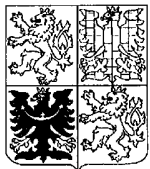


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.02.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.02.1999 08.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9902590 1999/9921062**

(33) Země priority: **GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/GB00/00285**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/45819**

(21) Číslo dokumentu:

2001 -2631

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/505

A 61 P 3/06

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Raza Ali, Macclesfield, GB;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití prostředku snižujícího cholesterol

(57) Anotace:

Je popsáno použití speciálního orálního dávkování nebo rozmezí dávkování sloučeniny (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R, 5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli k příznivé změně hladin lipidů nebo poměrů lipidů u lidského pacienta, který je k tomu indikován, jakož i farmaceutické přípravky této sloučeniny nebo solí uzpůsobených pro orální podávání, které zahrnují takové dávkování a způsob jejich přípravy.

CZ 2001 - 2631 A3

179 755/HK

Použití prostředku snižujícího cholesterol

Oblast techniky

Vynález se týká prostředku snižujícího cholesterol a zejména podávání konkrétní dávky nebo rozmezí dávkování inhibitoru reduktázy HMG CoA, (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R, 5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny a jejích farmaceuticky přijatelných solí, dále uváděné jako "prostředek" a znázorněné dále (jako vápenatá sůl) vzorcem I. Vynález se kromě toho týká rozmezí dávkování, výchozí dávky a dávkovacích forem prostředku.

Dosavadní stav techniky

Prostředek je popsán v evropské patentové přihlášce, zveřejnění č. 0521471, a v Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437 až 444 jako inhibitor 3-hydroxy-3-methylglukaryl CoA reduktázy (HMG-CoA reduktázy), což je enzym negativně ovlivňující rychlost biosyntézy cholesterolu. Prostředek je pokládán za užitečný při léčbě hypercholesterolémie, hyperlipoproteinémie a aterosklerózy. Inhibitory HMG-CoA reduktázy jsou velmi rozšířené jako léky pro léčbu hypercholesterolémie. Na trhu je řada inhibitorů reduktázy HMG-CoA, zejména lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin a cerivastatin, které jsou souhrnně uváděny jako "statiny". Přes přednosti statinové léčby může být u pacientů dosahováno méně než optimálních výsledků v důsledku úrovně účinnosti a bezpečnosti, dosahovaných při doporučených dávkováních běžně prodáváných statinů. Je tedy důležité nalézt dávkování alternativních statinů, která příznivě změní hladiny lipidů ve významně větším rozsahu než podobná dávkování běžně užívaných statinů a která mají podobný nebo zlepšený profil bezpečnosti.

Podstata vynálezu

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že prostředek při podávání orálně pacientům s hypercholesterolémií v určitých dávkách nebo v určitém dávkovacím rozmezí snižuje celkový cholesterol (TC) a lipoproteinový cholesterol nízké denzity (low-density lipoprotein cholesterol - LDL-C) do neočekávaného stupně a bez významných vedlejších účinků. Když se podává při stejném dávkování nebo ve stejném dávkovacím rozmezí, prostředek také modifikuje hladiny jiných lipoproteinů (jako zvyšuje lipidový cholesterol vysoké denzity (high density lipid cholesterol - HDL-C), snižuje hladiny triglyceridů a snižuje hladiny apoproteinu B-100 (Apo-B)) v neočekávaném a příznivém rozsahu bez jakýchkoliv významných nepříznivých vedlejších účinků. Pro jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy se uvádí zvýšení hladin jaterního enzymu aminotransferázy alaninu (ALT). Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že když je prostředek podáván v dávkách nebo v rozmezích dávek zde uváděných, jsou méně často pozorována klinicky významná zvýšení těchto hladin.

Předmětem vynálezu je tedy způsob snižování hladin LDL-C o 40 % nebo více nebo/a snižování hladin celkového cholesterolu o 30 % nebo více nebo/a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více nebo/a snižování hladin lipoproteinu B-100 o 30 % nebo více nebo/a zvyšování hladin HDL-C o 5 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob léčby hypercholesterolémie u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob snižování hladin LDL-C o 40 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den.

18.07.01

Dalším význakem vynálezu je způsob snižování hladin LDL-C o 45 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 10 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob snižování hladin LDL-C o 50 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 10 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob snižování hladin LDL-C o 55 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 20 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob snižování hladin LDL-C o 60 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 40 až 80 mg prostředku za den.

Výhodným význakem vynálezu je způsob léčení popsaný shora, při kterém je hladina LDL-C pacienta před léčbou prostředkem, změřená po 12 hodinovém hladovění (voda byla povolena), 4,1 mmol/litr nebo více.

Dalším význakem vynálezu je způsob snižování hladin celkového cholesterolu o 30 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 10 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob snižování hladin celkového cholesterolu o 35 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 10 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob snižování hladin celkového cholesterolu o 40 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 40 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob léčby hypercholesterolemického pacienta, aby vyhovoval doporučeným směrnici NCEP (nebo jiným uznávaným směrnici) podáváním 5 až 80 mg prostředku za den. Doporučené směrnice NCEP se odvolávají na National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel (NCEP-ATP)II cílové hladiny LDL-C. Souhrn těchto směrnic je uveden v JAMA, červen 16, 1993 - svazek 629, č. 23, strany 3015 až 3023, zejména obrázek 1, strana 3018 až 3019. Směrnice NCEP doporučují, aby byli pacienti s klinicky zřejmou ischemickou chorobou srdeční (CHD), jako dokumentovanou aterosklerózou, byli přivedeni na koncentrace LDL-C nižší než nebo rovné 100 mg/dl. Jiná uznávaná směrnice zahrnuje směrnici Evropské ateroskleróзовé společnosti (European Atherosclerosis Society - EAS), která doporučuje agresivní zvládnutí lipidů u takových pacientů s cílem dosažení LDL-C 115 mg/dl. Pokud pacient nemá žádnou zřejmou CHD, ale má 2 nebo více rizikových faktorů pro takovou chorobu, směrnice NCEP doporučují, aby u pacientů byla snížena koncentrace LDL-C pod 130 mg/ml. Když pacient nemá žádnou klinicky zřejmou CHD a má jeden nebo žádný rizikový faktor, akceptuje se podle směrnice NCEP hladina do 160 mg/dl.

Dalším význakem vynálezu je způsob léčby hypertriglyceridémie u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob zvyšování hladin lipidů vysoké denzity (HDL) u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob zvyšování nebo udržování hladin HDL za současného snižování hladin LDL-C u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den. Výhodné hladiny snižování LDL-C hladin za současného udržování nebo zvyšování hladin HDL zahrnuje procentuální hodnoty snížení HDL-C, uvedené ve shora uvedených způsobech.

Dalším význakem vynálezu je způsob snižování hladin apolipoproteinu B u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 50 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob léčby smíšené hyperlipidémie u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den.

Dalším význakem vynálezu je způsob léčby aterosklerózy u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den.

