

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

292 946

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1991 - 1515

(22) Přihlášeno: 22.05.1991

(40) Zveřejněno: 16.02.1994

(Věstník č. 2/1994)

(47) Uděleno: 12.11.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.01.2004

(Věstník č. 1/2004)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 45/06

A 61 K 31/535

A 61 P 9/00

//(A 61 K 31/535, A 61 K 31:40)

(73) Majitel patentu:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Fossa Anthony Andrea, North Stonington, CT, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr. advokát, Žitná 25, Praha 1, 11504;

(54) Název vynálezu:

Farmaceutický prostředek pro snížení krevního tlaku a léčení městnavého srdečního selhání a použití

(57) Anotace:

Předmětem řešení je farmaceutický prostředek pro snížení krevního tlaku a léčení městnavého srdečního selhání, který obsahuje kombinaci dvou terapeutických činidel vybraných ze skupiny zahrnující: (a) inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I; a (b) antagonist angiotensinu II, přičemž samotná dávka (a) a samotná dávka (b) nejsou dostatečné pro dosažení tohoto terapeutického účinku a kombinovaný účinek dávek těchto terapeutických činidel je větší než je součet terapeutických účinků dosažený pomocí dávek jednotlivých terapeutických činidel, a dále obsahuje farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku. Dále je předmětem řešení kit obsahující první farmaceutický prostředek spolu s druhým farmaceutickým prostředkem, které obsahují výše uvedené látky, pro současnou nebo následnou aplikaci k dosažení synergického terapeutického účinku.

CZ 292946 B6

Farmaceutický prostředek pro snížení krevního tlaku a léčení městnavého srdečního selhání a použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro snížení krevního tlaku a léčení městnavého srdečního selhání obsahujícího dávky přinejmenším dvou terapeutických činidel ze skupiny zahrnující (a) inhibitor reninu, (b) inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I a (c) antagonistu angiotensinu II. V rozsahu vynálezu je rovněž použít farmaceutického prostředku obsahujícího, 10 jednu z uvedených složek v kombinaci s druhým farmaceutickým prostředkem obsahujícím druhou složku.

15 Dosavadní stav techniky

Z dosavadního stavu techniky jsou známy inhibitory reninu, které inhibují angiotensinogenní štěpení enzymu reninu, přičemž tyto látky jsou například uvedeny v patentu Spojených států amerických US 4 814 342 a v patentu Spojených států amerických US 4 895 834, které jsou zde 20 uváděny jako odkazový materiál. Tyto inhibitory reninu jsou, vedle dalších inhibitorů, použitelné pro snižování krevního tlaku u savců a pro léčení městnavého srdečního selhávání, jakož i pro dosahování dalších terapeutických účinků.

Příklady inhibitorů enzymů konvertujících angiotensin I jsou uváděny v patentu Spojených států amerických US 4 046 889 a v patentu Spojených států amerických US 4 374 829, které jsou zde 25 uváděny jako odkazové materiály. Mezi známé inhibitory enzymů konvertujících angiotensin I patří captopril, enalapril, lisinopril a ramipril. Tyto inhibitory enzymů konvertujících angiotensin I (neboli inhibitory ACE) jsou použitelné pro snižování krevního tlaku u savců a pro léčení městnavého srdečního selhávání, jakož i pro další terapeutické účely.

Příklady antagonistů angiotensin II (neboli antagonisty AII) jsou popisovány v patentu Spojených států amerických US 4 355 040, v patentu Spojených států amerických US 4 880 804, v evropském patentu EP 235 310, v evropském patentu 323 841 a v evropském patentu 324 377, které 30 jsou zde uváděny jako odkazové materiály. Mezi známé antagonisty AII patří Dup 753. Tito antagonisté AII jsou kromě jiného použitelní pro snižování krevního tlaku u savců a pro léčení městnavého srdečního selhání.

V publikaci Tree M. a kol., J. Hypertension 7: 351–355 (1989) je uvedeno porovnání účinků inhibitoru reninu, označovaného jako H77, s účinky inhibitoru ACE, captoprilu. Z této publikace 40 mimo jiné rovněž vyplývá, že vzhledem k obdobným dosaženým účinkům působí inhibitor reninu a inhibitor ACE stejným mechanismem při redukování angiotensinu II.

V další publikaci Sweet C.S. a kol., J. Cardiovasc. Pharmacol. 6: 1 067–1 075 (1984), je uvedeno porovnání hemodynamických účinků inhibitoru ACE, MK-422, s inhibitorem reninu. Ze závěru 45 tohoto výzkumu vyplývá, že odezvy obou činidel byly za použitých testovacích podmínek identické.

