

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 107558 A
7(51) A 61 K 31/403

A 61 K 31/4184

A 61 K 45/06

A 61 P 9/10

A 61 P 9/12

A 61 P 11/00

A 61 P 35/00

//(A 61 K 31/4184

A 61 K 31:403)

(21) Регистров № 107558

(22) Заявено на 14.02.2003

(24) Начало на действие

на патента от:

Приоритетни данни

(31) 0020691 (32) 22.08.2000 (33) GB
10108215 20.02.2001 DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 30.01.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GMBH & CO. KG,

INGELHEIM AM RHEIN (DE)

(72) Изобретател(и):

Peter Boehm, Gau-Algesheim

Wolf Thomas Meinicke, Mittellbibberach

Axel Riedel, Maselheim (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

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

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/EP01/09428, 16.08.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

WO02/15891, 28.02.2002

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБИНАЦИЯ ОТ АНГИОТЕНЗИН II АНТАГОНИСТИ И АНГИО-
ТЕНЗИН I КОНВЕРТИРАЩИ ЕНЗИМНИ ИНХИБИТОРИ**

(57) Изобретението се отнася до метод за лечение на симптоми, които могат да се повлияят положително чрез инхибиране на AT_1 медираните ефекти с поддържане на AT_2 рецепторно медираните ефекти на Ангиотензин II и чрез ACE инхибиране, като по този начин се увеличават също така брадикинин медираните ефекти, при което се намаляват случаите на удар, остър инфаркт на миокарда или сърдечносъдова смърт. Изобретението се отнася и до метод за лечение на симптоми, свързани с увеличаване на AT_1 рецептори в субепителната област или увеличаване на AT_2 рецептори в епитела, включващ успоредно прилагане на ефективни количества от Ангиотензин II антагонист и ACE инхибитор, до фармацевтични състави, съдържащи Ангиотензин II антагонист, заедно с ACE инхибитор и до използването на Ангиотензин II антагонист и на ACE инхибитор за производство на фармацевтични състави.

17 претенции

BG 107558 A

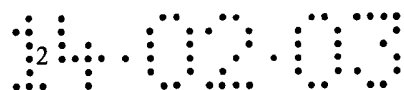
14.02.03

2430/03-ГП

ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБИНАЦИЯ ОТ АНГИОТЕНЗИН II
АНТАГОНИСТИ И АНГИОТЕНЗИН I КОНВЕРТИРАЩИ
ЕНЗИМНИ ИНХИБИТОРИ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Това изобретение се отнася до метод за лечение на симптоми (А), които могат да се повлияят положително чрез инхибиране на AT_1 медираните ефекти, с поддържане на AT_2 рецепторно медираните ефекти на Ангиотензин II (ANG II) и чрез ACE инхибиране, като по този начин се увеличават също така брадикинин медираните ефекти, например, за да се намалят случаите на удар, остър инфаркт на миокарда или сърдечно-съдова смърт, особено при хора, които са с увеличен риск от сърдечно-съдови заболявания или удар, или на симптоми (В), свързани с увеличаване на AT_1 рецептори в суб-епителната област или увеличаване на AT_2 рецепторите в епитела, който метод включва успоредно прилагане на ефективни количества от ANG II антагонист и ACE инхибитор, на лице нуждаещо се от такова лечение, подходящи фармацевтични състави, включващи ANG II антагонист и ACE инхибитор, като комбиниран препарат за едновременно, поотделно или последователно използване, при лечение на споменатите симптоми и използването на ANG II антагонист за производство на фармацевтичен състав, за лечение на споменатите симптоми, когато се използва в комбинация с ACE инхибитор.



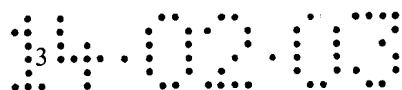
Ефикасността на методите съгласно изобретението, изглежда, че се базира основно на органно протективните, тъканно протективните и съдово протективните ефекти на комбинираното лечение.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

ANG II има основна роля в патофизиологията, особено като много мощно средство, повишаващо кръвното налягане при хората. Следователно, ANG II антагонистите са подходящи за лечение на повишено кръвно налягане и на конгестивна сърдечна недостатъчност при бозайниците. Примери за ANG II антагонисти са описани в EP-A0 502 314, EP-A-0 253 310, EP-A-0 323 841, EP-A-0 324 377, US-A-4, 355, 040 и US-A-4, 880, 804. Специфични ANG II антагонисти са сартаните, такива като кандесартан, епросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан или валсартан, освен това олмесартан и тазосартан.

Известни са също така серии от Ангиотензин I конвертиращи ензимни (ACE) инхибитори, като антихипертензивни и за лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност, например, беназеприл, каптоприл, церонаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моксиприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл, периндоприл. Примери са описани в EP-A-0 079 022, US-A-4, 046, 889 и 4, 374, 829.

Известно е, че ANG II, освен ефекта му да повишава кръвното налягане, в допълнение има ефекти, подпомагащи развитието и допринасящи за лява вентрикуларна хипертрофия, уплътняване на съдовете, атеросклероза, бъбречна недостатъчност и удар. От друга страна брадикининът има



вазодилатационни и тъканно протективни действия, както е описано в следните публикации:

W Wiene et al.: Antihypertensive and renoprotective effects of телмисартан after long term treatment in hypertensive diabetic (D) rats, 2nd. Int. Symposium on Angiotensin II Antagonism, February 15-18, 1999, The Queen Elizabeth II Conference Center, London, UK, Book of Abstracts, Abstract No. 50,

J Wagner et al.: Effects of AT₁ receptor blockade on blood pressure and the renin angiotensin system in spontaneously hypertensive rats of the stroke prone strain, Clin Exp Hypertens 1998, 20: 205-221, и

M Bohm. et al.: Angiotensin II receptor blockade in TGR (mREN2) 27: effects of renin-angiotensin-system gene expression and cardiovascular functions, J Hypertens 1995, 13 8: 891-899.

Лосартанът и ирбесартанът осигуряват ренопротективен ефект, който е открит най-напред в клинични опити, както е описано в следните публикации:

S Andersen et al.: Renoprotective effects of Angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy, Kidney Int 57 (2), 601-606 (2000),

LM Ruilope: Renoprotection and renin-angiotensin system blockade in diabetes mellitus, Am J Hypertens 10 (12 PT 2) Suppl), 325S-331S (1997),

JFE Mann: Valsartan and the kidney: Present and future, J Cardiovasc Pharmacol 33 Suppl 1, S37-S40 (1999),

EL Schiffrin et al.: Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the



angiotensin receptor antagonist losartan, *Circulation* 101 (14), 1653-1659 (2000),

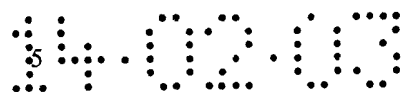
RM Touyz et al.: Angiotensin II stimulates DNA and protein synthesis in vascular smooth muscle cells from human arteries: role of extracellular signal-regulated kinases, *J Hypertens* 17 (7), 907-916 (1999),

EL Schiffrin: Vascular remodeling and endothelial function in hypertensive patients: Effects of antihypertensive therapy, *Scand Cardiovasc J* 32 Suppl 47,15-21 (1998) и

A Prasad: Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis, *Circulation* 2000; 101: 2349 cont.

Освен това беше намерено, че анти-протеинуричният ефект на еналаприла се усилва от лосартан при нормотензивни пациенти с диабетна нефропатия, както е публикувано в *Am J Hypertens* 13 (4, Part 2), 117A Abstr A017 (2000) referring to the 15th Sci Mtg of the American Society of Hypertension, 16-20 May 2000.

Резултатите от изследването на Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) (*New Engl J Med* 432/3, January 20, 2000, p. 145-153) показват, че лечението с ACE инхибиторът рамиприл намалява значително риска от комбинираното първично сърдечно-съдово последствие с 22% и непрекъснато понижава риска от вторичен краен изход, включващ окончателна смърт. Показано е, че ползата за сърдечно-съдовата система до голяма степен не зависи от ефекта на понижаване на кръвното налягане, което допуска, че рамиприлът упражнява един независим съдово протектиращ и органно протектиращ ефект.



Има също така доказателства, че постоянното лечение с ACE инхибитори, не супресира ефективно нивата на ANG II, поради компенсаторно активиране на други ANG II-генериращи ензими (например, човешка химаза, катепсин G), което може да има вредни ефекти, по-специално водещи до органно увреждане, дължащо се на продължително AT₁ рецепторно медирано действие на ANG II (механизъм описан например в обзорната статия на Willenheimer, Eur. Heart J. 1999; 20, 997-1008).

Ang II антагонистите блокират селективно AT₁ рецептора, като не повлияват AT₂ рецептора, който не пречи на растежа и на тъканната регенерация. Цялостните клинични опити с Ang II антагонисти показват сходни ефекти на понижаване на кръвното налягане и протектиране на тъканта, както и с ACE инхибиторите, което е описано в следните публикации:

DHG Smith et al.: Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension, Adv. Ther 1998, 15: 229-240,

BE Karlberg et al.: Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT₁ receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension, J Hypertens 1999, 17: 293-302, и

JM Neutel et al.: Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension, Am J Ther 1999, 6, 161-166.