Pokud je zde zmínka o rozmezí dávek 5 až 80 mg za den, 10 až 80 mg za den, 20 až 80 mg za den nebo 40 až 80 za den, jiná rozmezí dávek, která představují další nezávislé význaky vynálezu, zahrnují (jako vhodné) 10 až 80 mg za den, 10 až 60 mg za den, 10 až 40 mg za den, 5 až 40 mg za den, 5 až 20 mg za den, 10 až 20 mg za den, 20 až 60 mg za den, 20 až 40 mg za den a 40 až 60 mg za den.

Aby nebylo žádných pochyb, tedy jednotlivé nezávislé význaky vynálezu zahrnují následující:

(1) způsob snižování hladin LDL-C u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o

- (i) 40 % nebo více podáváním 5 až 20 mg prostředku za den,
- (ii) 45 % nebo více podáváním 10 až 20 (s výhodou 10) mg prostředku za den,
- (iii) 50 % nebo více podáváním 10 až 20 (s výhodou 10) mg prostředku za den,
- (iv) 55 % nebo více podáváním 20 až 40 mg prostředku za den nebo
- (v) 60 % nebo více podáváním 40 až 80 mg prostředku za den,

(2) způsob snižování hladin celkového cholesterolu u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o

- (i) 30 % nebo více podáváním 5 až 10 mg prostředku za den,
- (ii) 35 % nebo více podáváním 10 až 20 mg prostředku za den,
- (iii) 40 % nebo více podáváním 20 až 40 mg prostředku za den,
- (iv) 45 % nebo více podáváním 40 až 80 mg prostředku za den,

(3) způsob zvyšování hladin HDL-C u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o

- (i) 5 % nebo více podáváním 5 až 80 mg prostředku za den (zejména 5 až 40 mg prostředku za den, zvláště 10 až 20 mg za den, speciálně 10 mg prostředku za den),
- (ii) 8 % nebo více podáváním 5 až 20 mg prostředku za den nebo
- (iii) 10 % nebo více podáváním 5 až 10 mg prostředku za den (speciálně 10 mg za den),

(4) způsob snižování hladin apolipoproteinu B-100 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o

- (i) 30 % nebo více podáváním 5 až 80 mg prostředku za den (zejména 5 až 40 mg za den, zvláště 10 až 20 mg za den, speciálně 10 mg za den),
- (ii) 35 % nebo více podáváním 5 až 80 mg prostředku za den (zejména 5 až 40 mg za den, zvláště 10 až 20 mg za den, speciálně 10 mg za den),
- (iii) 40 % nebo více podáváním 10 až 80 mg prostředku za den (zejména 5 až 40 mg za den, zvláště 10 až 20 mg za den, speciálně 10 mg za den),

- (iv) 45 % nebo více podáváním 20 až 80 mg prostředku za den
- (v) 50 % nebo více podáváním 40 až 80 mg prostředku za den

(5) způsob snižování hladin triglyceridů u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o

- (i) 10 % nebo více podáváním 5 až 80 mg prostředku za den (zejména 5 až 40 mg za den, zvláště 10 až 20 mg za den, speciálně 10 mg za den) nebo
- (ii) 20 % nebo více podáváním 20 až 40 mg prostředku za den.

Další nezávislé význaky vynálezu jsou následující:

- (1) způsob snižování hladin LDL-C u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o 30 % nebo více podáváním 1 až 5 mg prostředku za den, zejména 2,5 až 5 mg prostředku za den,
- (2) způsob snižování hladin celkového cholesterolu u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o 30 % nebo více podáváním 2,5 až 5 mg prostředku za den,
- (3) způsob zvyšování hladin HDL-C u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o 5 % nebo více podáváním 2,5 až 5 mg prostředku za den,
- (4) způsob snižování hladin apolipoproteinu B-100 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o 30 % nebo více podáváním 2,5 až 5 mg prostředku za den,
- (5) způsob snižování hladin triglyceridů u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o 10 % nebo více podáváním 2,5 až 5 mg prostředku za den.

18.07.01

Další význaky vynálezu jsou následující:

- (1) způsob snižování hladin LDL-C o 30 % nebo více a zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména o 8 %) nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 1 až 5 mg prostředku za den,
- (2) způsob snižování hladin LDL-C o 40 % nebo více a zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména o 8 %) nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 2,5 až 10 mg prostředku za den,
- (3) způsob snižování hladin LDL-C o 45 % nebo více a zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména o 8 %) nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 20 mg prostředku za den,
- (4) způsob snižování hladin LDL-C o 50 % nebo více a zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména o 8 %) nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 10 až 20 mg prostředku za den,
- (5) způsob snižování hladin LDL-C o 55 % nebo více a zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména o 8 %) nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 20 až 40 mg prostředku za den,
- (6) způsob snižování hladin LDL-C o 60 % nebo více a zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména o 8 %) nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 40 až 80 mg prostředku za den.

Další význaky vynálezu jsou následující:

- (1) způsob snižování hladin LDL-C o 30 % nebo více a snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 25 % nebo více podáváním 1 až 5 mg prostředku za den,
- (2) způsob snižování hladin LDL-C o 45 % nebo více a snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 35 % nebo více podáváním 5 až 20 mg prostředku za den, (zejména 5 až 10 mg za den),
- (3) způsob snižování hladin LDL-C o 50 % nebo více

18.07.01

- a snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 40 % nebo více podáváním 10 až 20 mg prostředku za den,
- (4) způsob snižování hladin LDL-C o 55 % nebo více a snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 45 % nebo více podáváním 20 až 40 mg prostředku za den nebo
 - (5) způsob snižování hladin LDL-C o 60 % nebo více a snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 50 % nebo více podáváním 40 až 80 mg prostředku za den.

Další význaky vynálezu jsou následující:

- (1) způsob snižování hladin LDL-C o 30 % nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více podáváním 1 až 5 mg prostředku za den,
- (2) způsob snižování hladin LDL-C o 45 % nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více podáváním 5 až 20 mg (zejména 5 až 10 mg) prostředku za den,
- (3) způsob snižování hladin LDL-C o 50 % nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více podáváním 10 až 20 mg prostředku za den.
- (4) způsob snižování hladin LDL-C o 55 % nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % (zejména 20 %) nebo více podáváním 20 až 40 mg prostředku za den nebo
- (5) způsob snižování hladin LDL-C o 60 % nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % (zejména 20 %) nebo více podáváním 40 až 80 mg prostředku za den.

Další význaky vynálezu jsou následující:

- (1) způsob zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména 8 % a zvláště 10 %) nebo více a snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 25 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 1 až

5 mg prostředku za den nebo

- (2) způsob zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména 8 % a zvláště 10 %) nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den (zejména 5 až 40 mg za den, zvláště 10 až 20 mg za den, speciálně 10 mg prostředku za den).