V publikaci Oldham A.A. a kol., J. Cardiovasc. Pharmacol. 6: 672–677 (1984). Je uvedeno porovnání účinku inhibitoru reninu, H77, a inhibitoru ACE, captoprilu. Ze závěru těchto výzkumů 50 vyplývá, že aplikace captoprilu injekcí během infúze H77 měla malý dodatečný účinek na snížení tlaku.

Podle dosavadního stavu techniky dosud nebylo zaznamenáno použití inhibitoru reninu společně s inhibitorem enzymu konvertujícího angiotensin I (ACE) za účelem dosažení synergického

účinku při snižování krevního tlaku nebo dalších synergických terapeutických účinků, jako je léčení městnavého srdečního selhávání.

Dále je třeba uvést, že podle dosavadního stavu techniky nebylo dosud zaznamenáno použití inhibitoru reninu společně s antagonistou AII (antagonista angiotensinu II), inhibitoru ACE (inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I) společně s antagonistou AII nebo inhibitoru reninu společně s inhibitorem ACE a antagonistou AII k dosažení synergických terapeutických účinků, jako je snižování krevního tlaku nebo léčení městnavého srdečního selhávání.

Podstata vynálezu

Podstatu předmětného vynálezu představuje farmaceutický prostředek pro snížení krevního tlaku a léčení městnavého srdečního selhání, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje kombinaci dvou terapeutických činidel vybraných ze skupiny zahrnující:

(a) inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I; a

(b) antagonist angiotensinu II,

přičemž samotná dávka (a) a samotná dávka (b) nejsou dostatečné pro dosažení tohoto terapeutického účinku a kombinovaný účinek dávek těchto terapeutických činidel je větší než je součet terapeutických účinků dosažených pomocí dávek jednotlivých uvedených terapeutických činidel, a dále farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

Ve výhodném provedení podle vynálezu je uvedeným antagonistem angiotensinu II draselná sůl 2-butyl-4-chlor-1-{4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl]benzyl}-1H-imidazol-5-yl)methanolu (označována zkratkou Dup 753).

Podle dalšího výhodného provedení farmaceutického prostředku podle vynálezu je uvedeným inhibitorem enzymu konvertujícího angiotensin I captopril, enalapril, lisinopril nebo ramipril a antagonistem angiotensinu II je draselná sůl 2-butyl-4-chlor-1-{4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl]benzyl}-1H-imidazol-5-yl)methanolu.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží kit pro snížení krevního tlaku a léčení městnavého srdečního selhání, který obsahuje první farmaceutický prostředek spolu s druhým farmaceutickým prostředkem, kdy uvedený první farmaceutický prostředek obsahuje dávku inhibitoru enzymu konvertujícího angiotensin I a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku a uvedený druhý farmaceutický prostředek obsahuje dávku antagonisty angiotensinu II, přičemž současnou nebo následnou aplikací těchto dvou farmaceutických prostředků, a to v libovolném pořadí, je dosaženo synergického terapeutického účinku, který je větší než je součet terapeutických účinků dosažených při oddělené aplikaci uvedeného prvního a uvedeného druhého farmaceutického prostředku.

Termínem „synergický“, který je použit v popisu tohoto vynálezu, se míní to, že účinek dosažený pomocí prostředku podle vynálezu je větší než součet účinků jednotlivých prostředků, to znamená výše uvedených inhibitorů a antagonistů, v množství použitých v prostředcích podle vynálezu.

Podle jednoho z provedení podle vynálezu je možno dosáhnout synergického terapeutického účinku u savců pomocí kombinace dávky inhibitoru reninu a inhibitoru ACE (inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I), které při samostatné aplikaci v uvedených množstvích nejsou schopny vyvolat uvedený účinek, přičemž jejich kombinovaný účinek je vyšší než je součet účinků dosahovaných při odděleném použití obou uvedených inhibitorů. Ve výhodném provedení jsou těmito terapeutickými účinky snižování krevního tlaku u savců vyžadujících toto léčení a léčení městnavého srdečního selhávání u savců. Aplikace inhibitoru reninu a inhibitoru ACE

může být časově následná nebo je možno je aplikovat současně, přičemž současné podání je výhodné. Při následné aplikaci se může inhibitor reninu podat před nebo po podání inhibitoru ACE, přičemž ve výhodném provedení se inhibitor reninu aplikuje před inhibitorem ACE.

