příklad popisuje jinou preferovanou formulaci spojení enalaprilu a nitrendipinu a způsob její výroby.

Kvantitativní složení

Enalaprilmaleat	20,00 mg
Mikronizovaný nitrendipin	5,00 mg

Bikarbonat sodný	10,00 mg
Kukuřičný škrob	40,00 mg
Lauryl síran sodný	7,50 mg
Laktosa-monohydrat	116,75 mg
Polyvinylpyrrolidon	11,20 mg
Mikrokrystalická celulosa	80,00 mg
Stearan hořečnatý	2,20 mg

Způsob výroby:

a) - V dostatečném množství demineralizované vody se ropustí enalaprilmaleat a odpovídající množství bikarbonatu sodného.

b) nitrendipin se řádně smísí s 90% kukuřičným škrobem, laryl síranem sodným, laktosa-monohydratem, polyvinylpyrrolidonem a 20% monokrystalické celulosy, která byla předem proseta.

c) Za použití granulačního zařízení o vysoké rychlosti se granulují produkty homogenizované v sekci 2 s roztokem získaným v sekci 1.

d) Granulovaná hmota se suší na zařízení s fluidním ložem až do získání zbytkové vlhkosti menší než 1,5%.

e) Suchý granulat se kalibruje. Přidá se zbývajících 10% kukuřičného škrobu a stearanu hořečnatého, předem prosetých, a homogenizuje se s kalibrovaným granulatem.

f) Slisuje se na běžném lisu.

17.06.98

Tabulky 3 a 4 dále ukazují výsledky stability dvou aktivních látek, enalaprilu a nitrendipinu ve formulaci podle tohoto příkladu, jako funkci času.

Tabulka 3 - Výsledky stability enalaprilu ve formulaci podle příkladu 2 jako funkce času

	Obsah v % enalaprilu	Produkty rozkladu	
		Dicetopiperazin	Kyselina enalaprilová
začátek při teplotě okolí	102,1	0,00	0,04
3 měsíce při teplotě okolí	101,7	0,00	0,08
3 měsíce 40 °C	100,9	0,06	0,15
3 měsíce 40 °C + 75% RH	101,2	0,08	0,17
3 měsíce 50 °C	100,4	0,26	0,41

17.06.98

Tabulka 4 - Výsledky stability nitrendipinu ve formulaci podle příkladu 2 jako funkce času

	Obsah v % nitrendipinu	Produkty rozkladu pyridinové derivaty
začátek při teplotě okolí	99,1	0,00
3 měsíce při teplotě okolí	98,1	0,01
3 měsíce 40 °C	99,0	0,01
3 měsíce 40 °C + 75% RH	98,8	0,02
3 měsíce 50 °C	97,2	0,06

Příklad 3

Pokusy rozpouštění in vitro byly provedeny na 6 tabletách od každé z formulací popsaných v příkladech 1 a 2. Průměrné výsledky získané pro enalapril a nitrendipin jsou popsány v tabulkách dále.

17.06.98

Tabulka 5: Výsledky rozpouštění enalaprilu formulací podle příkladů 1 a 2 jako funkce času

Čas (minuty)	Příklad 1 % rozpuštěného enalaprilu	C.V.%	Příklad 2 % rozpuštěného enalaprilu	C.V.%
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00
5,0	24,96	8,97	26,26	4,31
10,0	48,18	6,48	51,71	4,57
15,0	70,46	6,27	76,71	5,56
30,0	104,55	0,42	101,00	1,27
60,0	103,76	0,52	101,58	0,72

