



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 103 06 179 A1 2004.08.26

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 103 06 179.7

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: A61K 31/519

(22) Anmeldetag: 13.02.2003

A61K 31/60, A61P 9/00

(43) Offenlegungstag: 26.08.2004

(71) Anmelder:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,  
55218 Ingelheim, DE

(72) Erfinder:

Gilbert, James C., Bethlehem, Conn., US; Hilbrich,  
Lutz, 65189 Wiesbaden, DE; Riedel, Axel, 88437  
Maselheim, DE; Humphreys, David Michael,  
Camberley, La., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verwendung von Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure und einem Angiotensin II-Antagonisten zur Schlaganfall-Prophylaxe**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Schlaganfall-Prophylaxe oder zur Verringerung des Schlaganfallrisikos bei einem einschlägig gefährdeten Patienten, insbesondere bei einem Patienten mit dem Risiko eines Schlaganfalls oder eines sekundären Schlaganfalls, wobei man Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASA) und einem Angiotensin II-Antagonisten verwendet. Ferner betrifft die Erfindung entsprechende pharmazeutische Zusammensetzungen und die Verwendung von Dipyridamol zur Herstellung einer entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Kombination von Dipyridamol, Acetylsalicylsäure und einem Angiotensin II-Antagonisten enthält.

**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verhinderung von Schlaganfällen oder zur Verringerung des Schlaganfallrisikos bei einem einschlägig gefährdeten Patienten, insbesondere bei einem Patienten, bei dem die Gefahr eines Schlaganfalls oder eines sekundären Schlaganfalls besteht, unter Verwendung von Dipyridamol in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASA) und einem Angiotensin II-Antagonisten, sowie eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Kombination aus Dipyridamol, Acetylsalicylsäure und einem Angiotensin II-Antagonisten umfasst, und die Verwendung von Dipyridamol zur Herstellung einer entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Kombination aus Dipyridamol, Acetylsalicylsäure und einem Angiotensin II-Antagonisten umfasst.

**Hintergrund der Erfindung**

[0002] Dipyridamol {2,6-Bis-(diethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido[5,4-d]-pyrimidin}, eng damit verwandte substituierte Pyrimido-pyrimidine und deren Herstellung werden beispielsweise im US-Patent 3 031 450 beschrieben. In den frühen 1960-er Jahren wurde Dipyridamol als koronarer Vaso dilatator eingeführt. Von dieser Verbindung ist bekannt, dass sie hemmend auf die Blutplättchen-Aggregation wirkt, was auf die Hemmung der Aufnahme von Adenosin zurückzuführen ist. Im Anschluss daran wurde in einer Studie über den arteriellen Gehirn kreislauf in einem Kaninchenmodell gezeigt, dass Dipyridamol die Thrombenbildung verringert. Diese Untersuchungen führten zur Verwendung dieser Verbindung als antithrombotisches Mittel. Es wurde rasch zum therapeutischen Mittel der Wahl beispielsweise bei der Schlaganfall-Prophylaxe, bei der Gewährleistung der Durchgängigkeit von koronaren Bypässen und beim Ersatz von Herzklappen sowie für eine vorbereitende Behandlung bei einer koronaren Angioplastik.

[0003] Ferner zeigte die European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2; J. Neurol. Sci., Bd. 143 (1996), S. 1–13; Neurology, Bd. 51 (1998), S. 17–19), dass die Behandlung mit Dipyridamol allein in bezug auf eine Verringerung des Schlaganfallrisikos ebenso wirksam war wie niedrigdosiertes Aspirin, während eine Kombinationstherapie mit Dipyridamol und Aspirin mehr als doppelt so wirksam war wie Aspirin allein.

[0004] Dipyridamol scheint eine Thrombosehemmung durch mehrere Mechanismen zu erzielen. Frühe Untersuchungen zeigten, dass es die Aufnahme von Adenosin hemmt, von dem festgestellt wurde, dass es eine endogene Verbindung mit starker antithrombotischer Wirkung ist. Von Dipyridamol wurde ebenfalls gezeigt, dass es cyclo-AMP-Phosphodies-

terase hemmt und dadurch eine Vermehrung von intrazellulärem c-AMP bewirkt.

[0005] Dipyridamol weist ferner antioxidierende Eigenschaften auf (Free Radic. Biol. Med., Bd. 18 (1995), S. 239–247), was zu seiner antithrombotischen Wirkung beitragen kann. Bei Oxidation werden Lipoproteine mit geringer Dichte durch den Abfangrezeptor an Makrophagen erkannt, was als notwendige Stufe bei der Entwicklung von Atherosklerose gilt (Ann. Rev. Med., Bd. 43 (1992), S. 219–225).