5 Terapeutického účinku u savců je možno rovněž dosáhnout pomocí kombinace dávky inhibitoru reninu a antagonisty AII (antagonista angiotensinu II), které při jednotlivé aplikaci v uvedených množstvích nejsou schopny vyvolat uvedený účinek, přičemž v kombinaci poskytují účinek vyšší než je součet účinků dosahovaných při odděleném použití uvedeného inhibitoru reninu a antagonisty AII. Ve výhodném provedení jsou těmito terapeutickými účinky snižování krevního
10 tlaku u savců potřebujících toto léčení a léčení městnavého srdečního selhání u savců. Aplikace inhibitoru reninu a antagonisty AII může být časově následná nebo je možno je aplikovat současně, přičemž současná aplikace je výhodná. Při postupně prováděné aplikaci se může inhibitor reninu podat před nebo po podání antagonisty AII, přičemž ve výhodném provedení se inhibitor reninu aplikuje před aplikováním antagonisty AII.

15 Synergického terapeutického účinku u savců je možno dosáhnout rovněž pomocí kombinace dávky inhibitoru ACE (inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I) a antagonisty AII (antagonista angiotensinu II), které při jednotlivé aplikaci v uvedených množstvích nejsou schopny vyvolat uvedený účinek, přičemž v kombinaci poskytují účinek vyšší než je součet účinků dosahovaných při odděleném použití uvedeného inhibitoru ACE a antagonisty AII. Ve výhodném provedení jsou těmito terapeutickými účinky snižování krevního tlaku u savců potřebujících toto
20 léčení a léčení městnavého srdečního selhání u savců. Aplikace inhibitoru ACE a antagonisty AII může být časově následná nebo je možno je aplikovat současně, přičemž současná aplikace je výhodná. Při postupně prováděné aplikaci se může inhibitor ACE podat před nebo po podání antagonisty AII, přičemž ve výhodném provedení se inhibitor ACE aplikuje před aplikováním antagonisty AII.

Synergického terapeutického účinku u savců je možno dosáhnout rovněž pomocí kombinace dávky inhibitoru reninu, inhibitoru ACE (inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I) a antagonisty AII (antagonista angiotensinu II), které při samotné aplikaci v uvedených množstvích nejsou schopny vyvolat uvedený účinek, přičemž v kombinaci poskytují účinek vyšší než je součet účinků dosahovaných při odděleném použití uvedeného inhibitoru reninu, inhibitoru ACE a antagonisty AII. Ve výhodném provedení jsou těmito terapeutickými účinky snižování krevního
30 tlaku u savců potřebujících toto léčení a léčení městnavého srdečního selhání u savců. Aplikace inhibitoru reninu, inhibitoru ACE a antagonisty AII může být časově následná nebo je možno je aplikovat současně, přičemž současná aplikace je výhodná. Při postupně prováděné aplikaci mohou být inhibitory reninu, inhibitor ACE a antagonist podány v jakémkoliv pořadí. Při této postupné aplikaci je nicméně výhodné, aby byl inhibitor reninu podán před inhibitorem ACE, který se zase výhodně podává před antagonistou AII.

40 Vzhledem k synergickým terapeutickým účinkům dosahovaným pomocí aplikace inhibitoru reninu a/nebo inhibitoru ACE (inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I) a/nebo antagonisty AII (antagonista angiotensinu II) poskytuje se zde terapeutická metoda pro snižování krevního tlaku nebo léčení městnavého srdečního selhávání s nižšími dávkami než jsou terapeutické
45 hladiny pro inhibitor reninu a/nebo inhibitor ACE a/nebo antagonistu AII. Potenciální vedlejší nežádoucí účinky je tudíž možno minimalizovat, přičemž tyto účinky mohou být spojeny s většími terapeutickými dávkami inhibitoru reninu, inhibitoru ACE a/nebo antagonisty AII, přičemž se i s těmito malými dávkami dosahuje terapeutického snižování krevního tlaku nebo terapeutického účinku pokud se týče městnavého srdečního selhávání.

50 Prostředky podle uvedeného vynálezu mohou obsahovat dávku přinejmenším dvou terapeutických činidel vybraných ze skupiny zahrnující inhibitor reninu, inhibitor ACE a antagonistu AII, to znamená dávku inhibitoru reninu a dávku antagonisty AII, nebo dávku inhibitoru reninu a inhibitoru ACE, nebo dávku inhibitoru ACE a dávku antagonisty AII, nebo dávku inhibitoru
55 reninu, inhibitoru AII a inhibitoru ACE, přičemž dále tyto farmaceutické prostředky obsahují

farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo nosičovou látku. Dávky inhibitoru reninu, inhibitoru ACE a antagonisty AII jsou v těchto farmaceutických prostředcích takové, že žádná z jednotlivě aplikovaných uvedených látek není přítomna v takovém množství, při kterém se dosáhne terapeutického účinku dosahujícího účinku jako při aplikaci kombinace dvou nebo více těchto látek savcům.

Prostředky obsahující dávku inhibitoru reninu je možno použít pro aplikaci u savců v kombinaci s aplikací prostředku podle vynálezu obsahujícího inhibitor ACE nebo antagonistu AII nebo inhibitor ACE a antagonistu AII.

Prostředky obsahující dávku inhibitoru ACE je možno použít pro aplikaci u savců v kombinaci s aplikací prostředku obsahujícího inhibitor reninu nebo antagonistu AII nebo inhibitor reninu a antagonistu AII.

Prostředky obsahující dávku antagonisty AII je možno použít pro aplikaci u savců v kombinaci s aplikací prostředku obsahujícího inhibitor reninu nebo antagonistu ACE nebo inhibitor reninu a antagonistu ACE.

Obzvláštní výhodou je to, že prostředky podle vynálezu mohou obsahovat dávky inhibitoru reninu a/nebo inhibitoru ACE a/nebo antagonisty AII, které jsou menší než jsou dávky potřebné v prostředcích obsahujících pouze inhibitor reninu nebo inhibitor ACE nebo antagonistu AII. Prostředky obsahující snížená množství inhibitoru reninu a/nebo inhibitoru ACE a/nebo antagonisty AII tudíž představují prostředky se sníženými vedlejšími účinky, které mohou být případně spojeny s jednotlivými většími dávkami inhibitoru reninu nebo inhibitoru ACE nebo antagonisty AII potřebnými pro dosažení stejných terapeutických účinků jako mají prostředky podle vynálezu.

Rozsah uvedeného vynálezu není nijak omezován specifickými inhibitory reninu a/nebo inhibitory ACE a/nebo antagonisty AII, ale je použitelný pro všechny inhibitory reninu, inhibitory ACE a antagonisty AII známé z dosavadního stavu techniky, nebo pro ty, které jsou dosud neznámé a budou teprve objeveny. Podstatou vynálezu je kombinovaná aplikace inhibitoru reninu a inhibitoru ACE, nebo inhibitoru reninu a antagonisty AII, nebo inhibitoru ACE a antagonisty AII nebo inhibitoru reninu, inhibitoru ACE a antagonisty AII, a nikoliv konkrétní inhibitor reninu nebo inhibitor ACE nebo antagonisty AII, které způsobují synergické účinky podle vynálezu. Nicméně je možno uvést, že podle uvedeného vynálezu je pro tyto farmaceutické prostředky výhodné použití isopropylesteru kyseliny $[\alpha\text{-R}[\alpha\text{-R}^*, \beta\text{-S}^*(\text{S}^*, \text{S}^*)]\text{-}\alpha\text{-hydroxy-}\beta\text{-I}[[2\text{-}[[2\text{-(4-morfolin-1-karboxamido)-1-oxo-3-fenylpropyl]-amino]-3-methylthio-1-oxopropyl]amino]cyclohexanbutanové}$ jako inhibitoru reninu, přičemž výhodnými inhibitory ACE (tzn. inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin I) jsou captopril, enalapril, lisinopril, nebo ramipril a výhodným antagonistou AII je Dup 753. Zejména výhodnými inhibitory ACE pro použití ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu jsou captopril a enalapril.

Jak již bylo shora uvedeno je možno podle uvedeného vynálezu dosáhnout určitých vhodných terapeutických účinků za použití menšího množství inhibitoru reninu a/nebo inhibitoru ACE a/nebo antagonisty AII než podle dosavadního stavu techniky. Mezi vhodné terapeutické účinky dosažitelné při aplikaci farmaceutických prostředků podle vynálezu patří snižování krevního tlaku a/nebo léčení městnavého srdečního selhávání u savců, přičemž ovšem rozsah vynálezu není na tyto aplikace nijak omezen.

Podle dosavadního stavu techniky je známo, že pro dosažení určitých žádoucích terapeutických účinků je nutno použít určitých množství inhibitoru ACE nebo určitých množství antagonisty AII nebo určitých množství inhibitoru reninu. Podle uvedeného vynálezu je nyní možno aplikovat množství inhibitoru reninu, které je menší než bylo až doposud nutné pro dosažení uvedených terapeutických účinků, společně s množstvím inhibitoru ACE a/nebo množství antagonisty AII, které jsou rovněž nižší než je nutné pro dosažení uvedených terapeutických účinků, přičemž

synergické terapeutické účinky jsou stejné nebo větší než jsou uváděné terapeutické účinky podle dosavadního stavu techniky.

5 Dalším a významným znakem uvedeného vynálezu je to, že synergické terapeutické účinky dosahované použitím prostředků podle vynálezu jsou vyšší než je součet účinků dosahovaných za pomoci prostředků, ve kterých je obsažen buď samotný inhibitor reninu, nebo inhibitor ACE nebo antagonist AII v množstvích odpovídajících množstvím použitým v prostředcích podle vynálezu.

10 Použití prostředků podle vynálezu spočívá v aplikaci dvou nebo více složek ze skupiny zahrnující inhibitor reninu a/nebo inhibitor ACE (inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I) a/nebo antagonistu AII (antagonista angiotensinu II) savcům, přičemž tato aplikace může být současná nebo postupná v jakémkoliv pořadí uvedených dvou nebo více složek, a dále tato aplikace může být perorální, bukalní, parenterální, pomocí inhalačních sprejů, rektální nebo zevní. Ve výhodném provedení se tyto prostředky aplikují perorálně. Podle ještě výhodnějšího provedení se tato
15 aplikace provede perorálně za současného podání jednotlivých složek.

Termín „parenterální“ použitý v tomto popisu zahrnuje subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intrasternální injekce a infuze, přičemž ovšem není vynález na tyto aplikace nijak omezen.

20 Farmaceutické prostředky podle vynálezu zahrnují prostředky, které obsahují buďto inhibitor reninu, nebo inhibitor ACE nebo antagonistu AII v množství menším, než je množství potřebné pro dosažení žádaných terapeutických účinků společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičovou látkou a prostředky, které obsahují dvě nebo více složek ze skupiny zahrnující
25 inhibitor reninu, inhibitor ACE a antagonistu AII, přičemž každá ze složek je přítomna v množství menším, než je množství potřebné pro dosažení požadovaných terapeutických účinků pro jednotlivou složku, společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičovou látkou.

30 Prostředky podle vynálezu je možno aplikovat perorálně v široké škále různých forem, to znamená, že mohou být pomocí různých farmaceutických inertních nosičových látek formulovány do podoby tablet, kapslí, pastilek, pilulek, tvrdých bonbónů, prášků, sprejů, vodných suspenzí, nápojů, sirupů a podobně. Mezi nosičové látky patří pevné balastní látky nebo plniva, sterilní vodná média a různá netoxická organická rozpouštědla a podobně. Tyto orální farmaceutické prostředky mohou být navíc oslazeny a/nebo ochuceny pomocí různých činidel, které jsou běžně používány
35 pro tyto účely.

Obvykle jsou jednotlivé složky obsaženy v těchto prostředcích podle vynálezu v případě perorální aplikace v koncentracích od přibližně 0,5 % do přibližně 90 % hmotnosti konečného prostředku, přičemž toto množství je dostatečné k přípravě požadované jednotkové dávky.

40 Mezi další vhodné dávkovací formy pro prostředky podle vynálezu patří formy směsí a prostředků pro řízené uvolňování účinné složky, které jsou z dosavadního stavu techniky běžně známy a vynález není na tyto formy nijak omezován.

45 Při perorální aplikaci je možno použít tablet obsahujících různé pomocné látky, jako je například citronan sodný, uhličitán vápenatý a fosforečnan vápenatý, společně s různými dezintegračními látkami, jako je například škrob, přičemž ve výhodném provedení podle vynálezu se používá bramborový škrob nebo tapiokový škrob, kyselina alginová a určité komplexní křemičitany, společně s pojivovými látkami, jako je polyvinylpyrrolidon, sacharóza, želatina a klovatina.
50 V měkkých nebo tvrdých želatinových kapslích mohou být použita různá maziva, jako je stearan hořečnatý, laurylsíran sodný a mastek nebo směsi podobného typu a dále laktóza, mléčný cukr nebo vysokomolekulární polyethylenglykoly. Jestliže se pro orální aplikaci používají vodné suspenze a/nebo nápoje může být aktivní složka kombinována s různými sladidly nebo ochucovacími prostředky, barvivy a v případě potřeby emulgačními činidly a/nebo vodou, ethanolem, propylenglykolem, glycerinem a jejich různými kombinacemi.
55