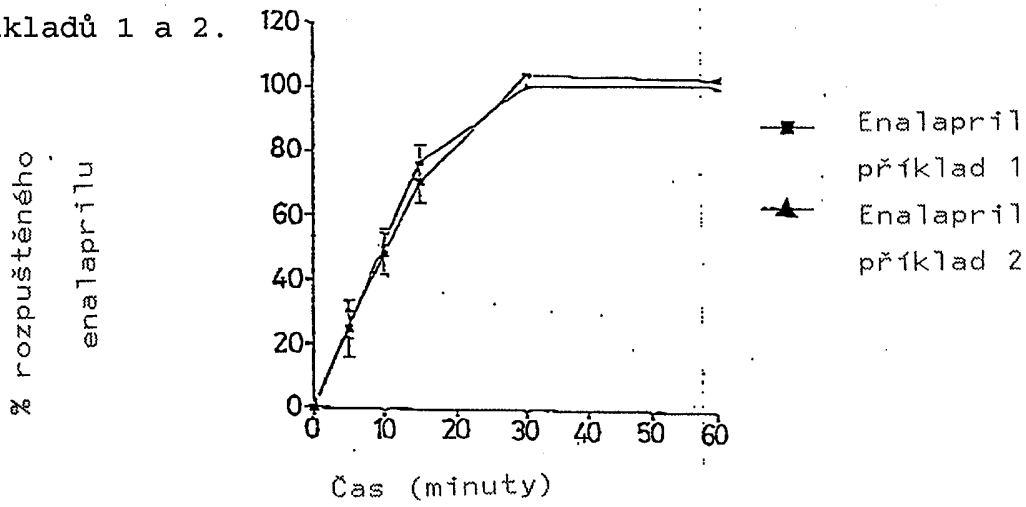
Tabulka 6: Výsledky rozpouštění nitrendipinu formulací podle příkladů 1 a 2 jako funkce času

Čas (minuty)	Příklad 1 % rozpuštěného nitrendipinu	C.V.%	Příklad 2 % rozpuštěného nitrendipinu	C.V.%
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00
5,0	23,10	9,82	25,95	5,57
10,0	45,35	7,47	49,55	4,41
15,0	66,98	6,53	71,70	4,04
30,0	97,90	0,36	93,51	1,07
60,0	98,76	0,47	95,18	0,01

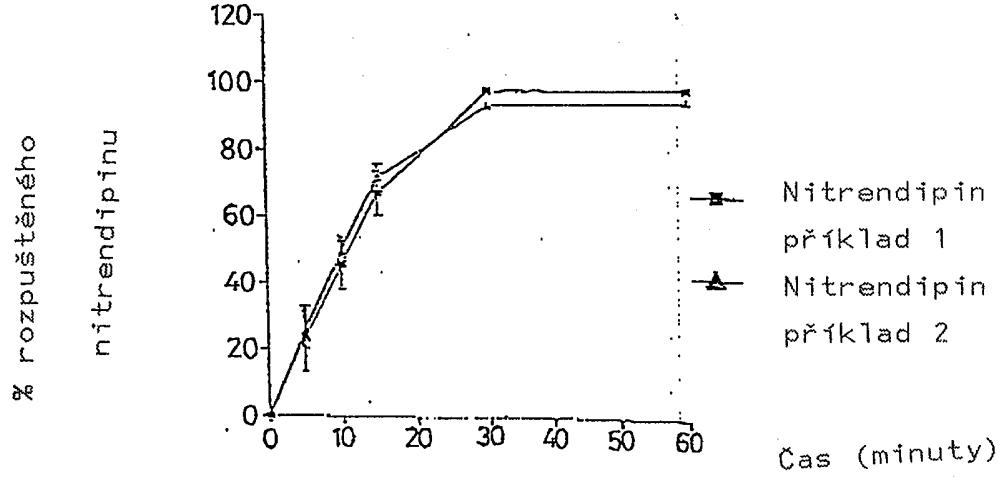
Výše uvedené výsledky jsou ukázány na obrázcích 1 a 2

17.06.98

ukazujících kumulativní profily in vitro rozpouštění enalaprilu a nitrendipinu pro 6 testovaných tablet formulací podle příkladů 1 a 2.



Obrázek 1. Kumulativní profil in vitro rozpouštění enalaprilu pro 6 testovaných tablet formulací podle příkladů 1 a 2.



Obrázek 2. Kumulativní profil in vitro rozpouštění nitrendipinu pro 6 testovaných tablet formulací podle příkladů 1 a 2.

17.06.98

Příklad 4

Farmakologický účinek spojení enalaprilu a nitrendipinu podle předkládaného vynálezu byl hodnocen ve dvou pokusných modelech.

a) Antihypertensní aktivita u pokusně vyvolané hypertense způsobené koarktací aorty u krys

Antihypertensní aktivita spojení enalaprilu a nitrendipinu byla testována ve srovnání s každým z nich samostatně v pokusném modelu hypertense způsobené koarktací aorty u krys.