[0006] Es wurde festgestellt, dass bei experimenteller Leberfibrose die Hemmung der Bildung von freien Radikalen durch Dipyridamol eine Hemmung der Fibrinogenese bewirkt (Hepatology, Bd. 24 (1996), S. 855–864) und bei Versuchstieren mit Aminonucleosid-Nephropathie die Bildung von Sauerstoffradikalen sowie Proteinurie unterdrückt (Eur. J. Clin. Invest., Bd. 28 (1998), S. 877–883; Renal Physiol., Bd. 7 (1984), S. 218–226). Eine Hemmung der Lipidperoxidation wurde auch in humanem, nicht-neoplastischem Lungengewebe beobachtet (Gen. Pharmacol., Bd. 27 (1996), S. 855–859).

**Zusammenfassende Darstellung der Erfindung**

[0007] Es wurde nunmehr überraschenderweise festgestellt, dass Dipyridamol bei Verabreichung in Kombination mit Acetylsalicylsäure und einem Angiotensin II-Antagonisten eine prophylaktische Wirkung gegen Schlaganfall zeigt, die herkömmlichen Arzneimitteln oder Behandlungen, beispielsweise einer Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel zusammen mit Acetylsalicylsäure, insbesondere bei Patienten mit dem Risiko eines Schlaganfalls oder eines sekundären Schlaganfalls überlegen ist.

[0008] ASA hemmt eine Aggregation durch direkte Einflüsse auf die Blutplättchen, nämlich durch irreversible Acetylierung von Blutplättchen-Cyclooxygenase, wodurch die Bildung von Thromboxan, das stark thrombotisch wirkt, gehemmt wird. In hohen Dosen geht Aspirin jedoch in Endothelzellen über (N. Engl. J. Med., Bd. 311 (1984), S. 1206–1211), wo es die Bildung von Prostacyclin, einem starken natürlichen Inhibitor der Blutplättchenaggregation und einem Nebenprodukt der "Arachidon-Kaskade", unterbricht (N. Engl. J. Med., Bd. 300 (1979), S. 1142–1147).

[0009] Diese Beobachtungen führten zu dem Konzept einer niedrigdosierten Antibleutplättchen-Therapie mit ASA, um eine maximale Hemmung von Thromboxan zu erzielen und dabei den Verlust an Prostacyclin auf ein Minimum zu beschränken (Lancet, Bd. 1 (1981), S. 969–971). Beim erfindungsgemäßen prophylaktischen Verfahren wird eine Kombination von niedrigdosierter ASA mit Dipyridamol und einem Angiotensin II-Antagonisten bevorzugt.

[0010] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Schlaganfall-Prophylaxe oder zur Verringerung des Risikos eines Schlaganfalls oder sekundären Schlaganfalls bei einem einschlägigen Patienten, insbesondere bei einem Pati-

enten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko, z. B. bei hypertonischen Patienten oder Patienten, die an zerebrovaskulären Störungen leiden, bereitgestellt, wobei das Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die Dipyridamol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Kombination mit ASA und einem Angiotensin II-Antagonisten enthält, umfasst. Das Hauptrisiko eines zweiten Schlaganfalls besteht in einem früheren Schlaganfall aufgrund von degenerativen Vorgängen in der Wand von Blutgefäßen, die das Hirn versorgen. Patienten mit einem hohen Risiko eines zweiten Schlaganfalls mit allen seinen Konsequenzen sind für eine prophylaktische Behandlung aufgeschlossen. Die vaskuläre Pathobiologie eines ischämischen Schlaganfalls beruht auf zahlreichen Faktoren, wobei abgesehen von der Blutplättchenhemmung antithrombotische Mechanismen in der zerebrovaskulären Mikroumgebung eine starke Modifikationswirkung auf die Krankheit ausüben und ein Mittel zur Verringerung des ischämischen Schlaganfalls darstellen.

[0011] Gemäß einem zweiten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die Dipyridamol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salze davon in Kombination mit ASA und einem Angiotensin II-Antagonisten enthält, und für die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Verabreichung geeignet ist.