Další význaky vynálezu jsou následující:

- (1) způsob snižování hladin LDL-C o 30 % nebo více, zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména 8 %) nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 1 až 5 mg prostředku za den,
- (2) způsob snižování hladin LDL-C o 40 % nebo více, zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména 8 %) nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 2,5 až 10 mg prostředku za den.
- (3) způsob snižování hladin LDL-C o 45 % nebo více, zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména 8 %) nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 20 mg prostředku za den,
- (4) způsob snižování hladin LDL-C o 50 % nebo více, zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména 8 %) nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 10 až 20 mg prostředku za den,
- (5) způsob snižování hladin LDL-C o 55 % nebo více, zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména 8 %) nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 20 až 40 mg prostředku za den nebo
- (6) způsob snižování hladin LDL-C o 60 % nebo více,

zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména 8 %) nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 40 až 80 mg prostředku za den.

Další význaky vynálezu jsou následující:

- (1) způsob zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména o 8 % a zvláště o 10 %) nebo více, snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 25 % nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 1 až 5 mg prostředku za den nebo
- (2) způsob zvyšování hladin HDL-C o 5 % (zejména o 8 % a zvláště o 10 %) nebo více, snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 25 % nebo více a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 80 mg prostředku za den (zejména 5 až 40 mg za den, zvláště 10 až 20 mg za den, speciálně 10 mg prostředku za den).

Další význaky vynálezu jsou následující:

- (1) způsob snižování poměru lipidů LDL-C/HDL-C pod 2,2 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 1 až 5 mg prostředku za den,
- (2) způsob snižování poměru lipidů LDL-C/HDL-C pod 2,0 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 10 mg prostředku za den,
- (3) způsob snižování poměru lipidů LDL-C/HDL-C pod 1,5 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 20 až 40 mg prostředku za den,
- (4) způsob snižování poměru lipidů LDL-C/HDL-C pod 1,2 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 80 mg prostředku za den,
- (5) způsob snižování poměru lipidů non-HDL-C/HDL-C pod

18.07.01

- 2,6 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 1 až 5 mg prostředku za den,
- (6) způsob snižování poměru lipidů non-HDL-C/HDL-C pod 2,2 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 10 mg prostředku za den,
 - (7) způsob snižování poměru lipidů non-HDL-C/HDL-C pod 2,0 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 20 až 40 mg prostředku za den,
 - (8) způsob snižování poměru lipidů non-HDL-C/HDL-C pod 1,5 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 1 až 5 mg prostředku za den,
 - (9) způsob snižování poměru lipidů TC/HDL-C pod 3,6 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 1 až 5 mg prostředku za den,
 - (10) způsob snižování poměru lipidů TC/HDL-C pod 3,3 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 5 až 10 mg prostředku za den,
 - (11) způsob snižování poměru lipidů TC/HDL-C pod 3,0 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 20 až 40 mg prostředku za den nebo
 - (12) způsob snižování poměru lipidů TC/HDL-C pod 2,5 u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, podáváním 80 mg prostředku za den.

Zvláště vhodná počáteční dávka prostředku při shora uvedených způsobech je 5 až 10 mg za den, zejména 10 mg za den. Po zahájení nebo/a po podání prostředku, mohou být zanalyzovány hladiny lipidů a dávkování může být příslušně upraveno. Dalším význakem vynálezu je proto shora definovaný způsob, při kterém je prostředek podáván v počáteční dávce 5 nebo 10 mg za den, například způsob snižování hladin LDL-C u pacienta, u kterého je tato léčba indikována, o 40 % nebo více podáváním 5 nebo 10 mg prostředku za den. Dalším význakem vynálezu je dávkovací režim spočívající v podávání počáteční dávky 5 nebo 10 mg prostředku za den pacientovi, u něhož je tato léčba indikována, jako je pacient s hladinou LDL-C 160 mg/dl nebo vyšší, bez chronického srdečního onemoc-

nění (CHD) nebo periferního vaskulárního onemocnění (PVD) a s jedním nebo žádným rizikovým faktorem, pacient s hladinou LDL-C vyšší než 130 mg/dl, s žádnou CHD nebo PVD a se dvěma nebo více rizikovými faktory nebo pacient s hladinou LDL-C vyšší než 100 mg/dl, s klinicky evidentní CHD nebo PVD. Jiná skupina pacientů, kteří jsou s úspěchem léčeni podáváním počáteční dávky 5 nebo 10 mg prostředku za den, zahrnuje například ty pacienty, jejichž hladina LDL-C je vyšší než 4 mmol/litr nebo/a jejichž hladina TC je vyšší než 5 mmol/litr nebo/a jejichž hladina HDL-C je nižší než 1 mmol/litr nebo/a jejichž hladina TG je vyšší než 2 mmol/litr. Počáteční dávka 5 nebo 10 mg prostředku za den má neočekávaně vyšší účinnost a srovnatelný nebo lepší bezpečnostní profil ve srovnání s počátečními dávkami jiných statinů a je proto zvláště výhodná.

Při provádění způsobů podle vynálezu se prostředek bude pacientovi podávat ve formě farmaceutického přípravku. Dalším význakem vynálezu je proto farmaceutický přípravek, který obsahuje 5 až 80 mg prostředku společně s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou nebo ředidlem. Jednotlivé farmaceutické přípravky, které samy o sobě představují nezávislé význaky vynálezu, obsahují například 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg a 80 mg prostředku společně s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou nebo ředidlem. Farmaceutické přípravky budou ve formě obvyklých dávkovacích forem, například jako tablety nebo tobolky. Dalším význakem vynálezu je tedy tableta nebo tobolka obsahující prostředek ve shora uvedených množstvích. Přípravky podle vynálezu se mohou získat obvyklými postupy za použití obvyklých farmaceutických pomocných látek, dobře známých v oboru. S výhodou se prostředek podává jako jediná dávka jednou za den.

Další význak vynálezu spočívá v tom, že se pro každý shora uvedený způsob léčby používá prostředek v množství specifikovaném pro výrobu léčiva pro použití při uvedených způsobech léčby.

Prostředkem je s výhodou vápenatá sůl bis((E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny. Kde je zde uvedena dávka (nebo farmaceutický přípravek obsahující) 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg nebo 80 mg prostředku, zahrnuje to dávku (nebo farmaceutický přípravek obsahující) 5,2 mg, 10,4 mg, 20,8 mg, 41,6 mg a 83,2 mg vápenaté soli obecného vzorce I. Tyto dávky (nebo přípravky) jsou vypočteny tak, aby poskytly při podání ekvivalent 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg a 80 mg volné kyseliny.

Farmaceutické přípravky

Následující příklad ilustruje, avšak nikterak neomezuje farmaceutické dávkovací formy, které jsou vhodné pro použití podle vynálezu zde definovaného:

Tobolka	mg
Prostředek	5,0
Laktosa	42,5
Kukuřičný škrob	20,0
Mikrokrystalická celulóza	32,0
Předželatinovaný škrob	3,3
Syntetický hydrotalcit	1,1
Stearát hořečnatý	1,1

Tobolky obsahující 1, 2,5 nebo 10 mg prostředku je možno získat podobně použitím více nebo méně laktosy, jak je zapotřebí pro zachování celkové hmotnosti 105 mg.

Výhodné jsou takové přípravky, ve kterých prostředkem je vápenatá sůl bis((E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny).

18.07.01

Pro objasnění vynálezu byla provedena randomizovaná studie odpovědi na dávku v paralelní skupině s vápenatou solí bis((E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl))(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny (dále uváděnou jako ZD4522) a atorvastinem (ATORV) u pacientů s primární hypercholesterolémií.

Hlavní cíle

Hlavním cílem této studie bylo vyhodnotit vztah dávka-odpověď mezi dávkou ZD4522 a procentuálním snížením LDL-C z hodnoty základní linie vzhledem k placebo.

Vedlejší cíle

Vedlejší cíle této studie zahrnovaly:
vyhodnotit účinek dávek 10 a 80 mg atorvastatinu na hladiny LDL-C,
vyhodnotit účinky ZD4522 a atorvastatinu na hladiny HDL-C, TG, TC, apolipoproteinu A-1, apolipoprotein Lp(a), apolipoproteinu B-100 a LDL-C (nepřímou metodou),
vyhodnotit farmakokinetiku orálních dávek 1, 2, 5, 10, 20 a 40 mg ZD4522 (přípravky ve formě tobolek) po dobu 6-ti týdenní léčby a
vyhodnotit tolerabilitu a bezpečnost ZD4522 ve srovnání s placebem.

Nástin studie

Po 6-ti týdenní dietní přípravné fázi byli pacienti randomizováni buď na atorvastatinové dávky (10 nebo 80 mg), podávané otevřeně označené, nebo na placebo nebo na 1 z 6 dávek ZD4522 (podávané oslepené). Analýza oslepené části studie se týkala hlavního cíle. Otevřené atorvastatinové skupiny byly zařazeny, aby se získaly dodatečné údaje o počátečních a vysokých dávkách ověřeného prostředku snižujícího hladinu cholesterolu v této populaci pacientů.

Plán studie

Celkem bylo uskutečněno 10 návštěv v každé klinice. Tři z nich byly uskutečněny během placebem regulované dietní přípravné fáze (týdny -6, -2 a -1), pět během léčebné fáze (týden 0 = randomizační návštěva, týdny +1, +2, +4 a +6) a dvě následující návštěvy (týdny +8 a +10).

Počet pacientů

Hlavní konečný výsledek, na kterém je založena velikost vzorku, je procentuální snížení hodnot LDL-C (LDL cholesterolu) od základní linie. Velikost vzorku 9 v každé skupině bude mít 90% účinnost odhalení rozdílu vyjádřeného 25 % mezi 2 skupinami za předpokladu, že obvyklá standardní odchylka činí 15 %, za použití dvouskupinového t-testu s 0,05 dvoustrannou hladinou významnosti. Ten byl zvýšen na 12 pacientů na skupinu za účelem přizpůsobení vícenásobným srovnáním skupin oproti placebu při zachování účinnosti nejméně 90 % (na bázi simulací). Tento vzorek velikosti vede také k vyhodnocení křivky závislosti dávka-odpověď pro procentuální snížení LDL-C s intervalem spolehlivosti menším než 10 % pro většinu rozmezí dávek.

Kritéria pro zařazení do studie

Pro zařazení do přípravné dietní fáze museli pacienti splnit všechna následující kritéria:

- (1) LDL cholesterol na lačno ($>4,14$ ale $<6,21$ mmol/l,
- (2) hladiny triglyceridů na lačno ($3,39$ mmol/l),
- (3) muži, věk 18 až 70 let, ženy věk 50 až 70 let,
- (4) absence menstruace po dobu více než dva roky a hormon stimulující štítnou žlázu (FSH), luteinizační hormon (LH) a estradiol v postmenopauzálním rozmezí (použitím místních laboratorních rozmezí),

- (5) index tělesné hmotnosti - body mass index $\leq 30 \text{ kg/m}^2$.

Pro zařazení do randomizované léčebné fáze studie musí pacienti splnit všechna následující kritéria:

- (6) LDL cholesterol na lačno $> 4,14 \text{ mmol/l}$ ale $< 5,69 \text{ mmol/l}$ z měření provedených v týdnech -2 a -1 před randomizací, s nižší hodnotou odpovídající 15 % vyšší hodnoty,
- (7) TG na lačno $< 3,39 \text{ mmol/l}$ v týdnech -6, -2 a -1, před randomizací,
- (8) hodnocení Food Record Rating Score (FRR) ≤ 15 v týdnech -2 a -1 před randomizací k prokázání shody s American Heart Association Step -1 dietou.

Kritéria pro nezařazení

Kterékoliv z následujících je pokládáno za kritérium pro nezařazení do studie:

- (1) pacienti užívající léky snižující hladinu cholesterolu v krvi (tato léčba musela být přerušena nejméně 4 týdny před zahájením dietního přípravného období. Pacienti užívající probucol musí přerušit tuto léčbu 12 měsíců před zařazením do této studie),
- (2) anamnéza závažných nebo hypersenzitivních reakcí na jiné inhibitory reduktázy HMG-CoA,
- (3) pacienti s aktivním onemocněním tepen, jako nestabilní anginou pectoris, infarktem myokardu, přechodnou ischemickou příhodou (TIA), mozkovou cévní příhodou (CVA) nebo s aortokoronárním bypassem (CABG) v rozmezí 6 měsíců nebo angioplastikou v rozmezí 3 měsíců před vstupem do studie,
- (4) anamnéza malignity kromě pacientů, jejichž jediná malignita byl bazální nebo skvamózní karcinom kožních buněk, ženy, které mají anamnézu cervikální dysplazie, pokud nebyly zaznamenány 3 následující normální cervi-

- kální výtěry před zařazením do studie,
- (5) nekontrolovaná hypertenze (diastolický krevní tlak ≥ 95 mmHg). Pacienti, kteří užívají thiazidová diuretika a betablokátory, nebudou vyloučeni, pokud jsou udržováni na stabilní dávce od 3 měsíců před zahájením studie a v průběhu studie,
 - (6) diabetes mellitus nebo/a jiná metabolická endokrinní choroba, o níž je známo, že má spojitost se změnami v hladinách lipidů v plasmě (nekontrolovaný hypothyroidismus definovaný jako TSH $\geq 1,5$ krát ULN v týdnu -6, pacienti s nefrotickým syndromem),
 - (7) známá homozygotní familiární hypercholesterolémie nebo známá hyperlipoproteinémie typu III (familiární dysbetalipoproteinémie),
 - (8) použití průvodních léků specifikovaných následovně:

Nepovolené léky

Třída léku	Generický název
Antibiotika/antimykotika	erythromycinum
	erythromycini ethylsuccinas, acetatas
	sulfafurazolum
	rifampicinum
	fluconazolum
	ketaconazolum
	itraconazolum
Antiepileptika/antidepresiva	phenytoinum
	phenobarbitalum
	fluoxetinum
	carbamazepinum
Léčba akné	isotretinoinum

Antiulceróza

cimetidinum

cisapridum

Systémové steroidy

triamcinoloni acetonidum

triamcinoloni diacetat

betamethasoni natrii

phosphas

betamethasoni acetat

hydrocortisonum

hydrocortisoni acetat

hydrocortisoni natrii

phosphas

hydrocortisoni natrii

succinas

cortisoni acetat

dexamethasonum

dexamethasoni acetat

dexamethasoni natrium

Antiarytmika

digoxinum

Antikoagulancia

warfarinum

Antihistaminika

astemizolum

terfenadinum

Systémové steroidy

prednisoloni phosphas

methylprednisolonum

methylprednisoloni acetat

methylprednisoloni natrii succinas

prednisoloni tebutas

prednisoloni natrii

phosphas

methyltestosteronum

Systémové steroidy pokračování	fluoxymesteronum libovolné terapie nahra- zující hormony (HRT)
Orální hypoglykemické prostředky	tolbutamidum
Hypolipidemika	niacin/kyselina nikoti- nová probucolum přípravky psyllia clofibrate cholestyraminum colestipoli hydrochlori- cum gemfibrozilum lovastatinum pravastatinum natricum simvastatinum fluvastatinum
Imunosupresiva	immunoglobulinum anti- lymphocytarum immunoglobulinum humanum anti-Rho (D) azathiopanium natricum muromonabum CD3 ciclosporinum

- (9) anamnéza alkoholu nebo/a užívání drog,
- (10) pacienti s akutním onemocněním jater nebo hepatickou dysfunkcí, definovanou zvýšením jaterních enzymů (ALT, AST, gamaGT, ALP) nebo bilirubinu $\geq 1,5$ krát ULN v kterékoliv době před randomizací při návštěvě 4,
- (11) pacienti s kreatininem v séru vyšším než 180 $\mu\text{mol/l}$ před randomizací,
- (12) účast v jiné studii méně než 3 měsíce před zařazením do

18.07.01

do dietní přípravné fáze,

- (13) sérum CK > 3 krát ULN v týdnech -6 a -1 (návštěvy 1 a 3),
- (14) klinicky významné oční abnormality, jednoduché refrakční vady se připouštějí,
- (15) pacienti, kteří dostali randomizovanou medikaci, nemohou být znovu přijati do studie,
- (16) pacienti, kteří mají závažné nebo nestabilní zdravotní nebo psychické stavy, které by podle názoru výzkumníka ohrožily bezpečnost nebo úspěšnou účast pacienta ve studii,
- (17) pacienti, kteří dostávají substituční hormonální léčbu (HRT),
- (18) pacienti, kteří dostávají digoxinová nebo/a kumarinová antikoagulancia.

Studijní metody

Souhrn

Pacienti byli požádáni, aby užívali studovaný lék jednou denně, ne dříve než 3 hodiny po večeři. Při návštěvách 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 a 10 se pacienti, zařazení do studie, dostavili do kliniky po 12 hodinovém hladovění (voda je povolena) a byla jim odebrána krev ke stanovení lipidů na lačno. Pacienti dodali vzorek moči a vzorky krve pro vyhodnocení hematologie a klinické biochemie. Pokud vyšetření lipidů a klinické biochemie spadalo do téže návštěvy, byl odebrán pouze jeden vzorek. Při návštěvách 4, 6, 7 a 8 byly odebrány farmakokinetické vzorky. Při všech návštěvách byla změřena a zaznamenána hmotnost, tlak krve a srdeční tep. Při 1. a 10. návštěvě bylo natočeno EKG.

Použitá analytická laboratoř je aprobována pro standardizaci analýzy lipidů, jak je specifikováno standardizačním programem center Centres for Disease Control and Prevention a ústavu the National Heart, Lung and Blood Institute.

Analýza

(a) Lipidy

Byly stanoveny koncentrace následujících lipidů: LDL-C, HDL-C, TG, TC, apo A-I, apo-II, Lp(a), apo B, LDL-C (Friedewaldovou rovnicí a beta-kvantifikační metodou).

(b) Biochemie

Byly stanoveny koncentrace AST, ALT, CK¹, gamaGT, ALP a celkového bilirubinu, sodíku, draslíku, vápníku, chloridů, fosfátů, bikarbonátového kreatininu, glukosy v krvi na lačno, thyroxinu (T₄) v séru a hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH).

S výhradou, že chirurgicky sterilizovaní ženští pacienti měli postmenopauzální stav potvrzen měřením FSH, LH a est-radiolu při 1. návštěvě.

Hematologie

Byl proveden celkový rozbor krve, který zahrnoval následující: počet erytrocytů, hemoglobin, hematokryt, počet leukocytových buněk, destičky, šíři rozdělení červených buněk, procento diferenciálního počtu leukocytů (zahrnující procento velkých neobarvených buněk), střední korpuskulární objem, střední koncentraci korpuskulárního hemoglobinu. Celkový rozbor byl proveden pouze při 1. a 10. návštěvě.

Rozbor moči

Při 1., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. a 10. návštěvě byl proveden rozbor moči v 10 ml vzorcích moči středního proudu, které byly testovány v klinice za použití labstix/dipstix na následující: pH, glukosu, krev, ketony, bílkovinu a bilirubin.

Výsledky

1 Rameno studie Střední % snížení LDL-C v 6. týdnu (Friedewaldova metoda)

Placebo	8
ZD4522 1 mg	36
ZD4522 2,5 mg	43
ZD4522 5 mg	45
ZD4522 10 mg	52
ZD4522 20 mg	59
ZD4522 40 mg	63
Atorvastatin 10 mg	44
Atorvastatin 80 mg	59

2 Rameno studie Lipidový parametr (střední % změny od základní linie v 6. týdnu)

	TC	TG	HDL-C	Apo-B
Placebo	-5,3	-1,7	+2,8	-2,8
ZD4522 1 mg	-25,3	-16,9	+8,8	-28,8
ZD4522 2,5 mg	-30,8	-12,3	+8,8	-34,6
ZD4522 5 mg	-32,9	-34,8	+13,2	-37,6
ZD4522 10 mg	-36,7	-12,0	+13,7	-42,3
ZD4522 20 mg	-41,9	-26,2	+9,2	-48,9
ZD4522 40 mg	-46,1	-25,5	+9,4	-54,6
Atorvastatin 10 mg	-32,0	-13,6	+6,8	-36,4
Atorvastatin 80 mg	-46,1	-30,6	-3,2	-50,2

Poznámka: V 2 pozitivní hodnota znamená střední % zvýšení hladiny lipidového parametru a negativní hodnota znamená střední % snížení hladiny lipidového parametru.

3	Ramenó studie	Poměry lipidů		
		(střední hodnota v 6. týdnu)		
		non HDL-C/HDL-C	TC/HDL-C	LDL-C/HDL-C
	Placebo	4,3	5,3	3,8
	ZD4522 1 mg	2,5	3,5	2,2
	ZD4522 2,5 mg	2,5	3,5	2,1
	ZD4522 5 mg	2,2	3,2	1,9
	ZD4522 10 mg	2,2	3,2	1,8
	ZD4522 20 mg	1,8	2,8	1,4
	ZD4522 40 mg	1,5	2,5	1,3
	Atorvastatin 10 mg	2,5	3,5	2,1
	Atorvastatin 80 mg	2,1	3,1	1,7

4 Účinky v každém rameni studie na procentuální změnu celkového cholesterolu od základny jsou uvedeny na obr. 1. Dávkování začalo při základně po přípravné dietní fázi v průběhu 6 týdnů, jak je uvedeno ve shora uvedeném klinickém protokole. Dávkování bylo ukončeno 6 týdnů po základně.

5. Účinky v každém rameni studie na procentuální změnu LDL cholesterolu (výpočet podle Friedewaldovy rovnice) od základny jsou uvedeny na obr. 2. Dávkování začalo při základně po přípravné dietní fázi v průběhu 6 týdnů, jak je uvedeno ve shora uvedeném klinickém protokole. Dávkování bylo ukončeno 6 týdnů po základně.

6. Účinky v každém rameni studie na procentuální změnu HDL cholesterolu od základny jsou uvedeny na obr. 3. Dávkování začalo při základně po přípravném dietní fázi v průběhu 6 týdnů, jak je uvedeno ve shora uvedeném klinickém protokole. Dávkování bylo ukončeno 6 týdnů po základně.

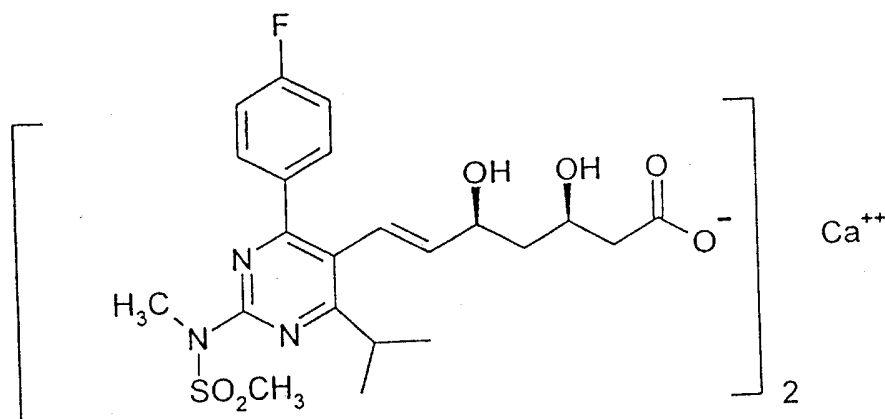
7. Účinky v každém rameni studie na procentuální změnu apolipoproteinu B-100 od základny jsou uvedeny na obr. 4.

18.07.01

Dávkování začalo po přípravné dietní fázi v průběhu 6 týdnů od základny, jak je uvedeno ve shora uvedeném klinickém protokole. Dávkování bylo ukončeno 6 týdnů po základně.

8. Účinky v každém rameni studie na procentuální změnu triglyceridů od základny jsou uvedeny na obr. 5. Dávkování začalo při základně po přípravné dietní fázi v průběhu 6 týdnů, jak je uvedeno ve shora uvedeném klinickém protokole. Dávkování bylo ukončeno 6 týdnů po základně.

Je samozřejmé, že mohou být s prostředkem za účelem demonstrování vynálezu provedeny alternativní nebo dodatečné kratší nebo delší studie, jakož i jiné randomizované dvojnásobně slepé, popřípadě placebem kontrolované studie se zvolenými dávkami prostředku a se zvolenými dávkami komerčně dostupných statinů (např. atorvastatinu, pravastatinu, simvastatinu) jako srovnávacími přípravky u pacientů s hypercholesterolémií s nebo bez anamnézy CHD nebo PVD nebo s rizikovými faktory pro to, s měřením změn v LDL-C a jiných lipidech nebo lipidoproteinových frakcích a bezpečnosti prostředku, pokud se například týká hladin stransaminázy v séru.



Vzorec I

18.07.01

PV 2001- 2631

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučeniny (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu orální dávkovací formy obsahující 5 až 80 mg sloučeniny pro použití při snižování hladin LDL-C o 40 % nebo více nebo/a snižování hladin celkového cholesterolu o 30 % nebo více nebo/a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více nebo/a snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 30 % nebo více nebo/a zvyšování hladin HDL/C o 5 % nebo více, u lidského pacienta, u něhož je tato léčba indikována, přičemž se sloučenina podává v dávce 5 až 80 mg za den.

2. Použití sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1 pro výrobu orální dávkovací formy obsahující 5 až 10 mg sloučeniny pro použití při snižování hladin LDL-C o 40 % nebo více nebo/a snižování hladin celkového cholesterolu o 30 % nebo více nebo/a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více nebo/a snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 30 % nebo více nebo/a zvyšování hladin HDL/C o 5 % nebo více u lidského pacienta, u něhož je tato léčba indikována, přičemž se sloučenina podává v dávce 5 až 10 mg za den.

3. Použití sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 2 pro výrobu orální dávkovací formy obsahující 5 až 10 mg sloučeniny pro použití při snižování hladin LDL-C o 45 % nebo více u lidského pacienta, u něhož je tato léčba indikována.

4. Použití sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 2 pro výrobu orální dávkovací formy obsahující 5 až 10 mg sloučeniny pro použití při snižování hladin celkového cholesterolu o 35 % nebo více u lidského pacienta, u něhož je tato léčba indikována.

18.07.01

5. Použití sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 2 pro výrobu orální dávkovací formy obsahující 5 až 10 mg sloučeniny pro použití při snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více u lidského pacienta, u něhož je tato léčba indikována.

6. Použití sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 2 pro výrobu orální dávkovací formy obsahující 5 až 10 mg sloučeniny pro použití při snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 35 % nebo více u lidského pacienta, u něhož je tato léčba indikována.

7. Použití sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 2 pro výrobu orální dávkovací formy obsahující 5 až 10 mg sloučeniny pro použití při zvyšování hladin HDL-C o 8 % nebo více u lidského pacienta, u něhož je tato léčba indikována.

8. Použití podle nároků 1 až 7, při kterém se orální dávkovací forma podává jako jediná dávka jednou za den.

9. Farmaceutický přípravek uzpůsobený pro orální podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 5 až 80 mg (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

10. Farmaceutický přípravek uzpůsobený pro orální podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 5 až 10 mg (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

11. Farmaceutický přípravek podle nároků 9 nebo 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje 5,2 až 10,4

mg vápenaté soli (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

12. Způsob přípravy farmaceutického přípravku podle nároků 9, 10 nebo 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se smísí sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

13. Způsob snižování hladin LDL-C o 40 % nebo více nebo/a snižování hladin celkového cholesterolu o 30 % nebo více nebo/a snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více nebo/a snižování hladin apolipoproteinu B-100 o 30 % nebo více nebo/a zvyšování hladin HDL/C o 5 % nebo více, u lidského pacienta, u něhož je tato léčba indikována, orálním podáním 5 až 80 mg (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podává 5 až 10 mg (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli za den.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je to způsob snižování hladin LDL-C o 45 % nebo více.

16. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je to způsob snižování hladin celkového cholesterolu o 35 % nebo více.

17. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je to způsob snižování hladin triglyceridů o 10 % nebo více.

18.07.01

18. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je to způsob snižování hladin apoproteinu B-100 o 35 % nebo více.

19. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je to způsob zvyšování hladin HDL-C o 10 % nebo více.

20. Způsob snižování poměru lipidů LDL-C/HDL-C pod 2,0 u pacienta, u kterého byla indikována tato léčba, podáváním 5 až 10 mg (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli za den.

21. Dávkovací režim, v y z n a č u j í c í se podáváním dávky 5 až 10 mg (E)-7-(4-(4-fluorfenyl)-6-isopropyl-2-(methyl(methylsulfonyl)amino)pyrimidin-5-yl)-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli za den pacientovi, který má

- (i) hladinu LDL-C 160 mg/dl nebo vyšší bez chronické kardiální choroby nebo periferní vaskulární choroby a jeden nebo žádný rizikový faktor pro tuto chorobu,
- (ii) hladinu LDL-C vyšší než 130 mg/dl s chronickou kardiální chorobou nebo periferní vaskulární chorobou a dvěma nebo více rizikovými faktory pro tuto chorobu nebo
- (iii) hladinu LDL-C vyšší než 100 mg/dl s klinicky evidentní chronickou kardiální chorobou nebo periferní vaskulární chorobou.