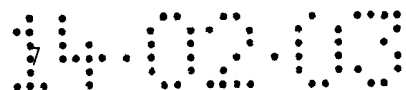
Съвсем наскоро вниманието беше фокусирано основно върху комбинирането на двата лекарствени препарата, за лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност, на базата на рационалното комбиниране на ползата от ACE инхибирането и ефикасността на брадикинина заедно с по-ефективното



подтискане на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, чрез AT_1 рецепторната блокада и изместване на действията на останалия ANG II от AT_1 към AT_2 рецептора (M Burnier, IDrugs 3 (3): 304-309, (2000)). От фармакологична гледна точка, това е един силно атрактивен подход и понастоящем са предприети голям брой изследвания, свързани със конгестивната сърдечна недостатъчност (VAL-HeFT, Cardiology 1999, 91 (Suppl 1), 19-22; CHARM, J Cardiac Failure 1999, 5: 276-282), за да се докаже тази хипотеза.

Комбинираното лечение и съответните състави, включващи количества поне от две терапевтични средства, избрани от групата състояща се от ренинов инхибитор, ACE инхибитор и ANG II антагонист, в количества достатъчни, за да причинят синергични терапевтични ефекти, водещи до понижаване на кръвното налягане и лечение на конгестивната сърдечна недостатъчност при бозайници, са описани в EP-A 0 527 879. Счита се, че предпочитани ACE инхибитори са каптоприл, еналаприл, лизиноприл и рамиприл. Лосартанът е описан като предпочитан ANG II антагонист. Показано е че варирането на дозите за ACE инхибиторите включват от 40 mg/ден до 450 mg/ден орално и 20 mg/ден парентерално. Показано е, че варирането на дозите за ANG II антагонистите включват от 0.5 до 500 mg/kg орално, за предпочитане от 2 до 80 mg/kg орално и 3 mg/kg интравенозно.

EP-A-1 013 273 описва използването на AT_1 рецепторни антагонисти или AT_2 рецепторни модулатори за лечение на заболявания, свързани с увеличаване на AT_1 рецепторите в суб-епителната област, или увеличаване на AT_2 рецепторите в епитела, особено при лечение на няколко белодробни



заболявания.

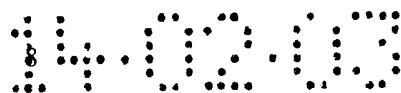
ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Намерено е, че успоредното прилагане на ANG II антагонист с ACE инхибитор, води до неочаквани предимства при лечение на симптоми (А), които могат да бъдат повлияни положително чрез инхибиране на AT_1 медираните ефекти, като се поддържат AT_2 рецепторно медираните ефекти на ANG II и чрез ACE инхибиране, като по този начин се увеличават също така брадикинин медираните ефекти, освен това при лечение на симптоми (В), свързани с увеличаване на AT_1 рецепторите в суб-епителната област или увеличаване на AT_2 рецепторите в епитела, с висока ефективност, независимо от известната понижаваща кръвното налягане активност на тези средства, в сравнение с прилагането само на ANG II антагонист или ACE инхибитор.

Тези симптоми имат за цел да включват симптоми, които могат да се повлияят положително от превъзходните органо-протективни, тъкано-протективни и съдово-протективни ефекти, осигурени от комбинираното лечение, чрез използване на ANG II антагонист, заедно с ACE инхибитор, например (А) симптомите могат да включват:

такива като, намаляване на случаите на удар, остър инфаркт на миокарда или сърдечно-съдова смърт, особено при пациенти с увеличен риск от сърдечно-съдови заболявания или удар,

ренопротекция, например при бъбречна недостатъчност или диабетна нефропатия,



лява вентрикуларна хипертрофия, уплътняване на съдовете, например предпазване от уплътняване на стените на кръвоносен съд след съдови операции, предпазване от артериална ре-стеноза след ангиопластика, предпазване или лечение на атеросклероза, предпазване от диабетна ангиопатия,

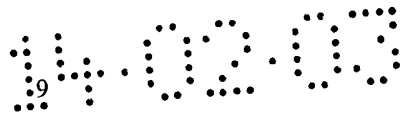
исхемични периферни циркулационни нарушения, исхемия на миокарда (ангина), спиране развитието на сърдечна недостатъчност след инфаркт на миокарда,