[0012] Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Dipyridamol oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon in Kombination mit ASA und einem Angiotensin II-Antagonisten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe von Schlaganfall oder zur Verringerung des Risikos eines Schlaganfalls oder eines sekundären Schlaganfalls bei einem entsprechend gefährdeten Patienten.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0013] Die Erfindung bietet einen neuen und verbesserten Weg zur Schlaganfall-Prophylaxe oder zur Verringerung des Risikos eines Schlaganfalls oder eines sekundären Schlaganfalls bei einem einschlägig gefährdeten Patienten, insbesondere bei einem Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko, wobei dieser Weg die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die als Wirkstoffe Dipyridamol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Kombination mit ASA und einem Angiotensin II-Antagonisten enthält, umfasst.

[0014] Im erfindungsgemäßen Verfahren können beliebige, marktübliche Dipyridamol-Zubereitungen zur oralen Verabreichung mit verzögerter oder sofortiger Wirkstoffabgabe oder zur parenteralen Verabreichung verwendet werden, wobei die Zubereitungen mit verzögerter Wirkstoffabgabe bevorzugt werden, z. B. das unter der Warenbezeichnung Persantin® erhältliche Produkt, oder die unter den Warenbezeichnungen Asasantin® oder Aggrenox® erhältlichen Kombinationspräparate mit ASA. Geeignete Dipyridamol-Zubereitungen mit verzögerter Wirkstoffabgabe sind in EP-A-0032562 beschrieben. Zubereitungen mit sofortiger Wirkung sind in EP-A-0068191 beschrieben. Kombinationspräparate von ASA mit Dipyridamol sind in EP-A-0257344 beschrieben. Auf die vorgenannten Druckschriften wird ausdrücklich verwiesen. Beliebige Angiotensin II-Antagonisten, die aus dem Stand der Technik bekannt sind, können im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden, z. B. die Sartan-Produkte, wie Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan (Handelsbezeichnung Micardis®), Valsartan, Olmesartan oder Tasosartan, wobei beispielsweise die in der Roten Liste® 2002, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Deutschland, oder die im Physician's Desk Reference beschriebenen Dosierungen herangezogen werden.

[0015] Beim erfindungsgemäßen prophylaktischen Verfahren kann ein Dipyridamol-Plasmaspiegel von etwa 0,2 bis 5 µmol/l, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 2 µmol/l oder insbesondere von etwa 0,8 bis 1,5 µmol/l aufrechterhalten werden. Dipyridamol kann oral in einer täglichen Dosis von 50 bis 750 mg, vorzugsweise von 100 bis 500 mg und insbesondere von 200 bis 450 mg, z. B. zweimal täglich 200 mg, verabreicht werden.

[0016] ASA, die dritte Komponente des Dreifachpräparats, kann oral in einer täglichen Dosis von 10 bis 200 mg, vorzugsweise von 25 bis 100 mg und insbesondere von 30 bis 75 mg, beispielsweise zweimal täglich 25 mg, verabreicht werden.

[0017] Als dritte Komponente wird der Angiotensin II-Antagonist Telmisartan bevorzugt. Diese Komponente kann oral in einer täglichen Dosis von 10 bis 80 mg und vorzugsweise von 20 bis 50 mg, beispielsweise einmal täglich 20 bis 40 mg, verabreicht werden.

[0018] Ein spezielles erfindungsgemäßes Verfahren umfasst die Kombination einer oralen Verabreichung von zweimal täglich 200 mg Dipyridamol, einer oralen Verabreichung von zweimal täglich 25 mg ASA und einer oralen Verabreichung von einmal täglich 20 oder 40 mg Telmisartan.

[0019] Bei sämtlichen Aspekten der Erfindung wird die Kombination von Dipyridamol, ASA und Telmisartan bevorzugt, wobei insbesondere die vorstehenden oralen Dosierungen bevorzugt werden.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Schlaganfall-Prophylaxe oder zur Verringerung des Risikos eines Schlaganfalls oder sekundären Schlaganfalls bei einem einschlägig gefährdeten Patienten, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die Dipyridamol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Kombination mit Acetylsalicylsäure und einem Angiotensin II-Antagonisten enthält, an den Patienten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei es sich beim Angiotensin II-Antagonisten um Telmisartan handelt.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Dipyridamol oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Kombination mit Acetylsalicylsäure und einem Angiotensin II-Antagonisten.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei es sich beim Angiotensin II-Antagonisten um Telmisartan handelt.

5. Verwendung von Dipyridamol oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon in Kombination mit Acetylsalicylsäure und einem Angiotensin II-Antagonisten zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Schlaganfall-Prophylaxe oder zur Verringerung des Risikos eines Schlaganfalls oder eines sekundären Schlaganfalls bei einem Patienten.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei es sich beim Angiotensin II-Antagonisten um Telmisartan handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen