

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

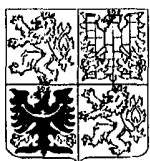
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3138-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02. 04. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.04.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/1012**

(33) Země priority: **CH**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 01. 98**
(Věstník č. 1/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/01440**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/31234**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 38/55
A 61 K 31/41

(71) Přihlášovatel:

NOVARTIS AG, Basle, CH;

(72) Původce:

De Gasparo Marc, Rossemaison, CH;

Webb Randy Lee, Flemington, NJ, US;

Cohen David Saul, New Providence, NJ, US;

(74) Zástupce:

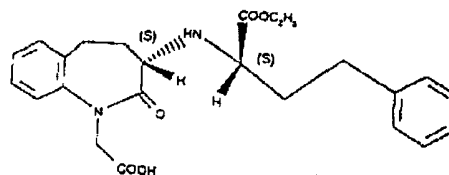
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

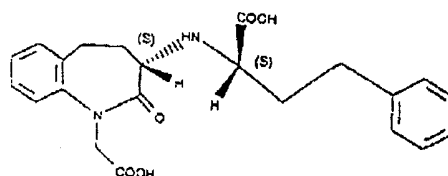
Farmaceutické kompozice obsahující benazepril nebo benazeprilát a valsartan

(57) Anotace:

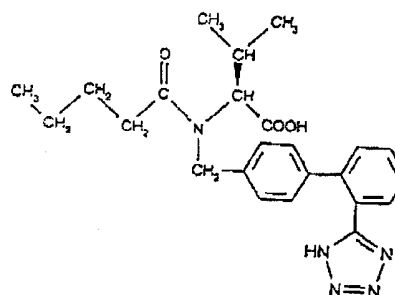
Kombinované farmaceutické přípravky pro léčbu hypertenze, městnavého selhání srdce a selhání ledvin a obsahují (1) ACE-inhibitor benazepril vzorce (I) nebo benazeprilát vzorce (II) nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, a (2) AT₁-antagonistu valsartan vzorce (III) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.



(I)



(II)



(III)

CZ 3138-97 A3

Farmaceutické kompozice obsahující benazepril nebo benazeprilát a valsartan

Oblast techniky

Vynález se týká kombinovaných farmaceutických přípravků pro léčbu hypertenze, městnavého selhání srdce a selhání ledvin, vyznačujících se tím, že obsahují (1) ACE-inhibitor benazepril nebo benazeprilát nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, a (2) AT_1 -antagonistu valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, a metod léčby hypertenze, městnavého selhání srdce a selhání ledvin.

Dosavadní stav techniky

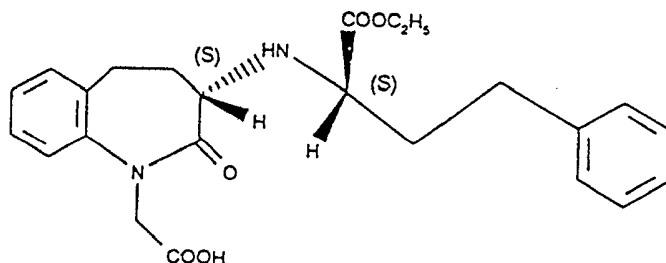
Existují různé přístupy, které regulačně zasahují v různých místech do renin-angiotensinové kaskády a umožňují tak různým způsobem ovlivňovat krevní tlak.

$\alpha 2$ -Makrocycloprotein angiotensinogen je štěpen enzymem reninem na deka-peptid angiotensin I, který sám o sobě je biologicky jen velmi málo aktivní. Následujícím stupněm kaskády je odštěpení dalších dvou aminokyselin působením enzymu ACE (angiotensin-converting enzyme), vázaného převážně na endothel, za tvorby angiotensinu II. Angiotensin II je jednou z nejsilnějších přírodních vazokonstrikčních látek.

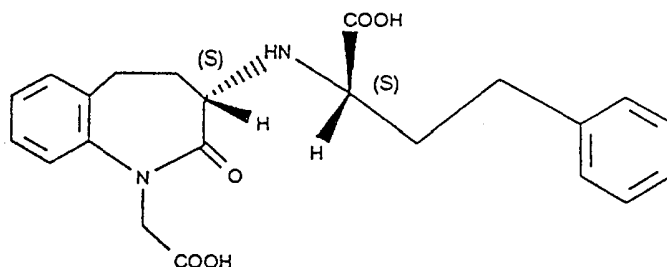
Přerušení enzymatické degradace angiotensinu I na angiotensin II působením takzvaných ACE-inhibitorů je jednou z úspěšných variant regulace krevního tlaku a přináší rovněž terapeutickou metodu pro léčbu městnavého selhání srdce.

03.10.97

Jedním ze známých ACE-inhibitorů je kyselina
3-[(1-(ethoxykarbonyl)-3-fenyl-(1S)-propyl)amino]-
-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-(3S)-benzazepin-1-octová
(benazepril) vzorce



(viz patentový spis EP 72352) nebo kyselina
(3S)-3-[[[(1S)-(1-karboxy-3-fenylpropyl)amino]-2,3,4,5-
-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-octová (benazeprilát)
vzorce



(viz patentový spis EP 72352) a její farmaceuticky přijatelné
soli, mezi kterými zaslouží zvláštní zmínku monohydrochlorid
(benazeprilhydrochlorid).

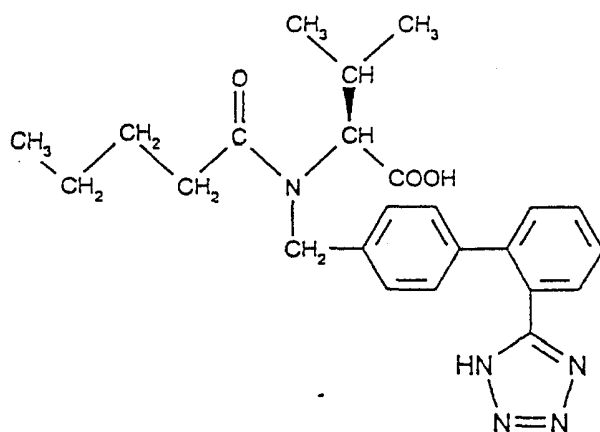
Vasokonstrikční účinky angiotensinu II jsou dány tím, že
působí na buňky hladkého svalstva, stimuluje tvorbu
adrenergních hormonů epinefrinu a norepinefrinu a zvyšuje
aktivitu sympatického nervového systému v důsledku tvorby
norepinefrinu. Angiotensin II ovlivňuje rovněž rovnováhu
elektrolytů, vyvolává například antinatriuretické
a antidiuretické efekty v ledvinách a tím podporuje na jedné
straně uvolňování peptidu vasopressinu z hypofýzy a na druhé
straně uvolňování aldosteronu z adrenálních glomerul. Všechny
tyto vlivy hrají významnou úlohu při regulaci krevního tlaku.

03.10.97

Angiotensin II interaguje se specifickými receptory na povrchu cílových buněk. Byly identifikovány subtypy těchto receptorů, které byly nazvány například AT_1 -receptory a AT_2 -receptory. V současné době probíhá intenzivní výzkum sloučenin, které se váží na AT_1 -receptor. Tyto aktivní látky se často nazývají antagonisté angiotensinu II. Protože se váží na AT_1 -receptor, mohou být použity například jako antihypertenziva nebo při léčbě městnavého selhání srdce.

Antagonisty angiotensinu II tedy rozumíme takové aktivní sloučeniny, které se váží na receptory subtypu AT_1 . Patří mezi ně sloučeniny různých strukturních typů.

Jako representant AT_1 -antagonistů byl vybrán (S)-N-(karboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl-methyl]amin (valsartan) vzorce



(viz patentový spis EP 443983) a jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Farmaceuticky přijatelné soli benazeprilu a valsartanu jsou typicky adiční soli s kyselinami. Tyto adiční soli se tvoří například se silnými anorganickými kyselinami, typicky s minerálními kyselinami jako je kyselina sírová, kyselina

03.10.97

fosforečná nebo halogenovodíkové kyseliny, se silnými organickými kyselinami, typicky s alkankarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 4 uhlíkové atomy v alkylovém řetězci, které mohou být substituovány například halogenem, typicky s kyselinou octovou, s dikarboxylovými kyselinami které mohou být nenasycené, jako je kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina ftalová nebo kyselina tereftalová, s hydroxykarboxylovými kyselinami jako je kyselina askorbová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, s aminokyselinami jako je kyselina asparagová nebo kyselina glutamová, s kyselinou benzoovou, s organickými sulfonovými kyselinami jako jsou alkansulfonové kyseliny s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylovém řetězci nebo arylsulfonové kyseliny které mohou být substituované například halogenem, jako je kyselina methansulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová. Vhodné soli s bazemi jsou typicky soli s kovy, jako jsou soli s alkalickými kovy nebo s kovy alkalických zemin, typicky sodné soli, draselné soli nebo hořečnaté soli, nebo amonné soli, nebo soli s organickými aminy jako jsou morfolin, thiomorfolin, piperidin, pyrrolidin, nižší monoalkylaminy, dialkylaminy nebo trialkylaminy, typicky ethylamin, t-butylamin, diethylamin, diisopropylamin, triethylamin, tributylamin nebo dimethylpropylamin, nebo nižší monohydroxyalkylaminy, dihydroxyalkylaminy nebo trihydroxyalkylaminy, typicky monoethanolamin, diethanolamin nebo triethanolamin. Mohou se použít i odpovídající vnitřní soli.

Mnoho pozornosti bylo rovněž věnováno kombinacím různých aktivních složek pro léčbu například hypertenze nebo městnavého selhání srdce. Předpokládaná výhoda je například to, že se při takové kombinaci mohou použít menší dávky individuálních složek, než jaké by byly potřebí pro složku

jedinou. Když se například kombinují antihypertenziva, která působí různými mechanismy, pak se obvykle očekává aditivní efekt. Cílem však je nalézt takové kombinace, které by na jedné straně měly synergický efekt a na straně druhé by měly prodlouženou účinnost.

Patentová přihláška WO 94/28924 popisuje kombinaci ACE-inhibitoru a antagonisty angiotensinu II. Jak prokázaly klinické testy, kombinace enalaprilu (ACE-inhibitor) a losartanu (AT_1 -antagonista) v udaných dávkách nevykazovaly žádný významný synergický efekt na snížení krevního tlaku ve srovnání se snížením, způsobeným enalapilem a byl pozorován jen aditivní efekt. V řečené patentové přihlášce není rovněž zmínka o prodlouženém účinku směsi losartanu a enalaprilu. Nelze proto apriorně předpokládat, že kombinace silného ACE-inhibitoru a AT_1 -antagonisty bude mít synergický účinek při snížení krevního tlaku u lidí. Nedá se tedy mluvit o skupinovém efektu. Patentová přihláška WO 94/28924 spíše ukazuje, že kombinovaná aplikace uvedených dvou aktivních složek způsobuje zvýšení průtoku krve ledvinami. Azizi se spolupracovníky (Circulation 1995; 92, 825-834) rovněž našli aditivní efekty na krevní tlak při kombinaci ACE-inhibice a AT_1 -antagonismu (kombinace kaptoprilu a losartanu). Rovněž pozorovali, že průměrný pokles krevního tlaku se při kombinaci kaptoprilu a losartanu neprodloužil.

Podstata vynálezu

O to překvapivější je experimentální nález, že kombinovaná aplikace ACE-inhibitoru benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí a AT_1 -antagonisty valsartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí má synergický antihypertenzní účinek a že při tom dochází dokonce i k překvapivému prodloužení tohoto účinku.

03.10.97

Výhodou těchto nečekaných efektů je, že dávkování často může být nejenom nižší, ale i méně časté, což je pro pacienty výhodné.

Nadto se u některých pacientů může zmenšit i výskyt vedlejších účinků.

Kombinovaná blokáda enzymu ACE a AT_1 -receptoru rovněž příznivým způsobem výrazně snižuje zvýšený oběh vasokonstrikčního angiotensinu II.

Synergický efekt nastává, když dvě aktivní složky, podány společně, ať už například v jedné kombinované dávkové formě, nebo po sobě, nebo nezávisle ve dvou oddělených dávkových formách, vyvolají společně účinek vyšší než je algebraický součet individuálních efektů těchto složek, t.j. když výsledný efekt je větší než aditivní.

Synergický efekt je možno zjistit experimentálně například nížeopsanou telemetrickou metodou.

Pro tyto pokusy se používají spontánně hypertenzní krysy (SHR) staré 22 až 25 týdnů, získané od Taconic Farms, Germantown, New York (Tac:N(SHR)fBR). Všem pokusným zvířatům se alespoň jeden měsíc před testy implantuje radiotelemetrický přístroj do dolní abdominální aorty a ke vnitřnímu abdominálnímu svalu se hedvábným vláknem připevní vysílačka. Kardiovaskulární parametry jsou vysílány nepřetržitě, což umožňuje získávání dat, aniž by zvířata byla v klecích rušena. Krysy se chovají v klecích při stálé teplotě a atmosférické vlhkosti při dvanáctihodinových cyklech světla a tmy. Jejich váha se zjišťuje jednou týdně. Obvykle se pracuje se skupinami pěti zvířat. Jedné skupině se aplikuje pouze valsartan, jiné pouze benazepril. Další skupina dostává směs valsartanu a benazeprilu, čtvrtá skupina

03.10.97

směs valsartanu a benazeprilu v jiných dávkách, a konečně poslední skupině, která je kontrolní, je aplikováno pouze vehikulum (0.15 N NaOH). Léčiva se aplikují nepřetržitě subkutánně po dobu 14 dnů s použitím minipumpy. V těchto pokusech se k měření středního arteriálního krevního tlaku a pulsu používá "computerised data detection system" (Data Sciences Inter., Inc.). Střední arteriální krevní tlak a puls se měří každých 10 minut po 10 vteřin a zaznamenávají se. Hodnoty pro každou krysou jsou dodávány jako střední hodnoty za 24 hodin a obsahují 144 údajů za den. Základní linie pro krevní tlak se určí jako průměr za tři po sobě jdoucí dny před implantací minipumpy. Hodnoty během aplikace aktivních látek jsou 24hodinové střední hodnoty. Čtrnáctý den se minipumpa odstraní a v pozorování se pokračuje ještě 7 dní po ukončení aplikace aktivních látek.

Uvedené studie ukazují, že při nekombinovaném podávání benazeprilu a valsartanu v dávkách 1,5 mg/kg/den dochází k poklesu krevního tlaku o asi 20 mm Hg. Naproti tomu kombinované podávání benazeprilu v dávkách 1,5 mg/kg/den a valsartanu v dávkách 1,5 mg/kg/den může snížit krevní tlak asi o 50 mm Hg. Navíc se stálý účinek prodlouží až na 16 hodin a slabší, ale stále významný efekt přetrvává alespoň 21 hodin.

Výsledky dalších pokusů, prováděných na spontánně hypertenzních krysách pomocí radiotelemetrického měření vlivu na střední arteriální krevní tlak, jsou uvedeny v následující tabulce.

03.10.97

Tabulka

Látka	Dávka [mg/kg/day]	AUC [mmHg]	SEM
benazepril	0.5 (N=7)	- 64	6
	0.75 (N=6)	-136	11
	1.0 (N=7)	-244	30
	1.5 (N=5)	-213	28
	3.0 (N=7)	-341	20
	10.0 (N=7)	-581	18
valsartan	0.5 (N=7)	- 62	16
	0.75 (N=7)	-107	6
	1.0 (N=7)	-115	19
	1.5 (N=6)	-195	8
	3.0 (N=7)	-226	21
	10.0 (N=7)	-425	38
benazepril/ valsartan	0.5 (N=6)	-221	21
	0.75 (N=6)	-329	20
	1.0 (N=5)	-470	31
	1.5 (N=5)	-609	23
0.15N	(N=6)	1	11
NaOH	(N=7)	10	9
vehikulum	(N=6)	-23	16
	(N=7)	4	13
	(N=4)	-11	14
1N NaHCO ₃	(N=7)	-61	15

(AUC = plocha pod křivkou (mm Hg). Protože všechny hodnoty jsou měřeny během 14 dnů, dny (čas) jsou vykráceny)
 (SEM = směrodatná odchylka průměrů)

03.10.97

Uvedené výsledky jasně ukazují, že hodnota AUC, například pro dávky 1 mg/kg/den kombinace benazeprilu a valsartanu, je dramaticky vyšší než aditivní hodnoty pro 0,5 mg/kg/den benazeprilu a 0,5 mg/kg/den valsartanu. Ke stejnému závěru je možno dojít i na základě jiných hodnot.

V pokusech na krysách se zbytkem ledvin se ukázalo, že kombinace valsartanu a benazeprilu má vyšší renálně protektivní účinek, než při podávání individuálních látek. Při těchto pokusech se krysám odstraní pravá ledvina a podváží se 2-3 větve levé renální arterie, čímž se docílí, že funguje pouze 1/6 hmoty ledvin. Důsledkem je výrazná proteinurie, ztráta tubulární reabsorpční kapacity elektrolytů a dramatické zvýšení systolického krevního tlaku. Léčivo (nebo léčiva) je aplikováno subkutánně (osmotickou minipumpou) týden po chirurgickém zásahu. V této době jsou zvířata ve stavu progresivního chronického selhání ledvin. Aplikace léčiv trvá 6 týdnů. Kombinace valsartan + benazepril (Val+Bz) se aplikuje v dávkách 1,0 mg/kg/den a 3,0 mg/kg/den pro každé léčivo. Samy o sobě benazepril nebo valsartan jsou v těchto dávkách neúčinné nebo jen poněkud zlepšují funkci ledvin ve srovnání s kontrolními zvířaty, kterým je podáváno vehikulum. Směs Val+Bz téměř normalizuje systolický krevní tlak na předoperační hodnoty, snižuje proteinurii a velmi zlepšuje tubulární funkci (o čemž svědčí změny ve frakční exkreci sodíku).

Rovněž je možno prokázat synergický efekt kombinace valsartanu a benazeprilu při městnavém srdečním selhání. Je možno použít model, ve kterém se městnavé srdeční selhání vyvolá síňovým pacingem. Trvalý rychlý srdeční pacing u prasat je uznávaným modelem pro městnavé srdeční selhání. Zvolí se dávka benazeprilátu (0,15 mg/kg/den) nebo valsartanu (2,4 mg/kg/den), která na 50 % blokuje Ang I a Ang II tlakovou odezvu, aniž by měnila klidový krevní tlak. Při

03.10.97

aplikaci kombinace léků (benazeprilát/valsartan 0,04/2,4 mg/kg/den) je nutno snížit dávku benazeprilátu proti monoterapeutické dávce, aby se zabránilo významnému snížení klidového krevního tlaku. Pro srovnání se stejně stará prasata podrobí trvalému pacingu bez léčby jako kontrola. Po 21 dnech současného podávání léků a stimulované tachykardie se studuje funkce a geometrie levé komory (LV), neurohormonální profily, kontraktilní funkce izolovaných myocytů, β -adrenergická odpověď a elektrofysiologie. Trvalý rychlý pacing a současná ACE-inhibice snižují LV a diastolický objem, významně zlepšují čerpací funkci LV a snižují hladinu cirkulujících katecholaminů. Blokáda Ang II receptorů valsartanem zlepšuje srdeční výkon a snižuje pulmonární a systemický vaskulární odpor. Naproti tomu kombinovaná aplikace benazeprilátu a valsartanu má významně prospěšný vliv na geometrii, funkci a neurohormonální aktivaci LV, včetně hladin endothelinové plasmy. Navíc, přetížení stěny LV a pulmonární a vaskulární odpor, důležité ukazatele spotřeby kyslíku myokardem a afterloadu LV, jsou řečenou kombinací léčiv snižovány více, než pouze inhibicí ACE. Rovněž dochází ke zvýšené β -adrenergické a kalciové odezvě myocytů ve srovnání s monoterapií benazeprilátem.

Získané výsledky ukazují na neočekávaný prospěšný vliv řečené kombinace na krevní tlak, průtok krve ledvinami a při městnavém selhání srdce. Existence alternativních cest, vedoucích k produkci Ang II ve tkáních, může omezovat účinnost léčby pomocí inhibitorů ACE. Na druhé straně inhibice ACE svým vlivem na degradaci bradykininu zlepšuje svalovou reaktivitu, závislou na endothelu. Proto kombinace ACE inhibice a Ang II antagonizmu vede k úplnější blokádě RAS a protiregulačního mechanismu zprostředkovaného samotným Ang II. V důsledku toho je možno očekávat snížení dávek a tudíž i zmenšení vedlejších účinků. To může být důležité v situacích, kdy funkce ledvin je extrémně závislá na reninu.

03.10.97

Předmětem tohoto vynálezu je kombinovaný farmaceutický přípravek pro léčbu hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin, který obsahuje (1) ACE-inhibitor benazepril nebo benazeprilát nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, a (2) AT_1 -antagonistu valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. V tomto přípravku mohou být složky (1) a (2) přítomny a aplikovány společně, jedna po druhé nebo odděleně v jedné spojené dávce nebo ve dvou oddělených jednotlivých dávkách.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu mohou být aplikovány enterálně, například orálně, a také rektálně nebo parenterálně teplokrevným zvířatům, přičemž aktivní složka je v nich obsažena v čisté formě nebo ve směsi s obvyklými farmaceutickými vehikuly. Tyto farmaceutické přípravky obsahují účinnou látku v množství například od cca 0,1 % do 100 %, obzvláště od cca 1 % do cca 80 %. Farmaceutické přípravky pro enterální, parenterální, nebo též pro oční aplikaci se aplikují typicky formou jednotlivých dávek, jako v dražé, tabletách, tobolkách nebo v čípcích, ale též v ampulkách. Tyto lékové formy se připravují známými způsoby, například obvyklým smícháním, granulací, potahováním cukrem, rozpouštěním nebo lyofilizací. Farmaceutické přípravky pro orální použití se mohou získat smíšením aktivní složky s pevnými nosiči, a pokud je třeba, granulací směsi. Je-li to žádoucí nebo nutné, směs, případně granulát, se smísí s vhodnými vehikuly a zpracuje se na tablety nebo náplň dražé.

Jako vhodné nosiče se používají plnidla, typicky cukry jako laktosa, sacharosa, mannit nebo sorbit, celulosové směsi a/nebo calciumfosfáty, například trikalciumfosfát nebo kalciumhydrogenfosfát, dále pojiva jako je škrobová pasta, typicky z kukuřičného škrobu, pšeničného škrobu, rýžového škrobu nebo bramborového škrobu, želatina, tragakantová guma,

03.10.97

methylocelulosa a/nebo polyvinylpyrrolidon, a pokud je to žádoucí, desintegranty jako jsou výše uvedené škroby, karboxymethylovaný škrob, síťovaný polyvinylpyrrolidon, agar, alginová kyselina nebo její soli, typicky alginát sodný. Jako vehikula se používají především ztekucovadla a lubrikanty, typicky silikagel, mastek, kyselina stearová nebo její soli, typicky magnesiumstearát nebo kalciumstearát, a/nebo polyethylenglykol. Náplň v dražé se potáhne vhodnými materiály které, pokud je to žádoucí, jsou odolné vůči žaludečním šťávám. Mezi jiným se používají koncentrované roztoky cukru, které mohou obsahovat arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo kysličník titaničitý, roztoky ve vhodných organických rozpouštědlech nebo ve směsích rozpouštědel. Pro přípravu potahů, odolných vůči žaludečním šťávám se používají roztoky vhodných derivátů celulosy, typicky ftalátu acetylcelulosy nebo ftalátu hydroxypropylmethylocelulosy. Do tablet nebo potahů se mohou přidat barviva nebo pigmenty, například pro identifikaci nebo indikaci různých dávek aktivní složky.

Jiným druhem farmaceutických přípravků pro orální podávání jsou želatinové tobolky, plněné suchou látkou, nebo uzavřené měkké tobolky, připravené ze želatiny a změkčovadla jako je glycerol nebo sorbit. Suchou látkou plněné tobolky mohou obsahovat účinnou složku v granulované formě, typicky s příměsí plnidel jako je laktosa, pojidel jako jsou škroby, a/nebo lubrikantů jako je mastek nebo magnesiumstearát. V měkkých tobolkách je aktivní složka s výhodou rozpuštěna nebo suspendována ve vhodné kapalině jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo kapalné polyethylenglykoly, případně s přísadkou stabilizátorů.

Vhodné farmaceutické přípravky pro rektální aplikaci jsou typicky čípky, obsahující směs aktivní složky a čípkové báze. Vhodné čípkové báze jsou například přírodní nebo syntetické

03.10.97

triglyceridy, parafinové uhlovodíky a vyšší alkanoly. Rovněž se mohou použít želatinové rektální tobolky, obsahující směs aktivní složky a základu. Vhodné základy jsou například kapalně triglyceridy, polyethylenglykoly nebo parafinové uhlovodíky.

Vhodné přípravky pro parenterální aplikaci jsou především vodné roztoky aktivní složky v její vodorozpustné formě, typicky ve formě vodorozpustné soli, a rovněž suspenze aktivní složky, jako jsou příslušné olejové injekční suspenze ve vhodných rozpouštědlech nebo vehikulech, typicky v mastných olejích, například v sezamovém oleji, nebo v syntetických esterech mastných kyselin, typicky v ethyloleátu nebo v triglyceridech, nebo injekční vodné suspenze, obsahující zahušťovadla, například sodnou sůl karboxymethylcelulosy, sorbit a/nebo dextran. K suspenzím je podle potřeby možno přidat i stabilizátory.

Preferováno je použití formou jednotlivých dávek a to orálně, typicky v tabletách nebo tobolkách.

Dávka aktivní složky může záviset na různých faktorech, například na způsobu aplikace, na druhu teplokrevného živočicha, jeho stáří a/nebo individuálním stavu. Normální dávka pro orální aplikaci pacientovi o váze cca 75 kg je odhadována na cca 5 mg až cca 40 mg aktivní složky (1) (benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli) a cca 20 mg až cca 160 mg aktivní složky (2) (valsartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli), nejlépe jednou nebo dvakrát denně.

Hmotnostní poměr aktivní složky (1) k aktivní složce (2) může být například cca 1 ku 8, ale též 1 ku 4 nebo 1 ku 2.

03.10.97

Nové kombinované léčebné přípravky podle vynálezu mohou s výhodou obsahovat cca 10 mg až cca 40 mg aktivní složky (1), zejména 10 mg až cca 20 mg, a nejlépe 10 mg.

Nové kombinované léčebné přípravky podle vynálezu mohou obsahovat s výhodou cca 20 mg až cca 80 mg aktivní složky (2), zejména cca 40 mg až cca 80 mg, a nejlépe cca 40 mg nebo 80 mg.

V jednom z výhodných provedení podle vynálezu se používají farmaceuticky přijatelné kombinované léčebné přípravky, obsahující banazeprilmonohydrochlorid a valsartan, v jednotlivých dávkách. Výhodné množství ACE-inhibitoru je 10 mg a výhodné množství AT_1 -antagonisty je 40 mg nebo 80 mg.

V léčebných přípravcích podle vynálezu mohou být aktivní složky (1) a (2) k dispozici společně, jeden po druhém nebo odděleně v jedné kombinované jednotlivé dávce nebo ve dvou oddělených jednotlivých dávkách. Výhodné je společné podání formou jedné kombinované jednotlivé dávky.

Nová farmaceutická kombinace podle vynálezu se může použít pro léčení hypertenze a městnavého srdečního selhání.

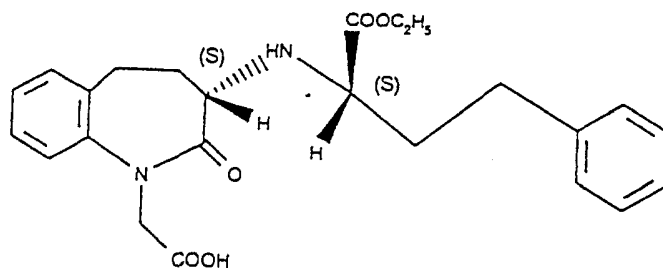
Metoda léčení hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin se vyznačuje tím, že se pacientu podává odpovídající kombinovaný farmaceutický přípravek podle vynálezu, obsahující (1) ACE-inhibitor benazepril nebo benazeprilát nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, a (2) AT_1 -antagonistu valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

Tento vynález se rovněž týká přípravy nových kombinovaných farmaceutických přípravků.

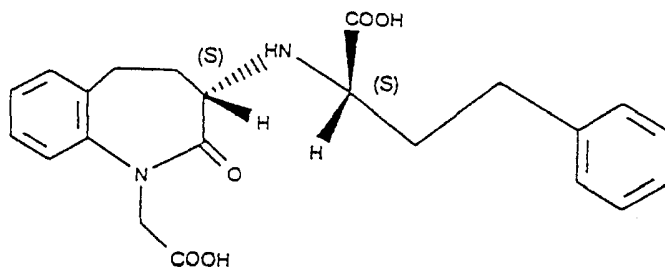
03.10.97

P A T E N T O V É N Á R O K Y

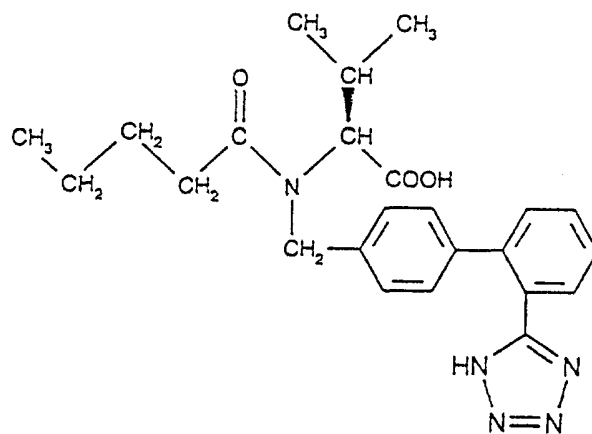
1. Kombinovaná farmaceutická kompozice pro léčení hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že obsahuje
(1) ACE-inhibitor benazepril vzorce



nebo benazeprilát vzorce



- nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, a
(2) AT₁-antagonistu valsartan vzorce



nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

03.10.97

2. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složkou (1) je benazeprilmonohydrochlorid a aktivní složkou (2) je valsartan.

3. Kompozice podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje cca 5 mg až cca 40 mg aktivní složky (1).

4. Kompozice podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje cca 10 mg až cca 40 mg aktivní složky (1).

5. Kompozice podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje cca 10 mg až cca 20 mg aktivní složky (1).

6. Kompozice podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje cca 10 mg aktivní složky (1).

7. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje cca 20 mg až cca 160 mg aktivní složky (2).

8. Kompozice podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje cca 20 mg až cca 80 mg aktivní složky (2).

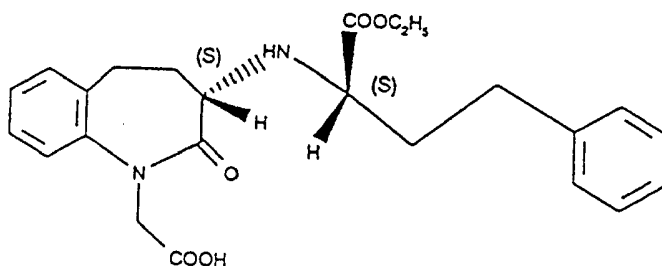
9. Kompozice podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje cca 40 mg nebo cca 80 mg aktivní složky (2).

10. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje cca 10 mg aktivní složky (2) a cca 40 mg nebo cca 80 mg aktivní složky (1).

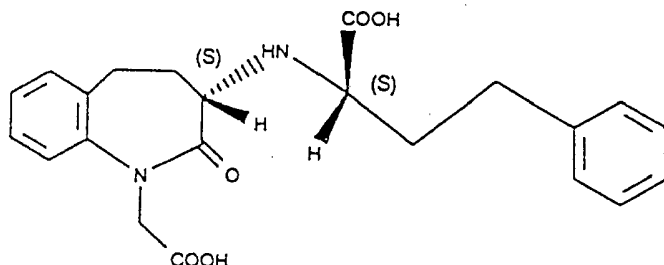
03.10.97

11. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že složky (1) a (2) jsou přítomny společně, jedna po druhé nebo odděleně v jedné kombinované nebo ve dvou oddělených jednotlivých dávkách.

12. Metoda léčby hypertenze, městnavého selhání srdce a selhání ledvin, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se pacientovi, vyžadujícímu takovou léčbu, podává kombinace (1) ACE-inhibitoru benazeprilu vzorce

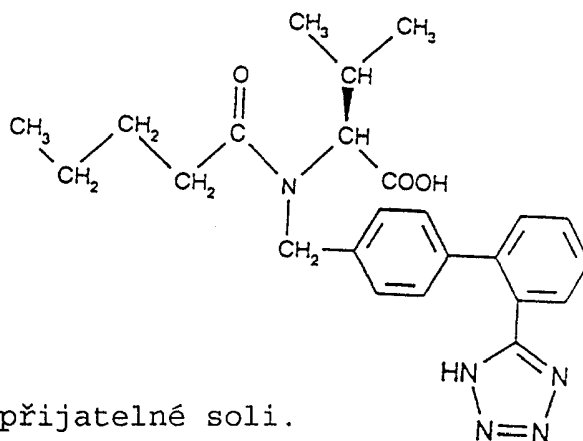


nebo benazeprilátu vzorce



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, a

(2) AT₁-antagonisty valsartanu vzorce



nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

03.10.97

13. Metoda podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že složky (1) a (2) jsou podávány společně, jedna po
druhé nebo odděleně v jedné kombinované nebo ve dvou
oddělených jednotlivých dávkách.