

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **64724 B1**

(51) Int. Cl. (2006)

A 61 K 31/40, 31/00

A 61 P 3/00, 9/00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104075

(22) Заявено на 13.01.2000

(24) Начало на действие
на патента от: 11.08.1998

Приоритетни данни

(31) 60/057,276 (32) 29.08.1997 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 29.09.2000

(45) Отпечатано на 31.01.2006

(46) Публикувано в бюлетин № 1
на 31.01.2006

(56) Информационни източници:
US 5273995; US 4681893

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

**PFIZER INC., NEW YORK, 235 EAST 42-ND
STREET, NEW YORK (US)**

(72) Изобретател(и):

**Robert Andrew Donald Scott
Riverside, Connecticut (US)**

(74) Представител по индустриална
собственост:

**Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3**

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/IB1998/001230, 11.08.1998

(87) № и дата на PCT публикация:

WO1999/011260, 11.03.1999

**(54) КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧВАЩО АТОРВАСТАТИН И ПРОТИВОХИПЕРТО-
НИЧНО СРЕДСТВО**

(57) Изобретението се отнася до фармацевтична комбинация на аторвастатин и негова фармацевтично приемлива сол и противохипертонично средство-АСЕ-инхибитор, по-специално рамиприл или негова фармацевтично приемлива сол, до китове, съдържащи тази комбинация, и до приложението им за лечение на ангина пекторис, атеросклероза, комбинация от високо кръвно налягане и хиперлипидемия и за лечение на пациенти с риск от сърдечни заболявания.

12 претенции

BG 64724 B1

(54) КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧВАЩО АТОРВАСТАТИН И ПРОТИВОХИПЕРТОНИЧНО СРЕДСТВО

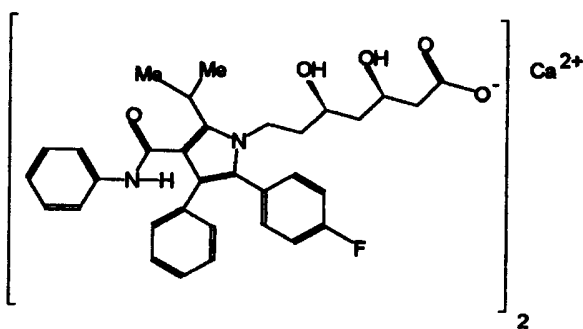
Област на техниката

Изобретението се отнася до фармацевтични комбинации на аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и противохипертонични средства, китове, съдържащи тези комбинации и използване на тези комбинации за лечение на пациенти, страдащи от ангина пекторис, атеросклероза, с високо кръвно налягане в комбинация с хиперлипидемия и за лечение на пациенти с риск за сърдечни заболявания.

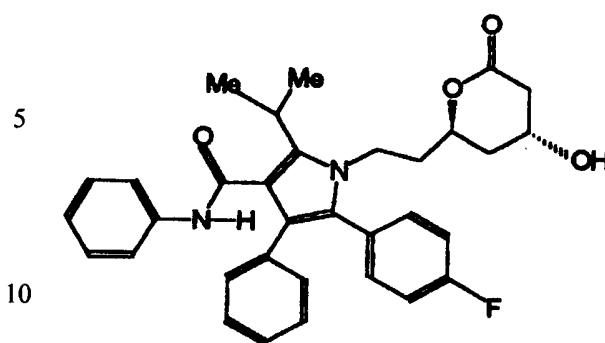
Предшествашо състояние на техниката

Превръщането на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) в мевалонат е ранен и ограничаващ скоростта етап в хода на холестероловата биосинтеза. Този етап се катализира от ензима HMG-CoA редуктаза. Статините инхибират HMG-CoA редуктазата при катализирането на това превръщане. Като такива статините са колективни силно намаляващи липидите средства.

Аторвастатин калций, описан в US No 5 273 995, включен тук реферативно, се продава понастоящем като Lipitor® и има формулата:



Аторвастатин калций е селективен, конкурентен инхибитор на MG-CoA. Като такъв аторвастатин калций е силно намаляващо липидите съединение. Свободната карбоксилна киселина на аторвастатина съществува предимно като лактон с формула:



и е описана в US No 4 681 893, включен тук реферативно.

Известни са няколко класове съединения, които имат активност като противохипертонични средства. Те включват блокерите на калциевите канали (калциеви антагонисти), АСЕ-инхибитори, А-II антагонисти, диуретици, β-адренергични рецепторни блокери, вазодилататори и α-адренергични рецепторни блокери.

Атеросклерозата е състояние, характеризиращо се с неравномерно разпределение на липидните отлагания по вътрешността на артериите, включително в коронарни, каротидни и периферни артерии. Атеросклеротичното коронарно сърдечно заболяване (по-надолу наречено „CHD“) е причина за 53 % от всички смъртни случаи при сърдечносъдови заболявания. На CHD се дължат и приблизително половината (около 50 - 60 билиона долара) от общите разходи в САЩ за сърдечносъдовото здравеопазване и около 6 % от общите национални медицински годишни разходи. Въпреки опитите за модифициране на вторичните рискови фактор, като пушене, затлъстяване и липса на физически упражнения и лечение на дислипидемията с диета и медикаменти, CHD остава най-честата причина за смърт в Съединените щати.

Високи нива на холестерол и липиди в кръвта са условия за настъпване на атеросклероза. Добре известно е, че инхибитори на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктаза (HMG-CoA редуктаза) са ефективни при понижаване на нивото на холестерола в кръвната плазма, по-специално на нископлътностен липопротеин холестерол (LDL-C) при хора

(Brown and Goldstein, New England Journal of Medicine, 1981, 305, Мо 9, 515 - 517). Установено е, че понижаването на LDL-C нивата води до предпазване от коронарно сърдечно заболяване (виж. например The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patient with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet, 1994, 344, 1383 - 1389, and Shepherd, J. et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, New England Journal of Medicine, 1995, 333, 1301 - 1307).

Ангина пекторис е силна стягаща болка в гърдите, често разпространяваща се от предсърдието към лявото рамо и надолу по лявата ръка. Често ангина пекторис се дължи на исхемия на сърцето и обикновено се предизвиква от коронарно заболяване.

Понастоящем лечението на симптоматична ангина пекторис варира значително в различните държави. В Съединените Щати пациенти с налична симптоматична, устойчива ангина пекторис често се лекуват с хирургическа намеса или РТСА. Пациенти, подложени на РТСА или други предназначени за лечението на ангина пекторис хирургически интервенции, често проявяват усложнения като рестеноза. Тази рестеноза може да се изяви или като краткотрайна пролиферативна реакция спрямо ангиопластично предизвиканата травма или като продължително прогресиране на атеросклеротичния процес в присадените съдове и ангиопластичните участъци.

Симптоматичното лечение на ангина пекторис включва използването на редица лекарства, често като комбинация на две или повече от следните класове: бетаблокери, нитрати и блокери на калциевите канали (калциеви антагонисти). За повечето пациенти се изисква също лечение със средство, което понижава липидното съдържание. В National Cholesterol Education Program (NCEP) са групирани пациенти със съществуващо коронарно артериално заболяване като специален клас, изискващ енергично въздействие върху повишеното LDL-C.

Амлодипин помага за предпазване от миокардна исхемия при пациенти с ангина пекторис при усилие чрез намаляване на общото периферно съпротивление или след натовар-

ването, което намалява двойното произведение (пулсова честота, умножена по налягането) и така - нуждата от миокарден кислород във всички конкретни нива на усилия. При пациенти с вазоспастична ангина пекторис е установено, че амлодипин премахва спазмите и по този начин възстановява снабдяването с кислород на миокарда. Освен това е известно, че амлодипин увеличава доставката на кислород в миокарда чрез разширяване на коронарните артерии.

Често хипертонията съществува съвместно с хиперлипидемията и двете се считат като главни фактори за развиване на сърдечни заболявания, в резултат на които се получават неблагоприятни явления. Натрупването на рискови фактори се дължи най-вече на прост механизъм. Освен това пациентите се съгласяват по-лесно да се справят с хипертонията отколкото с хиперлипидемията. Поради това от полза би било за пациентите да има едно единствено лечение, с което да се въздейства на тези две състояния.

Коронарната сърдечна болест е заболяване, дължащо се на много фактори, при което появяването и сериозността се повлияват от липидния профил, наличието на диабет и пола на пациента. Разпространението също така се повлиява от пушене и от лява вентрикуларна хипертрофия, която е в резултат на хипертонията. За значително намаляване на риска от коронарна сърдечна болест е важно да се овладее цялостният рисков спектър. Например, опити за борба с хипертонията не са показали съществено намаляване на смъртността в резултат на коронарна сърдечна болест. Въздействието с инхибитори на холестеролната синтеза при пациенти с и без коронарно артериално заболяване намаляват риска от сърдечносъдова заболяемост и смъртност.

Изследванията на Framingham върху сърцето, едно перспективно продължително проучване върху възрастни мъже и жени, показва, че някои рискови фактори могат да се използват за предвиждане развитието на коронарна сърдечна болест (виж Wison et al., J. Cardiol. 1987, 59(14): 916-94 G). Тези фактори включват възраст, пол, общо ниво на холестерол, липопротеин с висока плътност (HDL), систолично кръвно налягане, пушене на цигари, непоносимост към глюкоза и уголемяване на сърцето (лява вентрикуларна хи-

пертрофия, доказана с електрокардиограма, ехокардиограма или уголемен размер на сърцето, видно при рентгенография на гръдния кош).

Калкулатори и компютри могат лесно да се програмират като се използват многовариантни логистични функции, за да изчислят въз основа на тези фактори вероятността от сърдечносъдови заболявания. Тези определения, базирани на опита с 5209 мъже и жени, взели участие в изследванията на Framingham, установяват риска от коронарно артериално заболяване за различни следващи периоди от време. Моделните размери на риск от сърдечно артериално заболяване варират от по-малко от 1 % до повече от 80 % в продължение на произволно избран период от време от шест години. Обаче този порядък обикновено е по-малък от 10 % и рядко надвишава 45 % при мъже и 25 % при жени.

Kramsch et al., *Joumat of Human Hypertension* (1995) (Suppl.1) 53 -59 описват използването на блокери на калциевите канали, включително амлодипин, за лечение на атеросклероза. В това съобщение освен това се предполага, че атеросклерозата може да се лекува с комбинация на амлодипин с понижаващо липидите средство. Опити при хора са показали, че блокери на калциевите канали влияят благоприятно при лечение на ранните атеросклеротични лезии (виж например Lichtlen, P. R. et al., *Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine*, *Lancet*, 1990, 335, 1109 - 1113 и Waters, D. et al., *A Controled clinical trial to assess the effect of calcium channel blocker on progression of coronary atherosclerosis*, *Circulation*, 1990, 82, 1940 - 53). US 4 681 893 описва някои статини, включително аторвастатин, като хиполипидемични средства и като такива полезни при лечението на атеросклероза. Jukema et al., *Circulation*, 1995 (Suppl. 1) 1 -197 твърдят, че имат доказателство, че блокери на калциевите канали действат синергитично в комбинация с понижаващи липидите средства (например HMG-CoA редуктазни инхибитори), по-специално паравастатин. Orekhov et al., *Cardiovascular Druds and Therapy*, 1997, 11, 350 описва използването на амлодипин в комбинация с ловастатин при лечението на атеросклероза.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до фармацевтичен състав, включващ:

- а. аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол;
- б. противохипертонично средство или негова фармацевтично приемлива сол; по-специално ACE – инхибитор;
- с. фармацевтично приемлив носител или разредител.

Изобретението се отнася по-специално до фармацевтичен състав, включващ хемикалциева сол на аторвастатина.

Изобретението се отнася по-конкретно до фармацевтичен състав, в който противохипертоничното средство е ACE-инхибитор, като този ACE- инхибитор, може да бъде беназеприл, каптоприл, еналаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, хинаприл, трандолаприл, по-специално рамиприл.

Изобретението се отнася също фармацевтичен продукт, състоящ се от едно първо фармацевтично вещество, което се използва с второ фармацевтично вещество за постигане на лечебен ефект при нуждаещ се бозайник, който ефект е по-висок от сумата на лечебните ефекти, получаващи се при прилагане на първото и второто вещество поотделно, като второто фармацевтично вещество включва аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и фармацевтично приемлив носител или разредител, а първото фармацевтично вещество включва противохипертонично средство или негова фармацевтично приемлива сол и фармацевтично приемлив носител или разредител.

Изобретението се отнася по-специално до фармацевтичен продукт, в който второто фармацевтично вещество включва хемикалциева сол на аторвастатин.

Изобретението се отнася по-конкретно до фармацевтичен продукт, при който противохипертоничното средство е ACE- инхибитор, като този ACE-инхибитор е беназеприл, каптоприл, еналаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, хинаприл, трандолаприл, по-специално рамиприл.

Изобретението се отнася до използване на фармацевтичния продукт за получаване на медикамент за лечение на ангина пекторис, атеросклероза, комбинация от хипертония и

хиперлипидемия и за управление на сърдечносъдовия риск. При това, двете съединения могат да се използват в една фармацевтична дозирана форма или в отделни дозирани форми, които са пригодни за едновременно или последователно прилагане.

Изобретението се отнася и до кит с терапевтичен ефект при бозайници, който включва:

а) аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и фармацевтично приемлив носител или разредител в първа дозирана форма;

в) противохипертонично средство, по-специално ACE – инхибитор или негова фармацевтично приемлива сол и фармацевтично приемлив носител или разредител във втора дозирана форма и

с) контейнер за двете дозирани форми.

ACE – инхибиторът е по-специално рамиприл или негова фармацевтично приемлива сол.

Изобретението се отнася и до използването на този кит за лечение на горензброените заболявания.

Използването на израза “сърдечен риск” означава страдание, водещо до неблагоприятно развитие на сърдечното заболяване. Сърдечният риск е изчислен като се използва рисковото уравнение на Framingham. Изразът “намаление на сърдечния риск” означава значително намалени рискове от бъдещи неблагоприятни прояви на сърдечното заболяване.

На специалистите в областта е ясно, че някои от противохипертоничните средства, които се използват в комбинация с аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол съдържат или киселинен или алкален радикал, които могат да взаимодействат било с основа, за да образуват катоионна сол или респективно с киселината, за да образуват присъединителна сол. Всички тези фармацевтично приемливи соли на противохипертоничните средства, описани тук, са в обхвата на комбинациите от изобретението.

Фармацевтичните състави съгласно изобретението, включват аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и противохипертонично средство или негова фармацевтично приемлива сол.

Аторвастатин може лесно да се получи, както е описано в US. No 4 681 893, включен тук реферативно. Хемикалциевата сол на аторвастатин, продавана понастоящем като

Lipitor®, може лесно да се получи, както е описано в US патент No 5 273 995, включен тук реферативно.

Изразът „фармацевтично приемливи соли” включва и двата вида фармацевтично приемливи соли: присъединителни с киселина и фармацевтично приемливи катионни соли. Изразът „фармацевтично приемливи катионни соли” означава, без да е ограничено до тях, такива соли като тези на алкалните метали (например натриева и калиева), на алкалоземните метали (например калциева и магнезиева), алуминиеви соли, амониеви соли и соли с органични амини като бензатин (N,N'-добензилетилендиамин), холин, диетаноламин, етилендиамин, меглумин (N-метилглюкамин), бенетамин (N-бензилфенетиламин), диетиламин, пиперазин, трометамин (2-амино-2-хидроксиметил-1,3-пропандиол) и прокаин. Изразът „фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли” определя, без да се ограничава до тях, такива соли като хлориди, бромиди, сулфати, сулфити, фосфати, хидрогенфосфати, дихидрогенфосфати, ацетати, сукцинати, цитрати, метансулфонати (мезилати) и р-толуенсулфонати (тозилати),

Освен хемикалциевата сол, други фармацевтично приемливи катионни соли могат лесно да се получат чрез взаимодействие на свободната кисела форма на аторвастатин със съответна база, обикновено един еквивалент, в съразтворител. Типични бази са натриев хидроксид, натриев метоксид, натриев етоксид, натриев хидрид, калиев метоксид, магнезиев хидроксид, калциев хидроксид, бензатин, холин, диетаноламин, пиперазин и трометамин. Солта се изолира чрез концентриране до сухо или чрез прибавяне на вещество, в което е неразтворима. В много случаи солите се получават чрез смесване на разтвор на киселината с разтвор на различна сол на катиона (натриев или калиев етилхексанат, магнезиев олеат), при използване на разтворител (например етилацетат), от който желаната катионна сол се утаява или може да се изолира по друг начин чрез концентриране и/или чрез прибавяне на вещество, в което е неразтворима.

Присъединителни с киселина соли на аторвастатин могат лесно да се получат чрез взаимодействие на свободната базова форма на аторвастатин с подходяща киселина. Когато солта е на моноосновна киселина (напри-

мер хлорид, бромид, р-толуенсулфонат, ацетат), хидрогенна форма на двуосновата киселина (например хидроген сулфат, сукцинат) или дихидрогенна форма на триосновната киселина (например дихидрогенфосфат, цитрат), се използва най-малко един молеквивалент и обикновено, моларен излишък от киселината. Когато, обаче, се цели получаването на соли като сулфати, хемисукцинати, хидрогенфосфати или фосфати се използват съответните химически еквиваленти от киселината. Свободната база и киселината обикновено се смесват със създател, след което се утаява желаната сол или може да се изолира чрез концентриране и/или прибавяне на вещество, в което е неразтворима.

Фармацевтично приемливите присъединителни с киселина соли и катионните соли на противохипертоичните средства, използвани в комбинацията от изобретението, могат да се получат по аналогичен на описания начин за получаване на фармацевтично приемливи присъединителни с киселина соли и катионни соли на аторвастатин, но като се замества аторвастатин с желаното противохипертоично средство.

Инхибиторите на ангиотензин превръщащите ензими (АСЕ-инхибитори), които са в обхвата на изобретението, без да се ограничават до тях, включват: алацеприл, който може да се получи, както е описано в US N0 4 248 883; беназеприл, който може да се получи, както е описано в US патент No 4 410 520; каптоприл, който може да се получи, както е описано в US патенти No 4 046 889 и No 4 105 776; церонаприл, който може да се получи, както е описано в US патент No 4 452 790; делаприл, който може да се получи, както е описано в US патент No 4 385 051; еналаприл, който може да се получи, както е описано в US патент N0 4 374 829; фозиноприл, който може да се получи/както е описано в US патент No 4 337 201; имадаприл, който може да се получи както е описано в US патент No 4 508 727; лизиноприл, който може да се получи, както е описано в US патент No 4 555 502; мовелтоприл, който може да се получи, както е описано в BE No 893 553; периндоприл, който може да се получи както е описано в US патент No 4 508 729; хинаприл, който може да се получи, както е описано в US патент No 4 344 949; рамиприл, който може да се получи както е описано в US

патент No 4 587 258; спираприл, който може да се получи, както е описано в US патент No 4 470 972; темокаприл, който може да се получи, както е описано в US патент No 4 699 905, и трандолаприл, който може да се получи, както е описано в US патент No 4 933 361. Описанията на всички US патенти са включени тук реферативно.

В допълнение, аторвастатин и неговите фармацевтично приемливи соли могат да са под формата на хидрати или солвати. Освен това противохипертоичните средства, които могат да се използват съгласно изобретението и техните фармацевтично приемливи соли могат да бъдат под формата на хидрати или солвати. Тези хидрати или солвати са също в обхвата на изобретението.

Фармацевтичните комбинации са пригодени за лечебно използване, като средства за лечението на атеросклероза, ангина пекторис и състояния, характеризиращи се с хипертония и хиперлипидемия при бозайници, по-конкретно хора. Тъй като тези заболявания и състояния са тясно свързани с развиването на сърдечно заболяване и неблагоприятни сърдечни прояви, тези комбинации, поради действието им като противоатеросклеротични средства, антиангинозни средства, противохипертоични и антихиперлипидемични средства са полезни при намаляване на сърдечния риск.

Полезността на съединенията съгласно изобретението като лекарствени средства при лечението на атеросклероза при бозайници (например хора) се доказва чрез активността на съединенията от изобретението при обичайни изпитания и клинични методики, описани по-долу.

Ефект на аторвастатин и на противохипертоично средство самостоятелно и в комбинация при лечение на атеросклероза

Това изследване е надеждно рандомизирано оценяване на ефекта от комбинация от аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и на противохипертоично средство върху прогресията/регресията в развитието на заболяването на коронарните и каротидни артерии. Изследването се използва за показване, че комбинацията от аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и на противохипертоично средство е ефективна в забавяне или спиране на прогресивното развитие или предизвиква регресия на същес-

твущото коронарно артериално заболяване (CAD), доказано чрез промени в коронарната ангиография или чрез каротиден ултразвук при пациенти с установено заболяване.

Това изследване е ангиографично документиране на коронарна артериална болест проведено като двойно слеп, плацебо контролиран опит върху най-малко 500 пациенти и за предпочитане на около 780 до 1200 пациенти. При това изследване особено се предпочита изследването на около 1200 пациенти. Пациентите се включват в изследването, когато отговарят на няколко критерии за включване, дадени по-долу:

Критерии за включване: Пациентите трябва да са мъже или жени на възраст 18 - 80 години, при които има клинични показания за коронарна ангиография (коронарография). Пациентите имат ангиографично присъствие на значителна фокална лезия, като от 30 % до 50 % при последващо оценяване чрез количествена коронарография (QCA) най-малко в един сегмент (не-PTCA, не байпасиран или не-MI съд), за който се преценява, че не е вероятно в следващите 3 години да се нуждае от интервенция. Необходимо е подлежащите на анализ сегменти да не са увредени. Тъй като перкутанната транслуминална кардиална ангиопластика (PTCA) пречи при поставянето на балонкатетър в сегментите, за анализите се изискват не-PTCA сегменти. Изисква се, също така подлежащите на анализ сегменти да не са пострадали от тромбози като миокардиален инфаркт (MI). От тук изискването за не-MI съдове. Сегментите, които се анализират включват: ляв главен клон, проксимална, средна и дистална част на лявата десцендентна артерия, първо и второ диагонално разклонение, проксимален и дистален ляв циркумфлекс, първа или маргинална, проксимална, средна и дистална дясна коронарна артерия. Пациентите имат фракция на изтласкване по-голяма от 30 %, определена чрез катетеризация или радионуклидна вентрикулография или ЕСНО-кардиограма по времето на квалифициращата ангиограма или в първите три месеца от приемането на квалифициращата ангиограма, при условие че няма интервениращо явление като тромботично явление или PTCA.

Най-общо, поради броя на пациентите и физическите ограничения на апаратурата, изследването се провежда на няколко места. При

започване на изследването, пациентите се подлагат на количествена коронарография, както и на В-моделна каротидна артериална ултрасонография и оценка на комплианса на каротидните артерии в определени изпитателни центрове. Това установява основните проблеми при всеки пациент. Веднъж допуснати до опита, пациентите се рандомизират, за да получат противохипертонично средство или негова фармацевтично приемлива сол (дозата зависи от конкретното противохипертонично средство или неговата избрана фармацевтично приемлива сол) и плацебо или аторвастатин калций (80 mg) и плацебо или противохипертонично средство или негова фармацевтично приемлива сол (дозата зависи от конкретното противохипертонично средство или неговата избрана сол) и аторвастатин калций (80 mg). На специалист в областта е ясно, че може да се използва както свободната базова форма или друга солева форма на амлодипин безилат или свободната базова форма или друга солева форма на статина в изобретението. Изчисляването на дозировката за тези други форми на статин и амлодипин безилат се извършва лесно като се използва простата зависимост от съотношението на молекулните тегла на използвания вид. При нужда количеството на противохипертоничното средство може да се изменя. Количеството на статина от 80 mg също ще се намалява, ако лекарят прецени, че това е в интерес на пациента. Пациентите се наблюдават в период от една до три години, като се предпочитат три години. В-моделно каротидно ултразвуково оценяване на атеросклерозата на каротидната артерия и комплианса се провеждат на редовни интервали от време през целия период на изследването.

Обикновено са подходящи интервали от шест месеца. Оценяването се провежда, като се използва В-моделна ултразвукова апаратура. Специалистът в областта би могъл да използва и други методи за провеждане на оценяването. Коронарографията се провежда при изтичането на едногодишен до тригодишен период на лечение. Основните ангиограми и тези, направени след лечението и интервенционалните каротидни артериални В-моделни ултрасонограми дават възможност за преценка за нови или за прогресиране на съществуващи атеросклеротични лезии. Измерванията на артериалните комплианси се преценяват за про-

мени от основното положение и след периоди от шест месеца.