(В) симптомите, свързани с увеличаване на AT_1 рецепторите в суб-епителната област или увеличаване на AT_2 рецепторите в епитела, могат да включват:

такива като, обструктивни болести свързани с въздушния поток, хронични обструктивни белодробни заболявания, например бронхити или хронични бронхити, емфизем, също така астма, фиброзен цистит, интерстициално белодробно заболяване, рак на белия дроб, белодробно съдово заболяване и увеличена съпротива под въздействие на въздушния поток по време на силно издишване

респираторен дистрес синдром (ARDS) при възрастни, понижаващ пролиферативния капацитет на епитела в белия дроб и рак на белия дроб, лечението на сепсис синдром, форми на белодробно увреждане, такива като аспирационна пневмония от стомашно съдържимо, травма на гърдите, шок, изгаряния, мастна емболия, сърдечно-белодробен байпас, O_2 токсичност, хеморагични панкреатити, интерстициално и бронхо-алвеоларно възпаление, пролиферация на епителните и интерстициални клетки, натрупване на колаген или фиброзис.

Неочакваните предимства, споменати по-горе могат да се дължат на по-ефективното блокиране на AT_1 медираните ефекти



на ANG II и на AT₂ рецепторно медираното действие на ANG II, които остават незасегнати от ANG II антагонистите, заедно с увеличаване на брадикинин медираните ефекти, причинени от ACE инхибиторите.

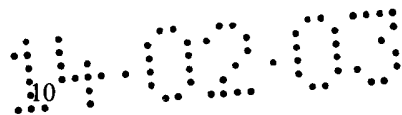
Съгласно първият вариант, настоящото изобретение осигурява метод за лечение на симптоми (A), които могат да се повлияят положително чрез инхибиране на AT₁ медираните ефекти с поддържане на AT₂ рецепторно медираните ефекти на ANG II и чрез инхибиране на ACE, като по този начин се увеличават също така, брадикинин медираните ефекти,

или на симптоми (B), свързани с увеличаване на AT₁ рецепторите в суб-епителната област или увеличаване на AT₂ рецепторите в епитела, който метод включва успоредно прилагане на ефективни количества от ANG II антагонист и ACE инхибитор на човек, нуждаещ се от такава терапия или на бозайник различен от човек.

Подробности за симптомите, които могат да се лекуват, като се използва метода, съгласно изобретението, са дадени тук по-горе.

Намерено е, че успоредното прилагане на ANG II антагонисти с ACE инхибитори, води до значително предотвратяване на случаите със сърдечно-съдова смърт и всички случаи водещи до смъртност, особено отнасящи се до случаи на удар и остър инфаркт на миокарда, в сравнение с прилагането само на ANG II антагонист или ACE инхибитор.

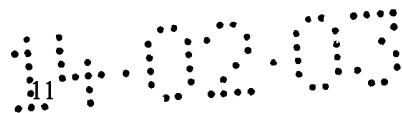
Следователно, предпочитан метод съгласно настоящото изобретение е метод за намаляване на случаите на удар и остър инфаркт на миокарда при човек или бозайник, различен от човек, нуждаещ се от него, особено при хора с повишен риск от



сърдечно-съдови заболявания или удар, чрез успоредно прилагане на ANG II антагонист с ACE инхибитор.

Освен това намерено е, че комбинираното лечение и съответните състави включващи специфично количество от ACE инхибитора рамиприл, заедно с количество от ANG II антагониста телмисартан, са силно ефективни за понижаване на кръвното налягане и за лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност при бозайници. Очаква се синергичният ефект, осигурен от тази специална комбинация да е много по-добър от съответната комбинация, известна от нивото на техниката. Синергичната комбинация съгласно изобретението за намаляване на повишено кръвно налягане или за лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност, предвижда включването на количество от рамиприл и количество от телмисартан, където само количеството на отделното средство не е достатъчно, за да се постигне терапевтичен ефект, който може да се постигне от прилагането на комбинацията от споменатите средства и където комбинираният ефект от количествата на терапевтичните средства е по-голям, отколкото сумата от терапевтичните ефекти, постигната с количествата от отделните терапевтични средства.

Съгласно друг вариант, настоящото изобретение се отнася също така до фармацевтични състави за лечение на човек или на бозайник, различен от човек, за лечение на симптоми споменати тук преди това, включващи ANG II антагонист и ACE инхибитор, по избор заедно с фармацевтично приемливи разредители и/или носители, като комбиниран препарат, за едновременно, поотделно или последователно използване, за лечение на споменатите симптоми.



Съгласно друг вариант, настоящото изобретение осигурява използването на ANG II антагонист за производство на фармацевтичен състав, за лечение на симптомите споменати тук преди това, когато се използва в комбинация с ACE инхибитор.

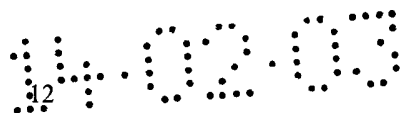
ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Съгласно всички аспекти от изобретението може да е подходящ всеки един ANG II антагонист, ако не е специфицирано нещо друго, например сартаните, такива като кандесартан, епросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан, валсартан, олмесартан и тазосартан, споменати тук по-горе, за предпочитане лосартан или телмисартан, като най-предпочитан е телмисартанът {4'[2-п-пропил-4-метил-6-(1-метил-бензимидазол-2 - ил) бензимидазол - 1 - илметил] бифенил - 2 - карбоксилна киселина},

освен това, може да се използва всеки един ACE инхибитор, по отношение на всички варианти от изобретението споменати по-горе, ако не е специфицирано нещо друго, например бензеприл, каптоприл, церонаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моксиприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл и периндоприл, за предпочитане каптоприл, еналаприл, лизиноприл и рамиприл, като най-предпочитан е рамиприлет.

В предпочитан вариант от метода за лечение, рамиприлет се прилага успоредно с ANG II антагонист.

Във втори предпочитан вариант от метода за лечение, всеки един ACE инхибитор се прилага успоредно с телмисартан.



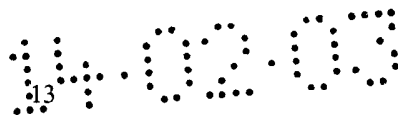
В трети предпочитан вариант от метода за лечение, рамиприлът се прилага успоредно с телмисартан.

Успоредното прилагане на ANG II антагонист и ACE инхибитор означава, че включва последователно прилагане по време или едновременно прилагане, като за предпочитане е едновременното прилагане. При последователно прилагане, ANG II антагонистът може да се приложи преди или след прилагането на ACE инхибитора.

Активните съединения могат да се прилагат орално, букално парентерално, инхалационно чрез спрей, ректално или локално, като за предпочитане е оралното приложение. Парентералното приложение може да включва подкожни, интравенозни, интрамускулни и интрастернални инжекции и инфузионни техники.

Активните съединения могат да се прилагат орално като широк набор от различно дозирани форми, т. е. те могат да се приготвят с различни фармацевтично приемливи инертни носители, под формата на таблетки, капсули, таблетки със захарно покритие, хапчета, твърди бонбони, прахове, спрейове, водни суспензии, тинктури, сиропи и други подобни. Такива носители включват твърди разредители или пълнители, стерилни водни среди и различни не токсични органични разтворители и т.н.

Освен това, тези орални фармацевтични препарати могат да бъдат съответно подсладени и/или ароматизирани чрез различни средства, които се използват обикновено за тези цели. Обикновено съединенията от това изобретение присъстват в такива орално дозирани форми, с концентрационни нива вариращи от 0.5 % до около 90 тегловни % от общият състав, в



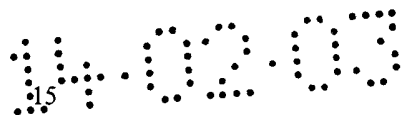
количества, които са достатъчни, за да осигурят желаните единични дози. Други подходящи дозирани форми за съединенията от това изобретение включват препарати с контролирано освобождаване и средства, добре познати на специалистите, които имат практика в тази област.

При случаи на орално приложение, могат да се използват таблетки, съдържащи различни ексципиенти, такива като натриев цитрат, калциев карбонат и калциев фосфат заедно с различни дезинтегриращи средства, такива като нишесте, за предпочитане нишесте от картофи или тапиока, алгинова киселина и някакъв комплексен силикат, заедно със свързващи средства, такива като поливинилпиролidon, захароза, желатин и акация. В допълнение, могат да се използват също така смазващи вещества, такива като магнезиев стеарат, натриев лаурил сулфат и талк или могат да се използват състави от подобен тип като пълнители в меки и твърди желатинови капсули; включващи лактоза или млечна захар, така както и високо молекулни полиетилен гликоли. Когато е необходимо за орално приложение да се използват водни суспензии и/или тинктури, тяхната основна активна съставка може да се комбинира с различни подслаждащи или ароматизиращи средства, оцветители или бои и ако е необходимо, емулгиращи средства и/или вода, етанол, пропилен гликол, глицерин и други подобни техни комбинации.

При случаи на парентерално приложение, могат да се използват разтвори от съединенията във фъстъчено или сусамово масло или във воден пропилен гликол, така както и стерилни водни разтвори от съответните фармацевтични приемливи соли. Ако е необходимо тези водни разтвори могат да бъдат подходящо буферирани, като водният разредител остава изотоничен при

наличие на достатъчно соли или глюкоза. Тези специални водни разтвори са особено подходящи за интравенозни, интрамускулни и подкожни инжекции. В тази връзка се използват стерилни водни среди, които се получават лесно чрез стандартните техники, добре известни на специалистите в областта. Например дестилираната вода се използва обикновено като течен разрежител и крайният препарат преминава през подходящ бактериален филтър, като синтерован стъклен филтър или диатомен филтър или не полиран порцеланов филтър. Предпочитани филтри от този тип включват Berkefeld, Chamberland и Asbestos Disk-Metal Seitz филтър, през който течността се всмуква в стерилен съд с помощта на всмукваща помпа. Необходимо е да се внимава при отделните етапи на приготвянето на тези разтвори за инжектиране, за да сме сигурни, че получените крайни продукти са стерилни. При случай на трансдермално приложение, дозираната форма от отделното съединение или съединения може да включва, като един вид пример, разтвори, лосиони, помади, кремове, гелове, супозитории, препарати с регулирана скорост на освобождаване и техни средства. Такива дозирани форми включват отделното съединение или съединения и могат да включват етанол, вода, средство повишаващо пенетрацията и инертни носители, такива като материали водещи до образуване на гел, минерално масло, емулгиращи средства, бензил алкохол и други подобни.

В търговската мрежа има вече няколко ANG II инхибитора, които могат да се използват, например Micardis[®], Lorzaar[®], Cozaar[®], Lortaan[®], Losaprex[®], Neo-Lotan[®] или Oscaar[®], Approvel[®], Karvea[®], Diovan[®], Atacand[®], Blopress[®] и Teveten[®].



Също така в търговската мрежа има вече няколко АСЕ-инхибитора, които могат да се използват, например Briem[®], Cibacen[®], Cibacne[®], Lotensin[®], Dynacil[®], Elidiur[®], Fosinorm[®], Fositen[®], Fozitec[®], Monopril[®], Staril[®], Tensozide[®], Novaloc[®], Tanapril[®], Fempress[®], Perdixe[®], Univasc[®], Accupril[®], Accuprino[®], Accupro[®], Acequin[®], Acuitel[®], Korec[®], Quinazil[®], Xanef[®], Pres[®], Acerbon[®], Lopirin[®], Tensobon[®], Delix[®] или Vesdil[®].

АСЕ инхибиторът може да се приложи като дневна доза от 1.25 mg (или 0.018 mg/kg, на базата на пациент, тежащ 70 kg) до 450 mg (0.571 mg/kg) орално и от около 20 mg (0.286 mg/kg) парентерално, за предпочитане от 5 mg (0.071 mg/kg) до 100 mg (1.429 mg/kg) орално. По-специално за предпочитане е орална дневна доза от 5 (0.071 mg/kg) до 30 mg (0.429 mg/kg), или по-специално от около 10 mg (0.143 mg/kg).

ANG II антагонистът може да се приложи като дневна доза от 10 mg (или 0.143 mg/kg, на базата на пациент, тежащ 70 kg) до 500 mg (7.143 mg/kg) орално и от около 20 mg (0.286 mg/kg) парентерално, за предпочитане от 20 mg (0.286 mg/kg) до 100 mg (1.429 mg/kg) орално. По-специално за предпочитане е орална дневна доза от 40 mg (0.571 mg/kg) до 80 mg (1.143 mg/kg), или по-специално от около 80 mg (0.143 mg/kg).

Във всички споменати начини и дози споменати тук преди това, предпочитаният АСЕ инхибитор е рамиприл и предпочитаният ANG II антагонист е телмисартан. В най-предпочитан вариант рамиприлът се прилага едновременно, като дневна доза от около 10 mg, заедно с телмисартан, с дневна доза от около 80 mg по орален път.

Фармацевтичните състави от това изобретение съдържат един АСЕ инхибитор, в количество от 1.25 mg до 450 mg и един

ANG II антагонист, в количество от 10 mg до 500 mg, в единични дози, по избор заедно с един или повече фармацевтично приемливи разредители и/или носители, например фармацевтичните състави от това изобретение съдържат един ACE инхибитор, избран от беназеприл, каптоприл, церонаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моксиприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл и периндоприл в количество от 1.25 mg до 100 mg и един ANG II антагонист, избран от кандесартан, епросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан и валсартан, олмесартан, тазосартан, в количество от 20 mg до 100 mg в единични дози, с изключение на комбинацията от каптоприл с лосартан, по избор заедно с един или повече фармацевтично приемливи разредители и/или носители.

Предпочитана подгрупа от фармацевтични състави от това изобретение, съдържа като ACE инхибитор рамиприл, в количество от 1.25 mg до 100 mg и един ANG II антагонист, избран от кандесартан, епросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан и валсартан, в количества от 20 mg до 100 mg, в единични дози, по избор заедно с един или повече фармацевтично приемливи разредители и/или носители.

Втора предпочитана подгрупа от фармацевтични състави от това изобретение, съдържа един ACE инхибитор, избран от беназеприл, каптоприл, церонаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моксиприл, хинаприл, рамиприл и трандолаприл, в количество от 1.25 mg до 100 mg и като ANG II антагонист телмисартан, в количество от 20 mg до 100 mg, в единични дози, по избор заедно с един или повече фармацевтично приемливи разредители и/или носители.

Трета предпочитана подгрупа от фармацевтични състави от това изобретение, съдържа един ACE инхибитор, избран от еналаприл, лизиноприл и рамиприл, в количество от 1.25 mg до 100 mg и един ANG II антагонист, избран от лосартан и телмисартан, в количество от 20 mg до 100 mg, в единични дози, по избор заедно с един или повече фармацевтично приемливи разредители и/или носители.

Най-предпочитаните фармацевтични състави от това изобретение, съдържат като ACE инхибитор рамиприл, в количество от 1.25 mg до 100 mg и като ANG II антагонист, телмисартан, в количество от 20 mg до 100 mg, в единични дози, по избор заедно с един или повече фармацевтично приемливи разредители и/или носители.

Особено предпочитани фармацевтични състави от това изобретение, съдържат като ACE инхибитор рамиприл, в количество от около 10 mg и като ANG II антагонист, телмисартан, в количество от около 80 mg в единични дози, по избор заедно с един или повече фармацевтично приемливи разредители и/или носители.

Както беше споменато по-горе, настоящото изобретение осигурява също така използването на ANG II антагонист, за производство на фармацевтичен състав за лечение на човек или на бозайник различен от човек, за лечение на симптоми, споменати тук преди това, когато се използва в комбинация с ACE инхибитор. Този полезен вариант е предназначен да включва производството на всички фармацевтични състави, споменати тук по-горе съгласно изобретението.



ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за лечение на симптоми (А), които могат да се повлияят положително чрез инхибиране на AT_1 медираните ефекти с поддържане на AT_2 рецепторно медираните ефекти на Ангиотензин II (ANG II) и

чрез ACE инхибиране, като по този начин се увеличават също така брадикинин медираните ефекти,

или на симптоми (В), свързани с увеличаване на AT_1 рецепторите в суб-епителната област или увеличаване на AT_2 рецепторите в епитела,

който метод се характеризира с това, че включва успоредно прилагане на ефективни количества от ANG II антагонист и ACE инхибитор, на лице нуждаещо се от такова лечение.

2. Методът съгласно Претенция 1, характеризиращ се с това, че симптомите (А) са избрани от, намаляване на случаите на удар, остър инфаркт на миокарда или сърдечно-съдова смърт, особено при лица, които са с увеличен риск от сърдечно-съдови заболявания или удар,

ренопротекция, например при бъбречна недостатъчност или диабетна нефропатия,

лява вентрикуларна хипертрофия, уплътняване на съдовете, например предпазване от уплътняване на стените на кръвоносен съд след съдови операции, предпазване от артериална ре-стеноза след ангиопластика, предпазване или лечение на атеросклероза, предпазване от диабетна ангиопатия,

исхемични периферни циркулационни нарушения, исхемия на миокарда (ангина) и спиране на развитието на сърдечна недостатъчност след инфаркт на миокарда.

3. Методът съгласно Претенция 1, характеризиращ се с това, че симптомите (B) са избрани от

обструктивни болести свързани с въздушния поток, хронични обструктивни белодробни заболявания, например бронхити или хронични бронхити, емфизем, също така астма, фиброзен цистит, интерстициално белодробно заболяване, рак на белия дроб, белодробно съдово заболяване и увеличена съпротива под въздействие на въздушния поток по време на силно издишване

респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS), понижаващ пролиферативния капацитет на епитела в белия дроб и рак на белия дроб, лечение на сепсис синдром, форми на белодробно увреждане, такива като аспирационна пневмония от стомашно съдържимо, травма на гърдите, шок, изгаряния, мастна емболия, сърдечно-белодробен байпас, O₂ токсичност, хеморагични панкреатити, интерстициално и бронхо-алвеоларно възпаление, пролиферация на епителните и интерстициални клетки, натрупване на колаген или фиброзис.

4. Методът съгласно всяка една от Претенции от 1 до 3, характеризиращ се с това, че ACE инхибиторът е избран от беназеприл, каптоприл, церонаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моксиприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл и периндоприл.

5. Методът съгласно всяка една от Претенции от 1 до 4, характеризиращ се с това, че ANG II антагонистът е избран от сартаните.

6. Метод за лечение на повишено кръвно налягане или конгестивна сърдечна недостатъчност при бозайници, характеризиращ се с това, че включва успоредно прилагане на

ефективно количество от ACE инхибиторът рамиприл, заедно с ефективно количество от ANG II антагонистът телмисартан.

7. Методът съгласно всяка една от Претенции от 1 до 6, характеризиращ се с това, че ACE инхибиторът се прилага като дневна доза от 0.018 mg/kg до 0.571 mg/kg орално или от около 0.286 mg/kg парентерално и че ANG II антагонистът се прилага като дневна доза от 0.143 mg/kg до 7.143 mg/kg орално или от около 0.286 mg/kg парентерално.

8. Методът съгласно всяка една от Претенции от 1 до 3, характеризиращ се с това, че ACE инхибиторът е рамиприл и че ANG II антагонистът е телмисартан.

9. Фармацевтичен състав за лечение на човек или бозайник, различен от човек, за лечение на симптомите споменати в Претенции от 1 до 3, характеризиращ се с това, че включват ANG II антагонист и ACE инхибитор, като комбиниран препарат за едновременно, поотделно или последователно използване при лечение на споменатите симптоми, по избор заедно с един или повече фармацевтично приемливи разредители и/или носители.

10. Фармацевтичният състав съгласно Претенция 9, характеризиращ се с това, че ACE инхибиторът е избран от беназеприл, каптоприл, церонаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моекзиприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл и периндоприл, в количество от 1.25 mg. до 100 mg и че ANG II антагонистът е избран от кандесартан, епросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан и валсартан, олмесартан, тазосартан, в количество от 20 mg до 100 mg в единични дози.

11. Фармацевтичният състав съгласно Претенция 9, характеризиращ се с това, че ACE инхибиторът е рамиприл, в количество от 1.25 mg до 100 mg и че ANG II антагонистът е

избран от кандесартан, епросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан и валсартан, в количество от 20 mg до 100 mg в единични дози.

12. Фармацевтичният състав съгласно Претенция 9, характеризиращ се с това, че ACE инхибиторът е избран от беназеприл, каптоприл, церонаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, мокзиприл, хинаприл, рамиприл, и трандолаприл, в количество от 1.25 mg. до 100 mg и че ANG II антагонистът е телмисартан, в количество от 20 mg до 100 mg в единични дози.

13. Фармацевтичният състав съгласно Претенция 9, характеризиращ се с това, че ACE инхибиторът е избран от еналаприл, лизиноприл и рамиприл, в количество от 1.25 mg до 100 mg и че ANG II антагонистът е избран от лосартан и телмисартан, в количество от 20 mg до 100 mg в единични дози.

14. Фармацевтичният състав съгласно Претенция 9, характеризиращ се с това, че ACE инхибиторът е рамиприл и че ANG II антагонистът е телмисартан.

15. Фармацевтичен състав за лечение на повишено кръвно налягане или конгестивна сърдечна недостатъчност при бозайници, характеризиращ се с това, че включва ефективно количество от ACE инхибиторът рамиприл, заедно с ефективно количество от ANG II антагонистът телмисартан.

16. Използване на ANG II антагонист за производство на фармацевтичен състав, съгласно всяка една от Претенции от 9 до 14, за лечение на човек или на бозайник различен от човек, за лечение на симптоми, споменати в Претенции от 1 до 3, когато се използва в комбинация с ACE инхибитор.

17. Използване на ANG II антагонистът телмисартан за производство на фармацевтичен състав, съгласно Претенция 15, за лечение на човек или на бозайник различен от човек, за лечение на повишено кръвно налягане или на конгестивна сърдечна недостатъчност, когато се използва в комбинация с ACE инхибиторът рамиприл.