Podle uvedeného vynálezu je výhodnou aplikační metodou perorální podávání, přičemž ovšem je možno tyto farmaceutické prostředky podle vynálezu aplikovat i parenterálně. Pro účely parenterální aplikace mohou být použity roztoky prostředků podle vynálezu v sezamovém nebo podzemnicovém oleji nebo ve vodném roztoku propylenglykolu, jakož i sterilní vodné roztoky odpovídajících farmaceuticky přijatelných solí. Tyto vodné roztoky by měly být v případě potřeby upraveny vhodným způsobem pufrům a kapalně ředidlo by mělo být izotonizováno solankou nebo glukózou. Tyto vodné roztoky jsou obzvláště vhodné pro intravenózní, intramuskulární a subkutánní injekce. Sterilní vodná média se snadno získají pomocí standardních metod známých z dosavadního stavu techniky. Jako kapalně ředidlo se například běžně používá destilovaná voda, která se nechá projít přes vhodný bakteriální filtr, jako je například filtr ze sintrovaného skla nebo křemelinový nebo neglazurovaný porcelánový filtr. Mezi výhodné typy filtrů patří filtr Berkefeld, filtr Chamberland a filtr Asbestos Disk-Metal Seitz, ve kterých se kapalina nasává do sterilní nádoby pomocí sacího čerpadla. Během přípravy těchto roztoků určených pro injekční aplikaci je třeba zajistit sterilitu výsledného produktu.

Pro účely transdermální aplikace mohou mít prostředky nebo prostředek podle vynálezu formu například roztoků, emulzí, mastí, krémů, gelů, čípků, přípravků s řízeným uvolňováním aktivní složky a podobně. Tyto formy prostředků obsahujících danou sloučeninu nebo sloučeniny mohou dále obsahovat ethanol, vodu, látky zvyšující penetraci a inertní nosičové látky, jako jsou gelotvorné látky, minerální olej, emulgační činidla, benzylalkohol a podobně. Konkrétní prostředky zvyšující transdermální přenos jsou uvedeny v evropském patentu 271 983 a v evropském patentu 331 382, které jsou zde uváděny jako odkazový materiál.

Dávkování inhibitoru reninu a/nebo inhibitoru ACE a/nebo antagonisty II potřebné pro dosažení žádaných terapeutických účinků je závislé na konkrétních podmínkách s přihlédnutím k výhodným formám prostředků podle vynálezu.

V případě určitých inhibitorů reninu se obvykle používají dávky v rozmezí od 0,250 mg/kg do 1,4 mg/kg (intravenózní dávky) a od 40 mg/den do 1200/den (perorální dávkování).

U určitých inhibitorů ACE se obvykle používají dávky od 40 mg/den do 450 mg/den při perorální aplikaci a asi 20 mg/den při parenterální aplikaci.

V případě určitých antagonistů AII se obvykle používají dávky přibližně od 0,5 do 500 mg/kg (perorálně), ve výhodném provedení v rozmezí od 2 do 80 mg/kg (perorálně), a asi 3 mg/kg (intravenózně). Aplikované dávky prostředků podle vynálezu mohou být velice různé, což závisí na stavu pacienta, na intenzitě onemocnění a na konkrétních sloučeninách, které se aplikují. Denní dávky mohou být navíc rozděleny a aplikovány během dne po částech. Dávkování, které vede k optimálním synergickým účinkům, se určí na základě farmakokinetických vlastností terapeutického činidla podle vynálezu, jako je podávaný objem a T_{max} , tak, aby se terapeutické spektrum všech činidel co možná nejvíce překrývalo. Způsob stanovení optimálního dávkování je podle dosavadního stavu techniky běžně známý.

Příklady provedení vynálezu

Synergický účinek prostředku podle vynálezu při snižování krevního tlaku dosažený při aplikaci inhibitoru reninu v kombinaci s inhibitorem ACE bude demonstrován na základě následujícího testu.

Při provádění tohoto testu byl použitým inhibitorem reninu isopropylester kyseliny $[\alpha-R[\alpha-R^*, \beta-S^*(S^*, S^*)]-\alpha\text{-hydroxy-}\beta-[[2-[[2-(4\text{-morfolin-1-karboxamido})-1\text{-oxo-3-fenylpropyl]amino]-3-methylthio-1-oxopropyl]amino]cyclohexanbutanové}$, který je uveden v patentu

Spojených států amerických US 4 814 342. Použitým inhibitorem ACE (inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I) byl captopril.

Při provádění tohoto testu byli použiti samečkové morčata Hartley o hmotnosti v rozmezí od 250 do 300 gramů, kteří byli získáni od Charles River Laboratories, Lakewiew, New Jersey. Morčata byla ponechána aklimatizovat v daném prostředí po dobu nejméně dvou týdnů. Potom byla dána na nízkosodíkovou dietu (Purina Mo Guinea Pig Chow, žádný přírůstek sodíku), což trvalo 14 dní, a dále jim byly aplikovány injekce furosemidu (Lasix, 2 mg/kg, i.m.) ve třech po sobě následujících dnech. Nejméně 24 hodin před zahájením pokusů byla zvířata anestetizována pomocí xylazinu (Rompun, 10 mg/kg, s.c.) a ketaminu (Vetalar, 80 mg/kg, i.m.) a za použití aseptického postupu jim byly do aorty přes pravou arterii karotis implantovány kanyly (PE-50) pro přímé měření středního arteriálního tlaku (MAP). Kanyly (PE-50) byly též umístěny do levé krční žíly pro intravenózní aplikaci sloučeniny. Oba katetry byly vyvedeny v intraskapulární krajině zad zvířete a byly opláchnuty heparinizovaným roztokem dextrózy. Aby se zabránilo vzniku sraženin, byly všechny kanyly naplněny heparinem s koncentrací 1000 jednotek/ml. Po zákroku byl zvířatům podán antibakteriální prostředek, trimethoprim/sulfamethoxazol (Di-Trim, 30 mg/kg, s.c.). Zvířata se nechala zotavit pomocí vody a bezsodné potravy podávané ad libitum.

V den pokusu dostalo každé morče další injekci furosemidu (6 mg/kg, i.m.), aby se urychlila ztráta sodíku a všechna zvířata byla umístěna do zvukotěsných, ventilovaných komor s jednostranně průhledným sklem pro pozorování. Střední arteriální tlak byl monitorován pomocí tenzometrického snímače tlaku, který byl předtím zkalibrován za použití rtuťového manometru. Tvar vlny arteriálního tlaku a odvozená srdeční frekvence byly kontinuálně zaznamenávány ascilografem Grass Model 7D. Vzorky tvaru vlny arteriálního tlaku byly získány přibližně každých 20 sekund za použití počítače IMB PS/2 model 30, vybaveného algoritmem pro výpočet středního arteriálního tlaku z integrovaného tvaru vlny. Hodnoty byly snímány po dobu nejméně jedné hodiny a 2 hodin (obvykle 4 hodin) po aplikaci. Zkušební sloučeniny byly aplikovány intravenózní infúzí následovanou opláchnutím 250 ml heparinizovaného roztoku dextrózy.

Křivky odezvy na inhibitor reninu (RI) (0,3 až 3,0 mg/kg, i.v.) a captopril (0,03 až 1,0 mg/kg, i.v.) byly vytvořeny (n = 4 až 8) za účelem kvantifikace odezev základní linie na každou z látek. V pokusech, kdy byly inhibitor reninu a captopril podávány společně, byl inhibitor reninu aplikován jako první a byl bezprostředně následován aplikací captoprilu.

Pokud byly inhibitor reninu a inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin podávány společně, byly jejich dávky voleny tak, aby nevyvolávaly maximální účinek na snižování tlaku. Tím bylo možno integračně kvantifikovat příspěvek každé z látek a provést srovnání s očekávaným účinkem, aby se zjistilo, zda došlo k aditivní nebo synergické odezvě.

Za použití shora popsaného postupu byly získány změny ve středním arteriálním tlaku (Δ MAP) pro inhibitor reninu (RI), inhibitor ACE (captopril) a inhibitor reninu (RI) plus inhibitor ACE (captopril) pro různé dávky; výsledky jsou shrnuty v tabulce I níže. AOC-MAP představuje plochu nad křivkou odezvy dávky pro každou dávku, vypočtenou za použití lichoběžníkové metody.

45

Tabulka I

Inhibitor	Dávka (mg/kg)	AOC-MAP
RI	0,3	- 256
	1,0	- 496
	3,0	-1829
captopril	0,03	- 99
	0,10	- 289
	0,30	-1263
	1,0	-3272
RI +	0,5 +	- 973
captopril	0,05	
RI +	1,5 +	-4238
captopril	0,15	

5 Jak vyplývá se shora uvedené tabulky I, má společná aplikace inhibitoru reninu a inhibitoru ACE za následek synergický účinek, který je mnohem větší než je součet účinků dosahovaný pro každý z inhibitorů zvlášť.

10 Údaje v tabulce I byly získány zprůměrováním Δ MAP všech zvířat pro každou dávku před výpočtem AOC-MAP. Když bylo s údaji obsaženými v tabulce I opět pracováno za účelem výpočtu AOC-MAP průměrováním plochy nad křivkou odezvy pro každé zvíře na dávku, bylo zjištěno, že hodnota AOC-MAP pro 0,5 mg/kg RI plus 0,05 mg/kg captoprilu nedopatřením odrážela údaje vztažené pouze na tři ze šesti zkušebních zvířat.

15 V tabulce II jsou nyní uvedeny hodnoty AOC-MAP pro pokusy zaznamenané v tabulce I, přičemž údaje v této tabulce jsou výsledkem stanovení plochy nad křivkou odezvy pro každé zvíře na dávku a zprůměrování AOC-MAP, včetně směrodatné odchylky. Údaje pro 0,5 mg/kg RI plus 0,05 mg/kg captoprilu navíc nyní odrážejí výsledky dosažené u všech šesti zvířat, které obdržely takovou dávku. Plochy nad křivkou odezvy byly vypočteny za použití lichoběžníkové metody.

20

Tabulka II

Inhibitor	Dávka (mg/kg)	AOC-MAP
RI	0,3	-310 ($\pm$ 47)
	1,0	- 568 ($\pm$ 158)
	3,0	-1990 ($\pm$ 408)
captopril	0,03	- 96 ($\pm$ 16)
	0,10	-283 ($\pm$ 24)
	0,30	-1036 ($\pm$ 145)
	1,0	-3272 ($\pm$ 350)
RI +	0,5 +	-1629 ($\pm$ 259)
captopril	0,05	
RI +	1,5 +	-3877 ($\pm$ 426)
captopril	0,15	

Shora uvedená tabulka II též ukazuje, že při společné aplikaci inhibitoru reninu a inhibitoru ACE se vytváří synergický účinek, který je mnohem větší než je součet účinků dosahovaných pro každý inhibitor zvlášť.

- 5 Za použití shora popsaného obecného postupu byly též stanoveny změny ve středním arteriálním tlaku, vyjádřené jako AOC-MAP pro různé dávky inhibitoru ACE captoprilu, antagonisty AII Dup 753 a inhibitoru ACE captoprilu plus antagonisty AII Dup 753. Výsledky jsou shrnuty v níže uvedené tabulce III.
- 10 V pokusech, ve kterých byly společně podávány captopril a Dup 753 byl nejprve aplikován captopril bezprostředně následovaný aplikací Dup 753. Při společném podávání captoprilu a Dup 753 byly dávky obou látek voleny tak, aby nevyvolávaly separátně maximální hypotenzivní účinek. Hodnoty AOC-MAP, stejně jako v tabulce II výše, znamenají průměry ploch nad křivkou odezvy pro každé zvíře na dávku. Plochy nad křivkami odezvy byly vypočteny za použití
- 15 lichoběžníkové metody.

Tabulka III

Inhibitor / antagonist	Dávka (mg/kg)	AOC-MAP
captopril	0,03	- 96 ($\pm$ 16)
	0,10	-269 ($\pm$ 18)
	0,30	- 826 ($\pm$ 128)
	1,0	-3272 ($\pm$ 350)
Dup 753	0,3	-125 ($\pm$ 31)
	1,0	-549 ($\pm$ 96)
	3,0	-1575 ($\pm$ 281)
captopril + Dup 753	0,05 + 0,5	-685 ($\pm$ 79)

20 Shora uvedená tabulka III ukazuje, že při společné aplikaci inhibitoru ACE a antagonisty AII se dosahuje synergický účinek, který je větší, než je součet účinků dosahovaných při separátní aplikaci inhibitoru ACE a antagonisty AII.

PATENTOVÉ NÁROKY

30 1. Farmaceutický prostředek pro snížení krevního tlaku a léčení městnavého srdečního selhání, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje kombinaci dvou terapeutických činidel vybraných ze skupiny zahrnující:

(a) inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin I; a

35 (b) antagonist angiotensinu II,

přičemž samotná dávka (a) a samotná dávka (b) nejsou dostatečné pro dosažení tohoto terapeutického účinku a kombinovaný účinek dávek těchto terapeutických činidel je větší než je součet terapeutických účinků dosažených pomocí dávek jednotlivých terapeutických činidel, a dále farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že antagonistem angiotensinu II je draselná sůl 2-butyl-4-chlor-1-{4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl]benzyl}-1H-imidazol-5-yl)methanolu.
- 5 3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že inhibítozem enzymu konvertujícího angiotensin I je captopril, enalapril, lisinopril nebo ramipril a antagonistem angiotensinu II je draselná sůl 2-butyl-4-chlor-1-{4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-fenyl]benzyl}-1H-imidazol-5-yl)methanolu.
- 10 4. Kit pro snížení krevního tlaku a léčení městnavého srdečního selhání, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje první farmaceutický prostředek spolu s druhým farmaceutickým prostředkem, kdy první farmaceutický prostředek obsahuje dávku inhibítozem enzymu konvertujícího angiotensin I a farmaceuticky přijatelné ředidlo nebo farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku a druhý farmaceutický prostředek obsahuje dávku antagonisty angiotensinu II, přičemž současnou
- 15 nebo následnou aplikací těchto dvou farmaceutických prostředků, a to v libovolném pořadí, je dosaženo synergického terapeutického účinku, který je větší než je součet terapeutických účinků dosažených při oddělené aplikaci prvního a druhého farmaceutického prostředku.

20

Konec dokumentu