Първа задача на това изследване е да покаже, че комбинацията от противохипертонично средство и аторвастатин намалява прогресирането на атеросклеротичните лезии, измерено чрез количествена коронарография (QCA) при пациенти с клинична коронарна артериална болест. QCA измерва отвора в лумена на изследваните артерии.

Първият резултат от изследването е промяната в средния диаметър на сегмента от коронарните артериални съдове. Така диаметърът на артериалния сегмент се измерва на няколко места по дължината на този сегмент. Тогава се определя средният диаметър на този сегмент. След като се определят средните диаметри на много сегменти, се изчислява средната стойност от всички средни диаметри на сегментите, за да се стигне до осреднен сегментен диаметър. Осредненият диаметър на пациенти взимащи аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и противохипертонично средство (рампиприл) или негова фармацевтично приемлива, присъединителна с киселина сол, ще намалява по-бавно, ще се поддържа цялостен или ще има увеличение в осреднения сегментен диаметър. Тези резултати показват забавено прогресиране на атеросклерозата, задържано напредване на атеросклерозата и даже обратно (регресивно) развитие на атеросклерозата.

Втората задача на това изследване е доказването, че комбинацията от противохипертонично средство и аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол намалява скоростта на прогресиране на атеросклерозата в каротидните артерии, както се установява от кривата на измерванията на максималната интимална-медиялна дебелина, осреднена от 12 отделни сегмента на стената (Mean Max) като функция от времето, повече спрямо самостоятелното прилагане на противохипертонично средство или негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол или аторвастатин, или негова фармацевтично приемлива сол самостоятелно. Интималната медиялна дебелина на пациентите се увеличава по-бавно, ще престане да се увеличава или ще намалява. Тези резултати показват забавено прогресиране на атеросклерозата, задържано прогресиране на атеросклерозата или съответно об-

ратно (регресивно) развитие на атеросклерозата. Освен това, тези резултати могат да се използват за улесняване определянето на дозировката.

Приложимостта на съединенията от изобретението като лекарствени средства при лечението на ангина пекторис при бозайници (например хора) се демонстрира чрез активността им при обичайни изпитания и клиничната методика описана по-долу:

Ефект на аторвастатин и противохипертонично средство самостоятелно и в комбинация при лечението на ангина пекторис.

Изследването се провежда двойно слъпо, на паралелни групи, рандомизирано, за да се покаже ефективността на аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и на противохипертонично средство, дадени в комбинация при лечението на симптоматична ангина.

Критерии за включване: Пациентите са мъже и жени на възраст между 18 и 80 години с типична болка в гръдния кош, свързана с един от следните обективни показатели на сърдечна исхемия: (1) повишаване при стрес тест сегментна елевация от около един милиметър или повече от ЕКГ; (2) положителен тредмил-стрес тест; (3) нови ехокардиографски нарушения на кинетиката на сърдечната стена или (4) коронарограма, определяща стеноза. Най-общо се счита, че стеноза от около 30 - 50 % е от значение.

Проследяването на пациентите става за около десет до тридесет и две седмици. Най-малко десет седмици са необходими за завършване на изследването. При изпитанието се използват достатъчно пациенти, за да се осигурят около 200 до 800 пациента и за предпочитане около 400 пациенти, които да завършват изследването. Пациентите се скенират за входящи критерии при включването и се осигуряват да сътрудничат в продължение на четири седмици в хода на изследването. След като отговарят на подборните критерии, пациентите се освобождават от приемането на техните противоангинозни лекарства и се стабилизират с продължително действащ нитрат като нитроглицерин, изосорбит-5-мононитрат или изосорбит динитрат. Терминът „се освобождават“, използван във връзка с този опит, означава въздържане от приемане на текущи антиангинозни лекарства, така че практичес-

ки всички тези лекарства се елиминират от тялото на пациента. Използва се период от осем седмици за освобождаването и за установяване за пациента на постоянни дози от споменатите нитрати. На пациентите, които имат една или две кризи от ангина на седмица, докато са на постоянните дози от продължително действащите нитрати, се позволява да прескочат фазата на освобождаване. След стабилизирането на пациентите с нитрати, те навлизат във фазата на рандомизиране, при условие че продължават да имат една или две кризи от ангина седмично. Във рандомизиращата фаза пациентите произволно се включват в една от четирите групи на изследване, описани по-долу. След приключване на фазата на освобождаване, пациентите съответстващи на критериите за включване, се подлагат на 24-часова амбулаторна електрокардиограма (ЕКГ) като Holter-ово наблюдение, стрес тест при упражнения върху тредмил и изследване на миокардната перфузия като се използва РЕТ (фотонемисионна томография), имаща за цел да сканира основните проблеми при всеки пациент. При провеждането на стрес-тест скоростта на тредмила и наклона ѝ могат да се контролират от механик. Обикновено скоростта на тредмила и ъгълът на наклона ѝ се увеличават през време на изпитанието. Интервалите от време между всяко увеличаване на скоростта и наклона обикновено се определят при използването на модифицирана методика на Bruce.

След приключване на основните изследвания, пациентите се включват в една от следните четири групи на изследване: (1) плацебо; (2) аторвастатин (около 10 до около 80 mg); (3) противоhipертонично средство (дозата зависи от конкретното подбрано противоhipертонично средство, или (4) комбинация от горните дозировки аторвастатин и противоhipертонично средство, прилагани съвместно. На специалиста в областта е ясно, че може да се използва както свободната базова форма или друга солева форма на противоhipертоничното средство (рамипирил) свободната базова форма или друга солева форма на статина в изобретението. Изчисляването на дозирувата за тези съединения се извършва лесно като се използва простата зависимост от съотношението на молекулните тегла на използвания вид. След това пациентите се наблюдават в продължение на две до двадесет и четири седмици.

След приключване на периода на наблюдение, пациентите се подлагат на следните изследвания: (1) 24-часова амбулаторна електрокардиограма (ЕКГ) като Holter-ово наблюдение; (2) стрес-тест при упражнения (например върху тредмил като се използва споменатата модифицирана методика на Bruce и (3) изследване на миокардната перфузия като се използва РЕТ скениране. Пациентите поддържат дневник за болестните исхемични прояви и приемането на нитроглицерин. Желателно е да се осигури прецизно отчитане на броя на ангинозните кризи, появяващи се в пациентите през времето на опита. Тъй като пациента обикновено приема нитроглицерин, за да облекчи болката от ангинозната криза, броят на взиманията на нитроглицерин от пациентите осигурява достоверна информация за броя на ангинозните кризи.

За да се покаже ефективността и дозирувата на комбинацията от лекарства, съгласно изобретението, провеждащото изпитание лице ще прецени резултатите при опитните пациенти. Успешно лечение ще доведе до по-малко исхемични кризи, което се проследява чрез ЕКГ, дава възможност на пациентите да провеждат по-интензивни и по-продължителни физически упражнения без болка върху тредмил, да имат по-добри резултати на перфузия и по-малко перфузионни дефекти на ултразвуци.

Полезността на съединенията, съгласно изобретението като лекарствени средства при лечението на хипертония и хиперлипидемия при бозайници (например хора), страдащи от комбинация на хипертония и хиперлипидемия, се демонстрира от активността на съединенията от изобретението при обичайни изпитания и клинична методика, описана по-долу.

Ефект на аторвастатин и противоhipертонично средство, самостоятелно и в комбинация при лечението на страдащи както от хипертония, така и от хиперлипидемия пациенти

Изследването се провежда двойно слепо, паралелно, рандомизирано, за да се покаже ефективността на аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и на противоhipертонично средство, дадени в комбинация при лечението както на хипертония, така и на хиперлипидемия при пациенти, които имат слаба, средна или тежка хипертония и хиперлипидемия.

Всеки от пациентите се наблюдава 10 до

20 седмици за предпочитание 14 седмици. При изпитанието се използват достатъчно пациенти, за да се осигурят около 400 до 800 пациенти за завършване на изследването.

Критерии за включване: Пациентите са мъже и жени на възраст между 18 и 80 години, страдащи от хипертония и хиперлипидемия. Наличието на хиперлипидемия се доказва чрез определяне на нивото на липопротеин с ниска плътност (LDL) на пациента по отношение на някои положителни рискови фактори. Ако пациентът няма коронарна сърдечна болест (CHD) и има по-малко от два положителни рискови фактора, тогава той се счита, че има хиперлипидемия, която изисква лечение с лекарства, ако LDL на пациента е по-вече от 190 или равно на 190. Ако пациентът няма CHD и има два или повече положителни рискови фактори, тогава се счита, че има хиперлипидемия, която изисква лечение с лекарства, ако LDL на пациента е повече или равно на 160. Ако пациентът има CHD, тогава се счита, че той има хиперлипидемия, ако LDL на пациента е повече или равно на 130.

Положителните рискови фактори включват: (1) мъже над 45 години, (2) жени над 55 години, когато не са подложени на хормонзаместваща терапия (HRT), (3) фамилна анамнеза за ранно преждевременно настъпила сърдечносъдова заболяемост, (4) пациентът е пушач, (5) пациента има диабет, (6) HDL по-ниско от 45 и (7) пациентът страда от хипертония. HDL по-висок от 60 се счита за отрицателен рисков фактор и ще компенсира един от гореизброените положителни рискови фактори.

Наличието на хипертония се доказва чрез диастоличното, кръвно налягане (B P) повече от 90 в покой или систолично BP повече от 140 също в покой. Всички стойности на кръвното налягане общо взето се определят като средна стойност от три измервания, направени в интервали от пет минути. Пациентите се подбират въз основа на критериите за включване, описани по-горе. След като отговарят на всички тези критерии, те се освобождават от текущите противохипертонични и понижавачи липидите лекарства и се подлагат на NCEP ATP II, етап 1-диета. NCEP ATP II (раздел за възрастни, 2-ра поправка) етап 1-диета определя количеството на наситени и ненаситени мазнини, които могат да се консумират като съотношение спрямо общия калоричен прием. Терми-

нът „се освобождават“, използван във връзка с това изпитание, означава въздържане от текущо приемане на противохипертонични и понижавачи липидите лекарства, така че практически всички тези лекарства се елиминират от тялото на пациента. Наскоро диагностицирани пациенти обикновено остават без лечение до започването на опита. Тези пациенти също се поставят на NCEP етап 1- диета. След период от четири седмици за освобождаване от лекарства и за стабилизиране на диетата, пациентите се подлагат на следните основни изследвания: (1) кръвно налягане и (2) изследване на липидите на гладно. Изследването на липидите на гладно определя основното липидно изходно ниво на гладно в пациента. Обикновено пациентите се въздържат от храна в продължение на дванадесет часа, в което време се измерват липидните нива.

След приключване на основните изследвания пациентите се разпределят в групи, на които се дава: (1) определена, доза противохипертонично средство, като дозата зависи от конкретното избрано противохипертонично средство; или (2) аторвастатин (около 10 до около 80 mg); или (3) комбинация от горните дозировки аторвастатин и противохипертонично средство, дадени съвместно. На специалистта в областта е ясно, че може да се използва както свободната базова форма или друга солева форма на амлодипин безилат или свободната базова форма или друга солева форма на статин съгласно изобретението. Изчисляването на дозировката за тези други форми на статин и амлодипин безилат се извършва лесно, като се използва простата зависимост от съотношението на молекулните тегла на използвания вид. Пациентите остават на тези дози минимум шест седмици и обикновено не повече от осем седмици. Те се връщат в изпитателния център след приключването на шест до осем седмици, така че основните изпитания могат да се повторят. Кръвното налягане на пациентите след приключване на изследването се сравнява с кръвното налягане на пациента при започването на изследването. Липидното скриниране измерва общия холестерол, LDL-холестерол, HDL-хлорестерол, триглицериди, apoB, VLDL (липопротеин с много ниска плътност) и други компоненти на липидния профил на пациента. Подобрените стойности, получени след лечението по отношение на те-

зи преди лечението, показват полезността на комбинацията от лекарства. Полезността на съединенията, съгласно изобретението като лекарства при намаляване на сърдечния риск при бозайници (например, хора), водещ до неблагоприятни сърдечни явления се демонстрира чрез активността на съединенията, съгласно изобретението при обичайни изследвания и клиничната методика, описани по-долу:

Ефектите на аторвастатин и противоhipертонично средство, самостоятелно и в комбинация при пациенти в риск за бъдещи сърдечносъдови явления

Това изследване се провежда двойно слепо, паралелно, рандомизирано, за да се покаже ефективността на аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и на противоhipертонично средство, дадени в комбинация за намаляване на общия изчислен риск от бъдещи явления при пациенти с риск от сърдечносъдови заболявания. Този риск е изчислен въз основа на рисковото уравнение на Framingham. Пациент се смята, че е в риска по отношение на сърдечносъдови прояви ако има повече от едно стандартно отклонение над средното изчислено от Framingham, съгласно рисковото уравнение. Изследването се използва за оценяване ефективността на определена комбинация от аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и противоhipертонично средство при контролиране на сърдечносъдовия риск чрез контролиране както на хипертонията, така и на хиперлипидемията при пациенти, имащи слаба до умерена хипертония и хиперлипидемия.

Всеки пациент се изследва 10 до 20 седмици и за предпочитане 14 седмици. Достатъчно пациенти се набират, за да се осигурят около 400 до 800 от тях, които да завършат изследването.

Критерии за включване: Включените в изследването пациенти са мъже и жени на възраст от 18 до 80 години с основно петгодишно ниво на риск, който е над средния за възрастта и пола на съответния пациент, изчислено съгласно изследванията на сърцето на Framingham. То е продължаващо перспективно проучване на възрастни мъже и жени, показващо че някои рискови фактори могат да се използват за предвиждане развитието на коронарно сърдечно заболяване. Проучени са

възраст, пол, систолично и диастолично кръвно налягане, навика за пушене, присъствие или отсъствие на въглехидратна поносимост, присъствие или отсъствие на лява вентрикуларна хипертрофия, серумния холестерол и високотелтностния липопротеин (HDL) на повече от едно стандартно отклонение над нормата на наблюдаваните от Framingham лица и са определени дали даден пациент е в риск от неблагоприятни сърдечни прояви. Стойностите за рисковите фактори се поставени в рисковото уравнение на Framingham и се изчислява дали даден пациент е в риск от бъдещи сърдечносъдови явления.

Пациентите се подбират по отношение съвпадането им с показаните по-горе критерии за включване. След като отговорят на подборните критерии, пациентите се освобождават от текущо взиманите противоhipертонични и понижаващи липидите лекарства и всякакви други медикаменти, които биха въздействали върху резултатите на изпитанието. Пациентите се поставят на NCEP ATP II, етап 1 диета, както е описано по-горе. Наскоро диагностицирани пациенти обикновено остават без лечение до започването на изследването. Тези пациенти също се поставят на NCEP ATP II, етап 1 диета. След период от четири седмици за освобождаване от лекарства и за стабилизиране на диетата, пациентите се подлагат на следните основни изследвания: (1) кръвно налягане; (2) гладуване; (3) изследване на липидите; (4) тест за толерантност по отношение на глюкоза; (5) ЕГК и (6) сърдечен ултразвук. Тези изследвания се провеждат като се използват добре известни на специалистите от областта стандартни методики. ЕКГ и сърдечния ултразвук обикновено се използват за измерване присъствието или отсъствието на лява вентрикуларна хипертрофия.

След приключване на основните изследвания пациентите се разпределят в групи, на които се дава по едно от следните лекарства: (1) определена доза противоhipертонично средство, дозата зависи от конкретното избрано противоhipертонично средство, (2) определена доза от аторвастатин (около 10 до около 80 mg или (3) комбинация от горните дозировки от аторвастатин и противоhipертонично средство. На специалиста от областта е ясно, че може да се използва както свободната базова форма или друга солева форма на проти-

вохипертоничното средство (рампирил) или свободната базова форма или друга солева форма на статин в изобретението. Изчисляването на дозировката за препаратите се извършва лесно като се използва простата зависимост от съотношението на молекулните тегла на използвания вид. Пациентите поддържат тези дози и след шест до осем седмици на тях отново се провеждат основните изследвания. По това време на новите стойности се въвеждат в рисковото уравнение на Framingham и се изчислява дали дадения пациент е с по-голям, по-малък или непроменен риск от бъдещи сърдечносъдови прояви.

Горните изпитания показват, че ефективността на рамиприл или негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол и аторвастин или фармацевтично приемливи негови соли при лечението на ангина пекторис, атеросклероза, едновременно хипертония и хиперлипидемия и за намаляване на сърдечен риск осигуряват данни, с които активностите на съединенията, съгласно изобретението, могат да се сравняват помежду си и с активността на други известни съединения. Резултатите от тези сравнения се използват за определяне нивата на дозировките при бозайници, включително хора, при лечението на заболявания.

Посочените тук и другаде в описанието и патентните претенции дозировки се отнасят за среден човек с тегло от около 65 до около 70 kg. Практикуващ специалист би могъл лесно да определи дозировката за пациент с тегло извън тези граници, като има предвид епикризата на заболяването на пациента и наличието на други болести, например диабет. Всички дадени тук и дози са дневни дози.

Най-общо в съответствие с изобретението долуизброените противохипертонични средства се прилагат при следните дозировки:

беназеприл, най-общо около 10 до около 80 mg

каптоприл, най-общо около 50 до около 150 mg

еналаприл, най-общо около 5 до около 40 mg;

фозиноприл, най-общо около 10 до около 80 mg,

лизиноприл, най-общо около 10 до около 80 mg

хинаприл, най-общо около 10 до около 80 mg

рамиприл, най-общо около 1,25 до около 10 mg.

За специалистите в областта е ясно, че тези дози за горните, противохипертонични средства трябва да се индивидуализират за всеки конкретен пациент. Това индивидуализиране ще зависи от епикризата на заболяването на пациента и дали той взима и други лекарства, които могат или не могат да пречат или да имат неблагоприятен ефект при комбинирането им с горните противохипертоници.

Индивидуализирането се постига като се започне с ниска доза от съединението и постепенно се повишава до постигане на желания лечебен ефект.

Съгласно изобретението аторвастатин калций най-общо се прилага в доза от около 2,5 до около 160 mg, за предпочитане от около 10 до около 80 mg.

Съединенията от изобретението се прилагат най-общо под формата на фармацевтични състави, включващи най-малко едно от съединенията от изобретението в комбинация с фармацевтично приемлив носител или разредител. Така съединенията от изобретението могат да се прилагат или поотделно или съвместно във всяка удобна за приемане орална, парентерална или трансдермална дозираща форма.

За орално приложение фармацевтичните състави могат да са под формата на разтвори, суспензии, таблетки, пилули, капсули, прахове и подобни. Таблетките съдържат различни пълнители като натриев цитрат, калциев карбонат и калциев фосфат заедно с различни разредители като нишесте и за предпочитане картофено или от тапиока и някои комплексни силикати, заедно със свързващи средства като поливинилпиролidon, захароза, желатин и акация. При таблетни средства често се използват още смазващи средства като магнезиев стеарат, натриев лаурилсулфат и талк. Твърдите състави от подобен тип също се използват като пълнители в меки и твърди желатинови капсули; предпочитани вещества в тази връзка също включват лактоза или млечна захар както и високомолекулни полиетиленгликоли. Когато се цели получаването на водни суспензии и/или еликсири за орално приложение, съединенията съгласно изобретението могат да се комбинират с различни подсладителни, ароматизиращи средства, оц-

ветители, емулгатори и/или суспендиращи средства, както и разредители като вода, етанол, пропиленгликол, глицерин и различни комбинации от тях.

Комбинациите съгласно изобретението могат да се прилагат и под форма на средства за контролирано освобождаване като състави за бавно или бързо освобождаване. Такива фармацевтични форми за контролирано освобождаване на комбинацията от изобретението могат да се получат по добре известни методи. Начинът на приложение ще се определи от лекуващия лекар или от специалиста в областта след преценка на състоянието на пациента и неговите потребности.

За целите на парентералното приложение могат да се използват разтвори в сусамено или фъстъчено масло или във воден разтвор на пропиленгликол, както и стерилни водни разтвори на съответните водноразтворими соли. Водните разтвори при необходимост могат да са подходящо буферирани и течният разтворител да е направен изотоничен с достатъчно солев разтвор или глюкоза. Тези водни разтвори са особено подходящи за венозни, мускулни, подкожни или интраперитонеални инжекционни цели. В тази връзка използваната стерилна водна среда лесно се получава по добре известни на специалистите стандартни техники.

Методи за получаване на различни фармацевтични състави с определено количество активна съставка са известни. Виж например Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa, 15 th Edition (1975).

Фармацевтичните състави, съгласно изобретението, могат да съдържат 0.1 % - 95 % от съединението (съединенията) от изобретението, за предпочитане 1 % - 70 %. Във всеки случай съставът или препаративната форма, която ще се прилага, ще съдържа достатъчно количество от съединението или съединенията от изобретението, което да е ефективно за лечение на състоянието или заболяването на пациента.

Тъй като изобретението се отнася до лечението на заболявания и състояния с комбинация от активни съставки, които могат да се прилагат отделно, изобретението се отнася също така до комбиниране на отделни фармацевтични състави в кит. Китът включва два от-

делни фармацевтични компонента, противохипертонично средство или негова фармацевтично приемлива сол, аторвастатин и негова фармацевтично приемлива сол. Китът включват контейнер, в които се поставят отделните компоненти, като отделни ампули или отделни опаковки във фолио. Отделните състави обаче могат бъдат да се съдържат и един общ контейнер. В кита се съдържа указание за употреба на отделните съставки.

Тази форма е особено подходяща, когато отделните съставки се прилагат с предпочитание по различен начин (например орално и парентерално), прилагат се в различни дозировъчни интервали или когато лекуващият лекар иска да определи най-ниската доза от отделните съставки на комбинацията, водеща до желания ефект.

Трябва да се подразбира, че изобретението не се ограничава от конкретните тук описани изпълнения. Могат да се правят различни изменения и модификации, без да се излиза от обхвата на тази нова концепция, както е определена от следващите претенции.

Патентни претенции

1. Фармацевтичен състав, характеризира се с това, че съдържа:

- a. аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол;
- b. АСЕ-инхибитор; и
- c. фармацевтично приемлив носител или разредител.

2. Фармацевтичен продукт, характеризира се с това, че съдържа:

- a. АСЕ-инхибитор или негова фармацевтично приемлива сол и фармацевтично приемлив носител или разредител; и
- b. аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол, и фармацевтично приемлив носител или разредител;

3. Състав или продукт съгласно претенции 1 и 2, характеризира се с това, че включва хемикалциева сол на аторвастатин.

4. Състав или продукт съгласно която и да е от претенциите от 1 до 3, характеризира се с това, че АСЕ-инхибиторът е беназеприл, каптоприл, еналаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, хинаприл; рамиприл или трандолаприл, или тяхна фармацевтично приемлива сол.

5. Състав или продукт съгласно претенциите от 1 до 3, характеризиращ се с това, че АСЕ-инхибиторът е рамиприл или негова фармацевтично приемлива сол.

6. Използване на фармацевтичен продукт, 5
състоящ се от

а. първо съединение, като споменатото първо съединение е аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол; и

б. второ съединение, като споменатото 10
второ съединение е АСЕ-инхибитор или негова фармацевтично приемлива сол; за получаване на медикамент за производство на лекарство за лечение на ангина пекторис, атеросклероза, комбинирана хипертония и хиперлипидемия и използване при управление на сърдечносъдовия риск.

7. Използване съгласно претенция 6, при което споменатото първо и второ съединение са обединени в единна фармацевтична дозирана форма. 20

8. Използване съгласно претенция 6, при което споменатото първо и второ съединение са в отделни дозиращи форми и са пригодени за едновременно или последователно прилагане. 25

9. Използване съгласно претенциите от 6 до 8, при което второто съединение е бена-

зеприл, каптоприл, еналаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, хинаприл; рамиприл или трандолаприл или тяхна фармацевтично приемлива сол.

10. Използване съгласно която и да е претенция от 6 до 8, при което второто съединение, е рамиприл, или негова фармацевтично приемлива сол.

11. Кит за постигане на терапевтичен ефект при бозайници, характеризиращ се с това, че включва:

а. аторвастатин или негова фармацевтично приемлива сол и фармацевтично приемлив носител или разредител в първа дозирана форма;

б. АСЕ-инхибитор или негова фармацевтично приемлива сол и фармацевтично приемлив носител или разредител във втора дозирана форма; и

с. контейнер за включване на споменатата първа и втора дозиращи форми.

12. Използване на кит съгласно претенция 11 за получаване на лекарство за лечение на ангина пекторис, атеросклероза, комбинирана хипертония и хиперлипидемия и при управление на сърдечносъдовия риск, в която АСЕ-инхибиторът е рамиприл или негова фармацевтично приемлива сол.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Л.Цингилева

Редактор: В.Алтаванова

Пор. № 43049

Тираж: 40 СР