Měření arteriálního tlaku bylo provedeno se zvířaty při vědomí. Testované dávky byly následující:

- Enalaprilmaleat 1 mg/kg (p.o.)
- Nitrendipin 3 mg/kg (p.o.)
- Enalaprilmaleat a Nitrendipin (1 a 3) mg/kg (p.o.)
- Enalaprilmaleat a Nitrendipin (0,5 a 1,5) mg/kg (p.o.)

Kontrolní skupině byl podán nosič (CMC 1% v 20 destilované vody), podaný objem byl 10 mg/kg (p.o.).

Získaná data jsou ukázána na tabulce 7 a na obrázku 3. Orální podání enalaprilmaleatu (1 mg/kg) mělo střední antihypertensní účinek, ale prodloužený na více než 6 hodin po podání.

Orální podání nitrendipinu (3 mg/kg) produkovalo velmi znatelný antihypertensní účinek, i když ne dlouhého trvání, s

17.06.98

návratem na základní hodnoty 4 hodiny po podání.

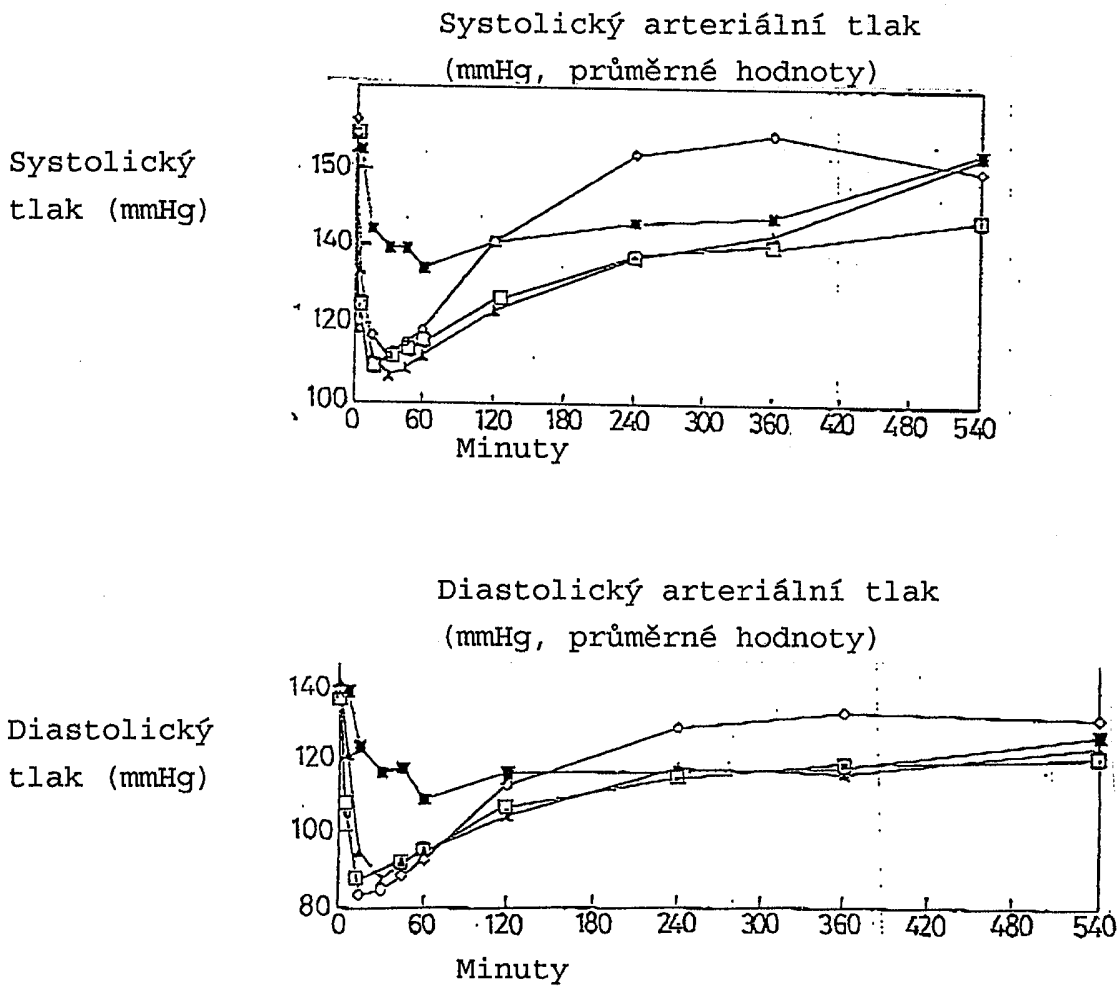
Kombinované podání enalaprilmaleatu (1 mg/kg, p.o.) a nitrendipinu (3 mg/kg p.o.) produkovalo antihypertensní účinek vyšší než byl účinek enalaprilu podaného samostatně (1 mg/kg, p.o.). Pokus při dávkách nižších než byly dávky prvně použité ve spojení (0,5 a 1,5 mg/kg, p.o.) enalaprilmaleatu a nitrendipinu byl ukázán antihypertensní účinek rovnocený spojení (1 a 3 mg/kg, p.o.) enalaprilmaleatu a nitrendipinu, spolu s prodloužením trvání antihypertensního účinku získaného s jednotlivou léčbou, z čehož lze usoudit, že spojení má synergní účinek.

Tabulka 7: Antihypertensní účinek spojení enalaprilmaleatu a nitrendipinu. Systolický a diastolický arteriální tlak u krys s hypertensí způsobenou koarktací aorty. Průměrné hodnoty a standardní odchylka.

	Tlak	n	Minuty po podání									
			0	5	15	30	45	60	120	240	360	540
Enalaprilmaleat 1 mg/kg p.o.	**systolický**	9	168(6)	165(5)	144(2)	139(3)	139(6)	134(1)	141(3)	146(1)	148(4)	165(6)
Nitrendipin 3 mg/kg p.o.	**systolický**	7	172(6)	119(2)	117(6)	112(4)	115(3)	119(6)	141(5)	163(2)	169(1)	160(5)
Spojení enalaprilmaleatu (1 mg/kg p.o.) a nitrendipinu (3 mg/kg p.o.)	**systolický**	9	165(6)	134(2)	112(5)	107(6)	109(3)	112(5)	124(4)	137(1)	144(5)	163(3)
Spojení enalaprilmaleatu (0,5 mg/kg p.o.) a nitrendipinu (1,5 mg/kg p.o.)	**systolický**	8	170(6)	124(4)	109(3)	112(2)	114(3)	116(6)	128(6)	138(5)	141(4)	148(4)
Enalapril 1 mg/kg p.o.	**diastolický**	9	138(5)	138(3)	123(1)	116(4)	117(1)	109(1)	116(5)	116(3)	117(2)	126(4)
Nitrendipin 3 mg/kg p.o.	**diastolický**	7	136(5)	105(1)	83(4)	84(2)	88(5)	92(1)	113(4)	128(3)	132(2)	131(5)
Spojení enalaprilmaleatu (1 mg/kg p.o.) a nitrendipinu (3 mg/kg p.o.)	**diastolický**	9	141(5)	121(1)	94(3)	87(2)	92(1)	94(4)	104(2)	117(1)	116(3)	123(5)
Spojení enalaprilmaleatu (0,5 mg/kg p.o.) a nitrendipinu (1,5 mg/kg p.o.)	**diastolický**	8	137(5)	104(2)	88(1)	92(5)	92(4)	95(1)	107(3)	114(4)	118(5)	119(2)

17.06.98

Obrázek 3. Antihypertensní účinek na hypertensi způsobenou koarktací aorty u krys. Arteriální tlak (systolický a diastolický), průměrné hodnoty.



enalaprilmaleat 1 mg/kg p.o.

nitrendipin 3 mg/kg p.o.

enalaprilmaleat 1 mg/kg p.o. + nitrendipin 3 mg/kg p.o.

enalaprilmaleat 0,5 mg/kg p.o. + nitrendipin 1,5 mg/kg p.o.

b) Hypotensní aktivita u psů plemene beagle s normálním arteriálním tlakem

Byla provedena studie hypotensního účinku spojení enalaprilu a nitrendipinu (1:1) u psů plemene beagle, s fyziologickými daty získaknými z 26-týdenní studie chronické toxicity; enalaprilmaleat a nitrendipin (1:1) byly podávány v dávkách 1 a 1; 3 a 3; a 6 a 6 mg/kg/den podávanými orálně po dobu 26 týdnů ve formě kapslí.

Během období léčby byl zaznamenáván systolický a diastolický arteriální tlak a byl počítán průměrný tlak počítaný za základního stavu v 1, 4, 13 a 26 týdnu léčby. V každém z těchto období byl zaznamenáván arteriální tlak před podáním a 4 a 8 hodin po podání. Získané výsledky jsou ukázány v tabulce 8.

Orální podání enalaprilmaleatu a nitrendipinu (1:1) po dobu 26 týdnů v dávkách 1 a 1; 3 a 3; a 6 a 6 mg/kg/den ukázalo významný hypotensní účinek hned od 1. týdne léčby. Maximální účinek se objevil 4 hodiny po podání a trval dalších 8 hodin po podání.

Tento hypotensní účinek se v průběhu léčby prohluboval, s nejnižším arteriálním tlakem zaznamenaným v 13 až 25 týdnu.

Tato studie ukazuje zřetelný farmakologický účinek spojení enalaprilmaleatu a nitrendipinu (1:1) v dávkách 1 a 1; 3 a 3; a 6 a 6 mg/kg/den (p.o.).

Tabulka 8: Hypotensní účinek spojení enalaprilmaleatu a nitrendipinu (1:1) u psů plemene beagle s normálním arteriálním tlakem. Podáváno po dobu 20 týdnů. Arteriální tlak. Průměrné hodnoty a standardní odchylka.

Léčba mg/kg/den		Základ	Týden 1			Týden 4			Týden 13			Týden 26		
			0h	4h	8h	0h	4h	8h	0h	4h	8h	0h	4h	8h
Kontrola	Sys.	124 (16,2)	120 (23,7)	123 (18,5)	130 (10,3)	119 (20,8)	118 (17,5)	123 (14,5)	123 (19,4)	120 (18,4)	119 (16,8)	127 (20,3)	125 (14,5)	133 (18,4)
	Diast.	80 (12,7)	78 (14,7)	82 (13,2)	83 (8,4)	76 (12,8)	75 (11,2)	75 (10,5)	78 (12,9)	78 (16,7)	76 (13,3)	84 (14,5)	79 (9,5)	84 (11,3)
	Průměr	95 (13,7)	92 (17,4)	95 (14,6)	99 (8,5)	90 (15,3)	90 (12,6)	91 (11,4)	93 (14,7)	92 (16,8)	91 (13,9)	98 (16,2)	95 (10,8)	100 (13,6)
Enalaprilmaleat a Nitrendipin (1:1) 1 a 1	Sys.	120 (15,6)	113 (16,5)	104 (9,9)	119 (13,5)	112 (12,5)	103 (13,6)	112 (11,0)	112 (15,3)	103 (16,0)	109 (20,9)	113 (16,9)	107 (18,9)	113 (17,1)
	Dias.	81 (8,2)	74 (9,4)	66 (9,8)	75 (6,0)	76 (6,8)	63 (6,0)	66 (10,3)	73 (8,0)	65 (7,6)	72 (15,3)	73 (7,0)	68 (7,5)	71 (9,9)
	Průměr	94 (10,1)	87 (11,5)	79 (9,1)	90 (8,2)	88 (8,1)	76 (8,2)	82 (10,3)	86 (9,9)	78 (10,0)	84 (16,7)	87 (10,0)	81 (11,1)	85 (11,3)
Enalaprilmaleat a Nitrendipin (1:1) 3 a 3	Sys.	126 (13,7)	132 (18,9)	96 (14,0)	121 (14,1)	118 (12,5)	98 (14,1)	113 (20,4)	116 (13,0)	93 (11,0)	108 (13,1)	123 (19,8)	99 (14,3)	111 (17,1)
	Dias.	83 (8,5)	83 (9,6)	55 (6,5)	73 (8,0)	72 (7,0)	58 (10,0)	70 (9,6)	73 (7,6)	61 (7,8)	68 (11,3)	80 (10,7)	59 (11,3)	69 (11,5)
	Průměr	97 (9,5)	99 (11,9)	68 (8,0)	89 (9,2)	87 (8,7)	72 (11,0)	84 (12,7)	87 (9,3)	72 (8,6)	81 (11,1)	94 (13,4)	72 (11,9)	83 (13,0)
Enalaprilmaleat a Nitrendipin (1:1) 6 a 6	Sys.	125 (15,2)	127 (13,5)	93 (12,1)	113 (8,3)	113 (12,1)	92 (6,9)	103 (13,9)	116 (12,5)	85 (11,1)	100 (12,3)	117 (15,6)	92 (11,8)	100 (11,6)
	Dias.	81 (10,8)	83 (10,3)	55 (6,2)	67 (6,2)	75 (10,1)	51 (8,3)	60 (11,1)	74 (8,6)	53 (6,6)	57 (8,6)	78 (11,5)	55 (6,6)	61 (9,3)
	Průměr	96 (11,2)	98 (10,8)	69 (6,0)	86 (10,7)	87 (10,3)	65 (6,5)	74 (11,9)	88 (9,6)	64 (7,1)	71 (9,2)	91 (12,5)	68 (7,1)	74 (9,7)

Sys. Systolický arteriální tlak Dias. Diastolický arteriální tlak Průměr - Průměrný arteriální tlak

17.06.98

Příklad 5

Byla provedena studie farmakokinetických interakcí po jedné dávce 20 mg enalaprilu, 20 mg nitrendipinu a spojení fixních dávek po 20 mg enalaprilu a nitrendipinu jako aktivních složek, u 24 zdravých dobrovolníků (10 mužů a 14 žen). Pro tento účel byla navržena randomizovaná, otevřená a zkřížená klinická studie za použití Latin čtverce 3 x 3, s "off-periodou 15 dní mezi každou periodou léčby. Během periody léčby bylo od každého dobrovolníka odebráno 16 vzorků krve, od základního okamžiku do +96 hodin po podání, a byly určeny plasmatické koncentrace enalaprilatu a nitrendipinu. Tato data byla použita jako základ pro výpočet farmakokinetických parametrů, které měří biodostupnost v řádu ($AUC_{o-nekonecno}$) a v rychlosti (C_{max}, $C_{max}/AUC_{o-nekonecno}$ a T_{max}) a byla provedena statistická analýza pro hodnocení statistické signifikance rozdílu mezi průměry každého z těchto parametrů. Tato analýza neukázala žádnou statistickou signifikanci mezi izolovaným podáním enalaprilu nebo nitrendipinu nebo kombinovaným podáním spojení fixních dávek. Relativní biodostupnost ($AUC_{o-nekonecno}$) enalaprilatu po kombinovaném podání vzhledem k izolovanému podání byla 1,12. Relativní biodostupnost ($AUC_{o-nekonecno}$) nitrendipinu po kombinovaném podání vzhledem k izolovanému podání byla 0,91. Proto může být proveden závěr, že neexistují žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi nitrendipinem a enalaprilem po podání jedné dávky po 20 mg každé sloučeniny a jejich spojení s fixní dávkou ve farmaceutických přípravkách podle předkládaného vynálezu.

17.06.98

Příklad 6

Byl proveden placebem kontrolovaný, otevřený klinický pokus na pacientech mužského pohlaví s mírným-středním stupněm AHT, definovaným hodnotami systolického krevního tlaku (SAT) mezi 165 a 144 mmHg a hodnotami diastolického krevního tlaku (DAT) mezi 95 a 105 mmHg, jak bylo změřeno v kubitální jamce po 5-minutovém klidu. Po dvou týdnech s placebem dostal pacient splňující kriteria mírného-středního stupně AHT léčbu s 5 mg nitrendipinu jednou denně (9 pacientů) nebo 5 mg enalaprilu jednou denně (11 pacientů) po dobu týdnů, po které pacienti, kteří neodpovídali na léčbu (DAT < 90 mmHg) dostali kombinovanou léčbu spojením fixní dávky 5 mg nitrendipinu a 5 mg enalaprilu, jednou denně, po dobu dalších 2 týdnů léčby. Monoterapie normalizovala krevní tlak pouze u 3 pacientů (15%), 2 léčených enalaprilem a 1 léčeného nitrendipinem. Kombinovaná léčba spojením normalizovala krevní tlak u 14 pacientů (82%). Průměrná redukce hodnot SAT a DAT s vzhledem ke konci placebo období byla 5 mmHg/2 mm Hg po periodě monoterapie (nesignifikantní rozdíly) a 24 mmHg/ 16 mmHg po periodě kombinované léčby spojením fixní dávky ($p < 0,001$). Může být proto proveden závěr, že kombinované podání nitrendipinu a enalaprilu ve spojení fixní dávky dosahuje účinné kontroly mírné-střední AHT u většiny pacientů v dávkách, které při podání v monoterapii nemají žádný klinický účinek na léčbu AHT.

PV 1381-98

Patentové nároky

1. Spojení fixní dávky inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu a antagonisty vápníkového kanálu, kde uvedené spojení obsahuje dávku (a) enalaprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole a jinou dávku (b) nitrendipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole a je toto spojení podáno v galenické formě jediné dávky.

2. Spojení fixní dávky podle nároku 1, kde dávka enalaprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole je v rozsahu mezi 2,5 a 20 mg, preferovaně mezi 10 a 20 mg.

3. Spojení fixní dávky podle nároku 1, kde dávka nitrendipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole je v rozsahu mezi 5 a 20 mg, preferovaně mezi 5 a 10 mg.

4. Spojení fixní dávky podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3, kde formou pro jedinou dávku je kapsle.

5. Spojení fixní dávky podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3, kde formou pro jedinou dávku je tableta.

6. Spojení fixní dávky podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3, kde formou pro jedinou dávku je pytlíček prášku pro jednu dávku pro přípravu roztoku pro použití.

7. Spojení fixní dávky podle jakéhokoliv z nároků 1 až 6, kde enalapril je ve formě sodné sole.

8. Spojení fixní dávky podle jakéhokoliv z nároků 1 až 6,

17.06.98

kde nitrendipin je mikronizován.

9. Farmaceuticky přijatelná kompozice, která obsahuje spojení fixních dávek podle jakéhokoliv z nároků 1 až 8, kde galenická forma dále obsahuje plastické ředící činidlo, preferovaně mikrokrystalickou celulosu, částečně ředící činidlo, preferovaně laktosu, desinterační činidlo, preferovaně kukuřičný škrob, aglutinační činidlo, preferovaně polyvinylpyrrolidon, zvlčující činidlo, preferovaně lauryl síran sodný, a kluzné činidlo, preferovaně stearan hořečnatý.

10. Způsob pro získání farmaceuticky přijatelné kompozice podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

a) rozpuštění enalaprilmaleatu ve vodě s anorganickou solí, preferovaně s bikarbonatem sodným;

b) smísení mikronizovaného nitrendipinu s frakcí desintegrující přísady, preferovaně kukuřičného škrobu, se zvlhčujícím činidlem, preferovaně s lauryl síranem sodným, částečně ředícím činidlem, preferovaně laktosa-monohydratem, aglutinačním činidlem, preferovaně polyvinylpyrrolidonem a s plastickým ředícím činidlem, preferovaně s mikrokrystalickou celulosou, předem prosetou;

c) granulaci produktů homogenizovaných v sekci (b) s roztokem získaným v sekci (a);

d) sušení granulované hmoty o zbytkové vlhkosti menší než 3%, preferovaně menší než 1,5%;

17.06.98

e) inkorporování kluzného činidla, preferovaně stearanu hořečnatého, a zbývající frakce desintegrujících činidel a homogenizace kalibrovaného granulatu;

f) stlačení granulatu, nebo plnění kapslí nebo pytlíků pro jednu dávku.

11. Způsob podle nároku 10 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zvhčovací činidlo a aglutinační činidlo stadia (b) jsou předem rozpuštěny ve stadiu (a).

12. Využití spojení fixní dávky enalaprilu a jiné dávky nitrendipinu nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu léku pro léčbu onemocnění kardiovaskulárního systemu, zejména arteriální hypertense u savců, zejména lidí, pomocí podání účinného množství spojení fixní dávky enalaprilu a nitrendipinu.