SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

206-2003

(22) Dátum podania prihlášky: **16. 8. 2001**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **0020691.2**
101 08 215.0

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 8. 2000**
20. 2. 2001

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, DE**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/09428**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/15891**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

A61K 31/00

(71) Prihlasovateľ: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

(72) Pôvodca: **Böhm Peter, Gau-Algesheim, DE;**
Meinicke Wolf Thomas, Mittelbiberach, DE;
Riedel Axel, Maselheim, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie antagonistu ANG II v kombinácii s ACE inhibítorom a kombinovaný farmaceutický prostriedok s obsahom antagonistu ANG II a ACE inhibítora**

(57) Anotácia:
Použitie antagonistu ANG II v kombinácii s ACE inhibítorom na liečenie indikácií, ktoré možno pozitívne ovplyvniť inhibíciou účinkov sprostredkovaných AT_1 za zachovania účinkov angiotenzínu II a inhibíciou ACE, teda tiež zvýšením účinkov sprostredkovaných bradykinínom, t. j. na zníženie výskytu mozgovej príhody, akútneho infarktu myokardu alebo kardiovaskulárneho úmrtia alebo indikácií súvisiacich so zvýšením AT_1 receptorov v subepiteliálnej oblasti, alebo so zvýšením AT_2 receptorov v epiteli, farmaceutických prostriedkov s obsahom antagonistu angiotenzínu II s ACE inhibítorom.

SK 206-2003 A3

Použitie antagonistu ANG II v kombinácii s ACE inhibítorom a kombinovaný farmaceutický prostriedok s obsahom antagonistu ANG II a ACE inhibítora

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka použitia antagonistov angiotenzínu II (ANG II) v kombinácii s inhibítorom angiotenzín I konvertujúceho enzýmu (AEC) na výrobu lieku na liečenie indikáciíí (A), ktoré možno pozitívne ovplyvniť inhibíciou účinkov sprostredkovaných AT_1 za zachovania účinkov sprostredkovaných AT_2 receptorom a inhibíciou ACE, teda tiež zvýšením účinkov sprostredkovaných bradykinínom, t.j. zníženie výskytu mozgovej príhody, akútneho infarktu myokardu alebo kardiovaskulárneho úmrtia najmä u osôb so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych a mozgových príhod, alebo indikácií (B) súvisiacich so zvýšením AT_1 receptorov v subepiteliálnej oblasti alebo so zvýšením AT_2 receptorov v epiteli; farmaceutických prostriedkov s obsahom antagonistu ANG II a ACE inhibítora ako kombinovaných farmaceutických prostriedkov na súbežné, oddelené alebo následné liečenie spomenutých indikácií. Ukazuje sa, že prospešná účinnosť spôsobov podľa vynálezu sa prejavuje organoprotektívnymi, tkanivovoprotektívnymi a vaskulárno-protektívnymi účinkami kombinovanej liečby.

Doterajší stav techniky

ANG II zohráva hlavnú úlohu v patofyziológii, najmä ako najsilnejšia látka v organizme s účinkom na zvyšovanie krvného tlaku u ľudí. Antagonisty ANG II sú preto vhodné na liečenie zvýšeného krvného tlaku a kongestívneho zlyhania srdca u cicavcov. Príklady antagonistov ANG II sú opísané v EP-A-0 502 314, EP-A-0 253 310, EP-A-0 323 841, EP-A-0 324 377, US-A-4,355,040 a US-A-4,880,804. Špecifickými antagonistami ANG II sú sartany, ako je napríklad kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan alebo valsartan, ako aj olmesartan a tasosartan.

Skupiny inhibítorov angiotezín I konvertujúceho enzýmu sú známymi anti-hypertenzívami a liekmi na liečenie kongestívneho zlyhania srdca, ako je napr.

benazepril, kaptopril, ceronapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, chinapril, ramipril, trandolapril, perindopril. Príklady sú opísané v EP-A-0 079 022, US-A-4 046 889 a 4 374 829.

Je známe, že ANG II sa okrem svojho účinku zvyšujúceho krvný tlak, podieľa na účinkoch spôsobujúcich hypertrofiu ľavej komory, vaskukárneho zhrubnutia, aterosklerózy, zlyhania obličiek a mozgovej príhody. Bradykinín na druhej strane vykazuje vazodilatačné a tkanivovo-protektívne účinky, ako to uvádzajú nasledovné publikácie: W Wienen a ďalší: Antihypertenzívne a renoprotektívne účinky telmisartanu po dlhodobej liečbe u hypertenzívnych potkanov s diabetom (D), 2. medzinárodné sympózium o antagonistoch angiotenzínu II, 15-18. február 1999, The Queen Elizabeth II Conference center, Londýn, UK, zborník abstraktov, abstrakt č. 50; J Wagner a ďalší: Účinky blokády AT_1 receptora na krvný tlak a renín-angiotenzínový systém u spontánne hypertenzívnych potkanov kmeňa náchylného na mozgovú príhodu. Clin Exp Hypertens 1998; 20: 205-221; a M. Bőhm a ďalší: Blokáda receptora angiotenzínu II u TGR(mREN2)27: účinky expresie génu pre renín-angiotenzínový systém a kardiovaskulárne funkcie. J Hypertens 1995; 13 (8): 891-899.

Losartan a irbesartan poskytujú renoprotektívny účinok, ktorý sa zistil v prvých klinických skúškach, ako to opisujú nasledovné publikácie: S. Andersen a ďalší: Renoprotektívne účinky blokády receptora angiotenzínu II u pacientov s diabetom typu 1 s diabetickou nefropatiou. Kidney Int 2000; 57 (2):601-606; LM Ruilope: Renoprotekcia a blokáda renín-angiotenzínového systému u diabetes mellitus. Am J Hypertens 1997; 10 (12 PT 2 Suppl): 325S-331S; JFE Mann: Valsartan a obličky: Súčasnosť a budúcnosť. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33 Suppl 1:S37-S40; EL Schiffrin a ďalší: Korekcia arteriálnej štruktúry a endoteliálnej dysfunkcie pri esenciálnej hypertenzii u ľudí antagonistom receptora angiotenzínu losartanom, Circulation 2000; 101(14):1653-1659; RM Touyz a ďalší: Angiotenzín II stimuluje syntézu DNA a bielkovín v bunkách hladkého svalstva ciev ľudských artérií: úloha extracelulárnych signálom regulovaných kináz. J Hypertens 1999; 17(7): 907-916; EL Schiffrin: Vaskulárne remodelovanie a endoteliálna funkcia u hypertenzívnych pacientov: Účinky antihypertenzívnej liečby. Scand Cardiovasc J

1998; 32 (Suppl 47): 15-21; a A. Prasad: Okamžitý a chronický antagonizmus receptora angitenzínu I spôsobuje zvrátenie endoteliálnej dysfunkcie pri atero-skleróze, Circulation 200; 101:2349.

Okrem toho sa zistilo, že antiproteínurický účinok enalaprilu je umocnený losartanom u normotenzívnych pacientov s diabetickou nefropatiou, ako to bolo publikované v Am J Hypertens 2000; 13 (4, časť 2) 117A abstr A017 s odkazom na 15. vedecké stretnutie Americkej spoločnosti pre hypertenziu, 16.-20. máj 2000.

Výsledky „Heart outcomes Prevention Evaluation (HOPE) štúdie (New Engl J Med 432/3, 20. január 2000, s. 145-153) naznačujú, že liečba ACE inhibítorom ramiprilom významne znižuje riziko kombinovaného primárneho kardiovaskulárneho zlyhania o 22 % a súčasne znižuje riziko sekundárnych parametrov zlyhania, vrátane celkovej mortality. Kardiovaskulárna prospešnosť sa ukázala byť významne závislá od účinku znižujúceho krvný tlak, čo naznačuje, že ramipril vykazuje nezávislý vaskulárno-protektívny a organoprotektívny účinok.

Jestvuje však aj dôkaz, že chronická liečba ACE inhibítormi nepotláča hladiny ANG II účinne kvôli kompenzačnej aktivácii iných enzýmov, ktoré vytvárajú ANG II (napr. ľudská chymáza, katepsín G), ktoré môžu mať vplyv na zhoršenie, najmä na prebiehajúce poškodenie konečného orgánu, kvôli kontinuálnemu sprostred-kovanému vplyvu ANG II na AT_1 receptor (mechanizmus opísaný v prehľadovom článku Willenheimera, Eur Heart J 199; 20:997-1008).

Antagonisty ANG II selektívne blokujú AT_1 receptor, nechajúc AT_2 receptor, ktorý zohráva úlohu v zabránení rastových a tkanivových regeneratívnych účinkov, neovplyvnený. Zdá sa, že ukončené klinické skúšania týkajúce sa ANG II antagonistov ukazujú podobné zníženie krvného tlaku a tkanivovo-protektívne účinky ako u ACE inhibítorov, ako to opisujú nasledovné publikácie: DHG Smith a ďalší: Telmisartan 1 x denne v porovnaní s enalaprilom na liečenie hypertenzie. Adv. Ther 1998;15:229-240; BE Karlberg a ďalší: Účinnosť a bezpečnosť telmisartanu, selektívneho antagonistu AT_1 receptora, v porovnaní s enalaprilom u starých pacientov s primárnou hypertenziou. J Hypertens 1999;17: 293-302; a JM Neutel a ďalší: Porovnanie telmisartanu s lisinoprilom u pacientov so slabou až miernou hypertenziou. Am J Ther 1999;6:161-166.

Najnovšie sa pozornosť zamerala na kombináciu obidvoch liečiv na liečenie kongestívneho zlyhania srdca založenú na význame kombinovať prospešné účinky ACE inhibície a potenciácie bradykinínu spolu s účinnejšou inhibíciou renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom cez blokádu AT_1 receptora posunutím účinkov zostávajúceho ANG II z AT_1 na AT_2 receptor (M. Burniers, IDrugs 2000; 3(3):304-309. Farmakologicky ide o vysoko príťažlivý prístup a v súčasnosti prebiehajú na overenie tejto hypotézy veľké štúdie zamerané na kongestívne zlyhanie srdca (Val-HeFT, Cardiology 1999; 91 (Suppl I): 19-22; CHARM, J Cardiac Failure 1999;5:276-282).

Kombinovaná liečba a zodpovedajúce farmaceutické prostriedky obsahujúce aspoň dve terapeutické látky vybrané zo skupiny tvorenej inhibítorom renínu, ACE inhibítorom a antagonistom ANG II, v množstvách postačujúcich na vznik synergických účinkov na znižovanie krvného tlaku a na liečenie kongestívneho zlyhania srdca u cicavca sú opísané v EP-A-0 527 879. Za výhodné ACE inhibítory sa považuje kaptopril, enalapril, lisinopril a ramipril. Losartan sa opisuje ako výhodný antagonista ANG II. Opísané dávkové rozmedzia pre ACE inhibítory sú 40 mg denne až 450 mg denne perorálne a 20 mg denne parenterálne. Opísané dávkové rozmedzia pre antagonistov ANG II zahŕňajú 0,5 až 500 mg/kg p.o., výhodne 2 až 80 mg/kg p.o. a 3 mg/kg i. v.

EP-A-1 013 273 opisuje použitie antagonistov AT_1 receptora alebo modulátorov AT_2 receptora na liečenie ochorení súvisiacich so zvýšením AT_1 receptorov v subepiteliálnej oblasti so zvýšením AT_2 receptorov v epiteli, najmä na liečenie niektorých pľúcnych ochorení.

Podstata vynálezu

Teraz sa zistilo, že spoločné podávanie antagonistu ANG II s ACE inhibítorom poskytuje neočakávané výhody pri liečení indikáciíí (A), ktoré možno pozitívne ovplyvniť inhibíciou účinkov sprostredkovaných AT_1 za zachovania účinkov sprostredkovaných AT_2 receptorom a inhibíciou ACE, teda tiež zvýšením účinkov sprostredkovaných bradykinínom,

ďalej indikácií (B) súvisiacich so zvýšením AT_1 receptorov v subepiteliálnej oblasti alebo so zvýšením AT_2 receptorov v epiteli,
s vysokou účinnosťou, nezávisle od známej aktivity týchto látok pri znižovaní krvného tlaku, v porovnaní s podávaním antagonistu ANG II alebo ACE inhibítora samostatne.

Tieto indikácie zahŕňajú ochorenia, ktoré možno pozitívne ovplyvniť lepšími organoprotektívnymi, tkanivovoprotektívnymi a vaskulárnoprotektívnymi účinkami poskytovanými kombinovanou liečbou za použitia antagonistu ANG II spolu s ACE inhibítorom, napr. indikácie (A) môžu zahŕňať:
- zníženie výskytu mozgových príhod, akútneho infarktu myokardu a kardiovaskulárneho úmrtia, najmä u osôb so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych a mozgových príhod,
- renoprotekciu, napr. pri zlyhávaní obličiek alebo pri diabetickej nefropatii,
- stavy pri hypertrofii ľavej komory, vaskulárneho zhrubnutia, napr. pri prevencii hrubnutia stien ciev po vaskulárnych operáciách, pri prevencii arteriálnej restenózy po angioplastike, pri prevencii alebo liečení aterosklerózy, pri prevencii diabetickej angiopatie,
- uplatnenie pri ischemických periférnych cirkulačných poruchách, pri myokardiálnej ischémii (angína), pri prevencii progredovania srdcovej nedostatočnosti po infarkte myokardu,
indikácie (B) súvisiace so zvýšením AT_1 receptorov v subepiteliálnej oblasti a so zvýšením AT_2 receptorov v epiteli môžu zahŕňať:
- napr. ochorenia obštrukcie pľúc, chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, napr. bronchitídu alebo chronickú bronchitídu, empfyzém, pri astme, cystickú fibrózu, intersticiálny zápal pľúc, rakovinu pľúc, pľúcne vaskulárne ochorenie a zvýšenú rezistenciu voči toku vzduchu počas núteného výdychu,
- syndróm respiračného distresu u dospelých (ARDS), zníženie proliferatívnej schopnosti epitelu pri rakovine pľúc a prsníka,
- liečenie septického syndrómu, poškodenia pľúc, napr. pri aspirácii žalúdočného obsahu pri zápale pľúc, poranení hrudníka, šoku, popáleninách, tukovej embólii, kardiopulmonálnom bypasse, O_2 toxicite, hemoragickej pankreatitíde, inter-

sticiálnom a bronchoalveolárnom zápale, pri proliferácii epiteliálnych a intersticiálnych buniek, hromadení kolagénu alebo pri fibróze.

Nečakané výhody spomenuté vyššie môžu byť spôsobené účinnejšou blokádou AT_1 receptorom sprostredkovaných účinkov ANG II a AT_2 receptorom sprostredkovaným účinkom ANG II, ktorý zostal neovplyvnený ANG II antagonistami, spolu so zvýšením účinkov sprostredkovaných bradykinínom spôsobených ACE inhibítormi.

Podstatou vynálezu je teda použitie antagonistu ANG II v kombinácii s ACE inhibítorom na výrobu lieku na liečenie indikácií (A), ktoré možno pozitívne ovplyvniť inhibíciou účinkov sprostredkovaných AT_1 za zachovania účinkov sprostredkovaných AT_2 receptorom angiotenzínu II (ANG II) a inhibíciou ACE, teda tiež zvýšením účinkov sprostredkovaných bradykinínom, alebo indikácií (B) súvisiacich so zvýšením AT_1 receptorov v subepiteliálnej oblasti alebo so zvýšením AT_2 receptorov v epiteli u jedincov, ktorých stav si vyžaduje takúto liečbu.

Podrobne sú indikácie, ktoré možno liečiť použitím spôsobu podľa tohoto vynálezu uvedené vyššie.

Zistilo sa, že spoločné podávanie účinných množstiev antagonistu ANG II a inhibítora ACE poskytuje významnú prevenciu kardiovaskulárneho úmrtia a mortality zo všetkých príčin, najmä pokiaľ ide výskyt mozgovej príhody a akútneho infarktu myokardu, ak sa porovná podávanie antagonistu ANG II alebo ACE inhibítora samostatne.

Preto je podľa predkladaného vynálezu výhodným spôsobom spoločné podávanie antagonistu ANG II s ACE inhibítorom na zníženie výskytu mozgovej príhody a akútneho infarktu myokardu u človeka alebo iného cicavca s indikáciou takejto liečby, najmä u osôb so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych a mozgových príhod.

Okrem toho sa zistilo, že kombinovaná liečba a zodpovedajúce prostriedky špecificky obsahujúce množstvo ACE inhibítora ramiprilu spolu s množstvom antagonistu ANG II telmisartanu sú vysoko účinné pri znižovaní krvného tlaku a pri liečení kongestívneho srdcového zlyhávania u cicavca. Očakáva sa, že synergický účinok poskytovaný touto špecifickou kombináciou je prekvapujúco lepší ako známe zodpovedajúce kombinácie. Synergická kombinácia podľa vynálezu na zníženie

zvýšeného krvného tlaku alebo na liečenie kongestívneho srdcového zlyhávania má obsahovať množstvo ramiprilu a množstvo telmisartanu, pričom množstvo jednej z týchto dvoch zložiek samostatne je nepostačujúce na dosiahnutie terapeutického účinku, ktorý sa dosiahne podaním kombinácie týchto zložiek a kde kombinované účinky množstiev týchto terapeutických zložiek sú väčšie ako sčítané terapeutické účinky dosiahnuteľné jednotlivými terapeutickými zložkami.

Ďalej sa vynález týka aj farmaceutických prostriedkov na liečenie indikácií spomenutých vyššie u človeka a iného cicavca, ktoré obsahujú antagonistu ANG II a ACE inhibítor, voliteľne spolu s farmaceuticky prijateľnými riedidlami a/alebo nosičmi, ako kombinovaného farmaceutického prostriedku na súbežné, oddelené alebo následné použitie na liečenie uvedených indikácií.

Ďalej predkladaný vynález poskytuje použitie antagonistu ANG II na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie vyššie uvedených indikácií v kombinácii s ACE inhibítorom.

Vzhľadom na všetky aspekty vynálezu pokiaľ nie je špecifikované inak, môže byť vhodný akýkoľvek antagonista ANG II, akým je kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan alebo valsartan, olmesartan a tasosartan, spomenuté vyššie, výhodný je losartan alebo telmisartan, najvýhodnejší je telmisartan - {kyselina 4'-[2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-benzimidazol-2-yl)benz-imidazol-1-ylmetyl]bifenyl-2-karboxylová},
okrem toho vzhľadom na všetky aspekty vynálezu pokiaľ nie je špecifikované inak, môže byť vhodný akýkoľvek ACE inhibítor spomenutý vyššie, ako je napr. benazepril, kaptopril, ceronapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, chinapril, ramipril, trandolapril a perindopril, výhodne kaptopril, enalapril, lisinopril a ramipril, najvýhodnejšie ramipril.

Vo výhodnom uskutočnení aspektu týkajúceho sa spôsobu liečby sa ramipril podáva spolu s akýmkoľvek antagonistom ANG II.

V druhom výhodnom uskutočnení aspektu týkajúceho sa spôsobu liečby sa ramipril podáva spolu s telmisartanom.

Za podávanie antagonistu ANG II a ACE inhibítora spolu sa považuje časovo následné podávanie alebo súbežné podávanie, súbežné podávanie sa považuje za

výhodné. Pri následnom podávaní možno antagonistu ANG II podávať pred alebo po podaní ACE inhibítora.

Účinné zlúčeniny možno podávať perorálne, bukálne, parenterálne, inhaláciou aerodisperzie, rektálne alebo povrchovo, výhodné je perorálne podávanie. Parenterálne podávanie môže zahŕňať subkutánne, intravenózne, intramuskulárne a intrasternálne injekcie a infúzne techniky.

Účinné zlúčeniny možno perorálne podávať v širokej škále rôznych dávkových foriem, t.j. možno ich upraviť rôznymi farmaceuticky prijateľnými inertnými nosičmi do formy tabliet, kapsúl, lozengov, piluliek, tuhých tabliet na cmúľanie, práškov, aerodisperzií, vodných suspenzií, nálevov, sirupov, a pod. Takéto nosiče zahŕňajú tuhé zrieďovadlá alebo plnivá, sterilné média v roztoku a rôzne netoxické organické rozpúšťadlá, atď. Okrem toho možno takéto perorálne farmaceutické prostriedky vhodne osladiť a/alebo ochutiť pomocou rôznych látok bežne používaných na takéto účely. Vo všeobecnosti sa zlúčeniny podľa tohto vynálezu nachádzajú v takých dávkových formách v koncentráciách v rozmedzí od približne 0,5 % až približne 90 % hmotn. vzhľadom na celkovú hmotnosť farmaceutického prostriedku, v množstvách, ktoré sú dostatočné na poskytnutie požadovaných jednotlivých dávok. Iné vhodné dávkové formy pre zlúčeniny podľa tohto vynálezu zahŕňajú prostriedky s riadeným uvoľňovaním a pomôcky dobre známe odborníkom v danej oblasti techniky.

Na účely perorálneho podávania možno v tabletách s obsahom rôznych pomocných látok, ako je napr. citran sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý použiť aj rôzne dezintegračné činidlá, ako je napr. škrob a výhodne zemiakový a tapiokový škrob, kyselinu algínovú a niektorý kremičitanový komplex, spolu so spojivovými činidlami, ako je napr. polyvinylpyrolidón, sacharóza, želatína a akácia. Okrem toho možno použiť aj lubrikačné činidlá, ako je napr. stearan horečnatý, laurylsulfát sodný a mastenec alebo látky podobného typu možno použiť aj ako plnivá do mäkkých a tuhých želatínových kapsúl; vrátene laktózy alebo mliečneho cukru, rovnako ako polyetylénglykoly s vysokou molekulovou hmotnosťou. Ak sa na perorálne podávanie požadujú vodné suspenzie a/alebo nálevy, základnú účinnú zložku možno kombinovať s rôznymi sladidlami a ochucovadlami, farbivami alebo farbami a ak sa to požaduje emulgátormi a/alebo

vodou, etanolom, propylénglykolom, glycerínom a ich rôznymi podobnými kombináciami.

Na účely parenterálneho podávania možno použiť roztoky sezamového alebo arašidového oleja, ako aj sterilné vodné roztoky zodpovedajúcich farmaceuticky prijateľných solí. Takéto vodné roztoky majú byť v prípade potreby pufrované a tekuté riedidlo sa má upraviť na izotonické dostatočným množstvom soli alebo glukózy. Tieto hlavne vodné roztoky sú zvlášť vhodné na podávanie intravenóznymi, intramuskulárnymi a subkutánnymi injekciami. V tejto súvislosti sa sterilné vodné roztoky získajú štandardnými technikami známymi odborníkom v oblasti. Napr. destilovaná voda sa zvyčajne použije ako tekuté riedidlo a konečný prípravok pasážuje cez vhodný bakteriálny filter, ako je napr. sintrovaný sklenený filter alebo kremelinový alebo neglazovaný porcelánový filter. Výhodnými filtrami tohto typu sú filtre Berkefeld, Chamberland a azbestový disk-kovový filter Seitz, kde sa tekutina nasaje do sterilného zásobníka pomocou nasávacej pumpy. Počas výroby týchto injekčných roztokov je potrebné uskutočniť potrebné kroky, aby sa zaručilo, že konečné produkty sa získajú za sterilných podmienok. Pre potreby transdermálneho podávania môžu dávkové formy konkrétnej zlúčeniny alebo zlúčenín zahŕňať napr. roztoky, lotióny, masti, krémy, gély, čapíky, prostriedky s regulovanou rýchlosťou uvoľňovania a pomôcky na tento účel. Takéto dávkové formy obsahujú konkrétnu zlúčeninu alebo zlúčeniny a môžu obsahovať alkohol, vodu, látku zvyšujúcu vstrebávanie a inertné nosiče, ako sú napr. gélotvorné látky, minerálny olej, emulgátory, benzylalkohol, a pod.

Na trhu je už niekoľko ANG II inhibítorov a možno ich používať na liečenie, ako je napr. Micardis®, Lorzaar®, Cozaar®, Lortaan®, Losaprex®, Neo-Lotan® alebo Oscaar®, Approvel®, Karvea®, Diovan®, Atacand®, Blopress® a Teveten®.

Na trhu je tiež už niekoľko ACE-inhibítorov a možno ich použiť na liečenie, ako je napr. Briem®, Cibacen®, Cibacne®, Lotensin®, Dynacil®, Elidiur®, Fosinorm®, Fositen®, Fozitec®, Monopril®, Staril®, Tensozide®, Novaloc®, Tanapril®, Fempress®, Perdix®, Univasc®, Accupril®, Accuprin®, Accupro®, Acequin®, Acuitel®, Korec®, Quinazil®, Xanef®, Pres®, Acerbon®, Lopirin®, Tensobon®, Delix® alebo Vesdil®.

ACE inhibítor možno podávať v dennej dávke 1,25 mg (alebo 0,018 mg/kg, vzhľadom na hmotnosť človeka 70 kg) až 450 mg (0,571 mg/kg) perorálne a približne 20 mg (0,286 mg/kg) parenterálne, výhodne 5 mg (0,071 mg/kg) až 100 mg (1,429 mg/kg) perorálne. Zvlášť výhodná je denná perorálna dávka 5 mg (0,071 mg/kg) až 30 mg (0,429 mg/kg) alebo hlavne približne 10 mg (0,143 mg/kg).

Antagonistu ANG II možno podávať v dennej dávke 10 mg (alebo 0,143 mg/kg, pri hmotnosti človeka 70 kg) až 500 mg (7,143 mg/kg) perorálne a približne 20 mg (0,286 mg/kg) parenterálne, výhodne 20 mg (0,286 mg/kg) až 100 mg (1,429 mg/kg) perorálne. Zvlášť výhodná je denná perorálna dávka 40 mg (0,571 mg/kg) až 80 mg (1,143 mg/kg) alebo hlavne približne 80 mg (1,143 mg/kg).

Vo všetkých spôsoboch podávania a vo všetkých dávkach spomenutých vyššie je výhodným ACE inhibítorom ramipril a výhodným antagonistom ANG II je telmisartan. V najvýhodnejšom uskutočnení sa ramipril podáva súbežne v dennej dávke približne 10 mg spolu s telmisartanom v dennej dávke približne 80 mg perorálne.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu obsahujú jeden ACE inhibítor v množstve 1,25 mg až 450 mg a jedného antagonistu ANG II v množstve 10 mg až 500 mg v jednej dávkovej jednotke, voliteľne spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými riedidlami a/alebo nosičmi,
napr. farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu môžu obsahovať jeden ACE inhibítor vybraný z benazeprilu, kaptorilu, ceronaprilu, enalaprilu, fosinoprilu, imidaprilu, lisinoprilu, moexiprilu, chinaprilu, ramiprilu, trandolaprilu a perindoprilu v množstve 1,25 mg až 100 mg a jedného antagonistu ANG II vybraného z kandesartanu, eprosartanu, irbesartanu, losartanu, telmisartanu a valsartanu, olmesartanu, tasosartanu v množstve 20 až 100 mg v jednotlivých dávkových jednotkách, s výnimkou kombinácie kaptoprilu s losartanom, voliteľne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými riedidlami a/alebo nosičmi.

Výhodná podskupina farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu obsahuje ACE inhibítor ramipril v množstve 1,25 mg až 100 mg a jedného antagonistu ANG II vybraného z kandesartanu, eprosartanu, irbesartanu, losartanu, telmisartanu a valsartanu v množstve 20 mg až 100 mg v jednotlivých dávkových

jednotkách, voliteľne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými riedidlami a/alebo nosičmi.

Druhá výhodná podskupina farmaceutickcých prostriedkov podľa tohto vynálezu obsahuje jeden ACE inhibítor vybraný z benazeprilu, kaptoprilu, ceronaprilu, enalaprilu, fosinoprilu, imidaprilu, lisinoprilu, moexiprilu, chinaprilu, ramiprilu a trondalaprilu v množstve 1,25 mg až 100 mg a ako antagonistu ANG II telmisartan v množstve 20 mg až 100 mg v jednotlivých dávkových jednotkách, voliteľne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými riedidlami a/alebo nosičmi.

Tretia výhodná podskupina farmaceutických prostriedkov podľa tohto vynálezu obsahuje jeden ACE inhibítor vybraný enalaprilu, lisinoprilu a ramiprilu v množstve 1,25 mg až 100 mg a ako jedného antagonistu ANG II vybraného z losartanu a telmisartanu v množstve 20 mg až 100 mg v jednotlivých dávkových jednotkách, voliteľne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými riedidlami a/alebo nosičmi.

Najvýhodnejšie farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu obsahujú ACE inhibítor ramipril v množstve 1,25 mg až 100 mg a ako antagonistu ANG II telmisartan v množstve 20 mg až 100 mg v jednotlivých dávkových jednotkách, voliteľne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými riedidlami a/alebo nosičmi.

Zvlášť výhodné farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu obsahujú ACE inhibítor ramipril v množstve približne 10 mg a ako antagonistu ANG II telmisartan v množstve približne 80 mg v jednotlivých dávkových jednotkách, voliteľne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými riedidlami a/alebo nosičmi.

Ako v už bolo spomenuté vyššie, predkladaný vynález poskytuje aj použitie antagonistu ANG II na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie vyššie uvedených indikácií u človeka a iného cicavca, pri použití v kombinácii s ACE inhibítorom. Tento aspekt použitia zahŕňa výrobu všetkých farmaceutických prostriedkov spomenutých vyššie v súlade s týmto vynálezom.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie antagonistu ANG II v kombinácii s ACE inhibítorom na výrobu lieku na liečenie indikácií (A), ktoré možno pozitívne ovplyvniť inhibíciou účinkov sprostredkovaných AT_1 za zachovania účinkov sprostredkovaných AT_2 receptorom angiotenzínu II (ANG II) a inhibíciou ACE, teda tiež zvýšením účinkov sprostredkovaných bradykinínom, alebo indikácií (B) súvisiacich so zvýšením AT_1 receptorov v subepiteliálnej oblasti alebo so zvýšením AT_2 receptorov v epiteli u jedincov, ktorých stav si vyžaduje takúto liečbu.

2. Použitie podľa nároku 1, kde indikácie (A) zahŕňajú:
- zníženie výskytu mozgovej príhody, akútneho infarktu myokardu alebo kardiovaskulárneho úmrtia najmä u osôb so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych a mozgových príhod,
- renoprotekciu, napr. pri zlyhávaní obličiek alebo pri diabetickej nefropatii,
- hypertrofiu ľavej komory, vaskulárne zhrubnutie, napr. pri prevencii hrubnutia stien krvných vlásočníc po vaskulárnych operáciách, pri prevencii arteriálnej re-stenózy po angioplastike, pri prevencii alebo liečení aterosklerózy, pri prevencii diabetickej angiopatie,
- pri ischemických periférnych cirkulačných poruchách, pri myokardiálnej ischémii (angína), pri prevencii progredovania srdcovej nedostatočnosti po infarkte myokardu.

3. Použitie podľa nároku 1, kde indikácie (B) zahŕňajú:
- ochorenia obštrukcie pľúc, chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, napr. bronchitídu alebo chronickú bronchitídu, empfyzém, pri astme, cystickú fibrózu, intersticiálny zápal pľúc, rakovinu pľúc, pľúcne vaskulárne ochorenie a zvýšenú rezistenciu voči prúdu vzduchu počas núteného výdychu,
- syndróm respiračného distresu u dospelých (ARDS), zníženie proliferatívnej schopnosti epitelu pri rakovine pľúc a prsníka,
- liečenie septického syndrómu, poškodenie pľúc, napr. pri aspirácii žalúdočného obsahu pri zápale pľúc, pri poranení hrudníka, šoku, popáleninách, tukovej embólii,

kardiopulmonálnom bypasse, O_2 toxicite, hemoragickej pankreatitíde, intersticiálnom a bronchoalveolárnom zápale, proliferácii epiteliálnych a intersticiálnych buniek, hromadení kolagénu alebo pri fibróze.

4. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde ACE inhibítor je vybraný z benazeprilu, kaptorilu, ceronaprilu, enalaprilu, fosinoprilu, imidaprilu, lisinoprilu, moexiprilu, chinaprilu, ramiprilu, trandolaprilu a perindoprilu.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde antagonista ANG II je vybraný zo sartanov.

6. Použitie ACE inhibítora - ramiprilu v kombinácii s antagonistom ANG II - telmisartanom na výrobu lieku na liečenie zvýšeného krvného tlaku a kongestívneho zlyhania srdca u cicavca.

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6 na výrobu lieku, kde jednotková dávka ACE inhibítora na perorálne podanie je 0,018 mg/kg až 0,571 mg/kg za deň alebo na parenterálne podanie približne 0,286 mg/kg za deň a jednotková dávka antagonista ANG II na perorálne podanie je 0,143 mg/kg až 7,143 mg/kg za deň alebo na parenterálne podanie približne 0,286 mg/kg za deň.

8. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde inhibítorom ACE je ramipril a antagonistom ANG II je telmisartan.

9. Kombinovaný farmaceutický prostriedok na liečenie indikácií uvedených v patentových nárokoch 1 až 3 u človeka alebo iného cicavca, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje antagonistu ANG II a inhibítor ACE, a ktorý je na súbežné, oddelené alebo následné podanie, voliteľne spolu s farmaceuticky prijateľnými riedidlami a/alebo nosičmi.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ACE inhibítor je vybraný z benazeprilu, kaptorilu, ceronaprilu, enalaprilu,

fosinoprilu, imidaprilu, lisinoprilu, moexiprilu, chinaprilu, ramiprilu, trandolaprilu a perindoprilu v množstve 1,25 mg až 100 mg a antagonista ANG II je vybraný z kandesartanu, eprosartanu, irbesartanu, losartanu, telmisartanu a valsartanu, olmesartanu, tasosartanu v množstve 20 až 100 mg v jednotlivých dávkových jednotkách.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ACE inhibítorom je ramipril v množstve 1,25 mg až 100 mg a antagonista ANG II je vybraný z kandesartanu, eprosartanu, irbesartanu, losartanu, telmisartanu a valsartanu, v množstve 20 až 100 mg v jednotlivých dávkových jednotkách.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ACE inhibítor je vybraný z benazeprilu, kaptorilu, ceronaprilu, enalaprilu, fosinoprilu, imidaprilu, lisinoprilu, moexiprilu, chinaprilu, ramiprilu a trandolaprilu v množstve 1,25 mg až 100 mg a antagonista ANG II je telmisartan v množstve 20 až 100 mg v jednotlivých dávkových jednotkách.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ACE inhibítor je vybraný z enalaprilu, lisinoprilu a ramiprilu v množstve 1,25 mg až 100 mg a antagonista ANG II je vybraný z losartanu a telmisartanu v množstve 20 až 100 mg v jednotlivých dávkových jednotkách.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9 alebo 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ACE inhibítorom je ramipril a antagonistom ANG II je telmisartan.

15. Farmaceutický prostriedok na liečbu zvýšeného krvného tlaku a kongestívneho zlyhania srdca u cicavca, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa spoločné podávanie účinného množstva ACE inhibítora ramiprilu s účinným množstvom antagonistu ANG II telmisartanu.