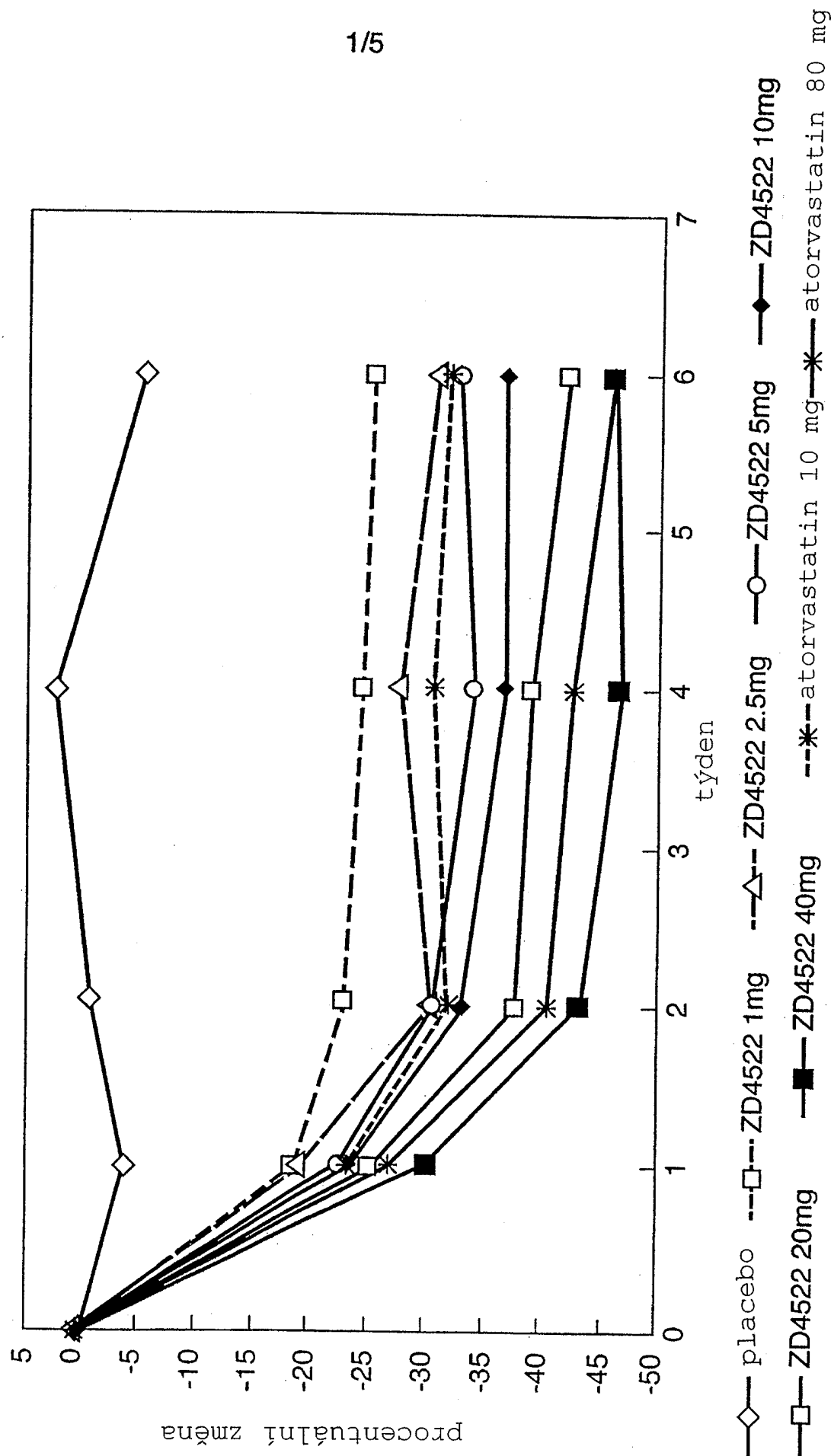
Zastupuje

18.07.01

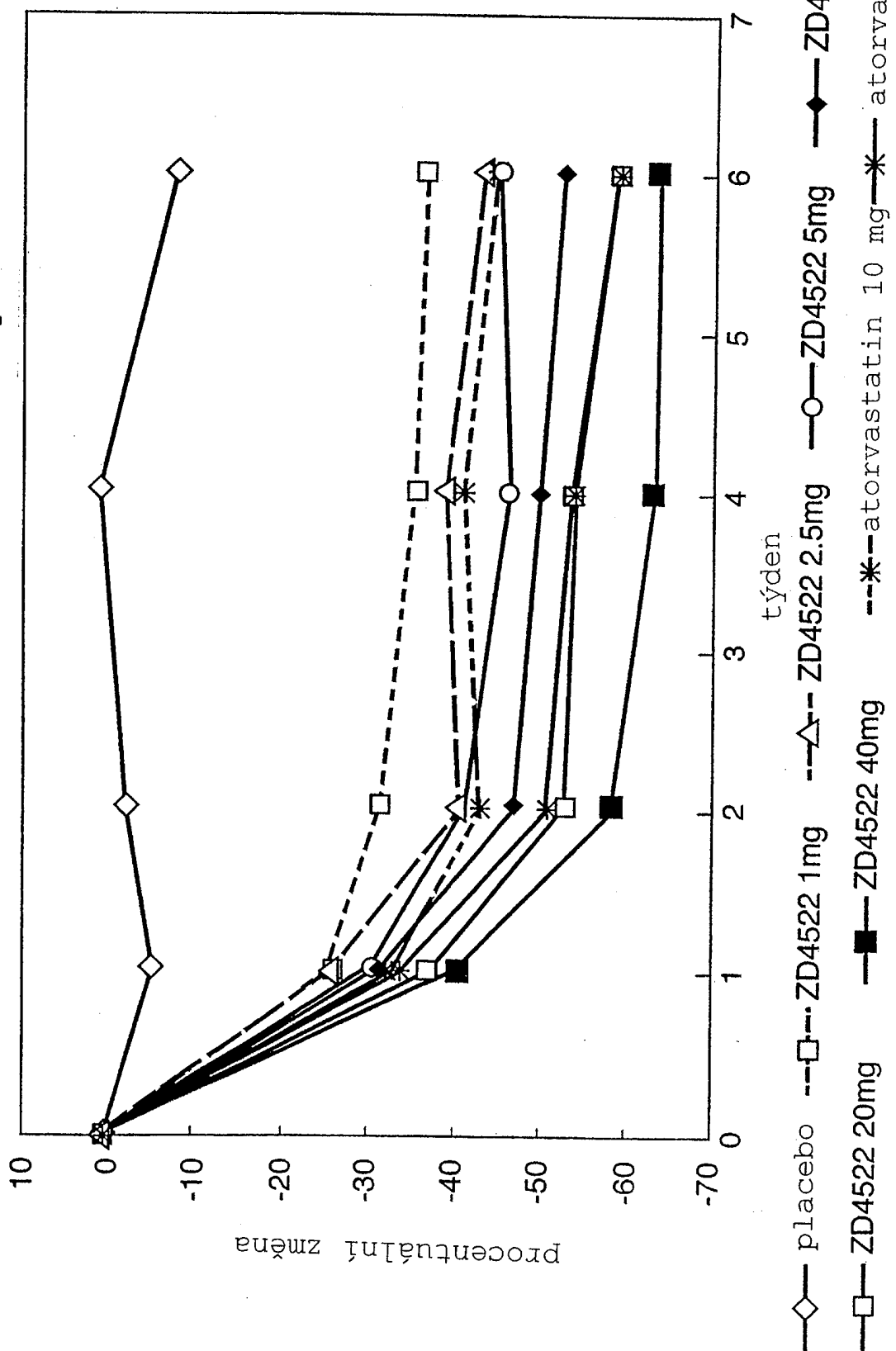
PV 2004 - 2631

1/5

Obr. 1
Celkový cholesterol
Procentuální změna od základny



Obr. 2
LDL cholesterol (Friedewald)
Procentuální změna od základny



18.07.01

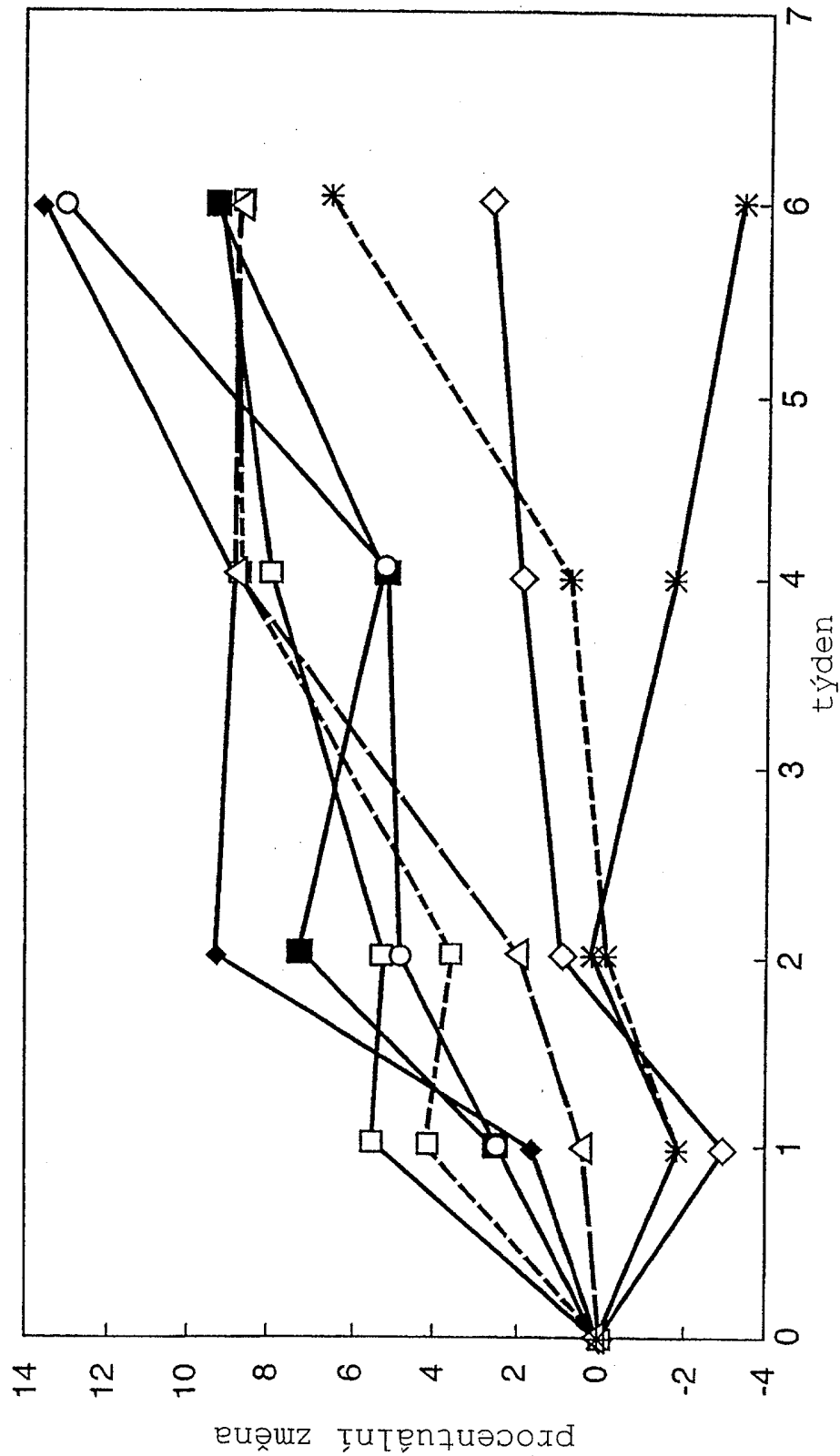
PV 2001-2631

3/5

Obr. 3

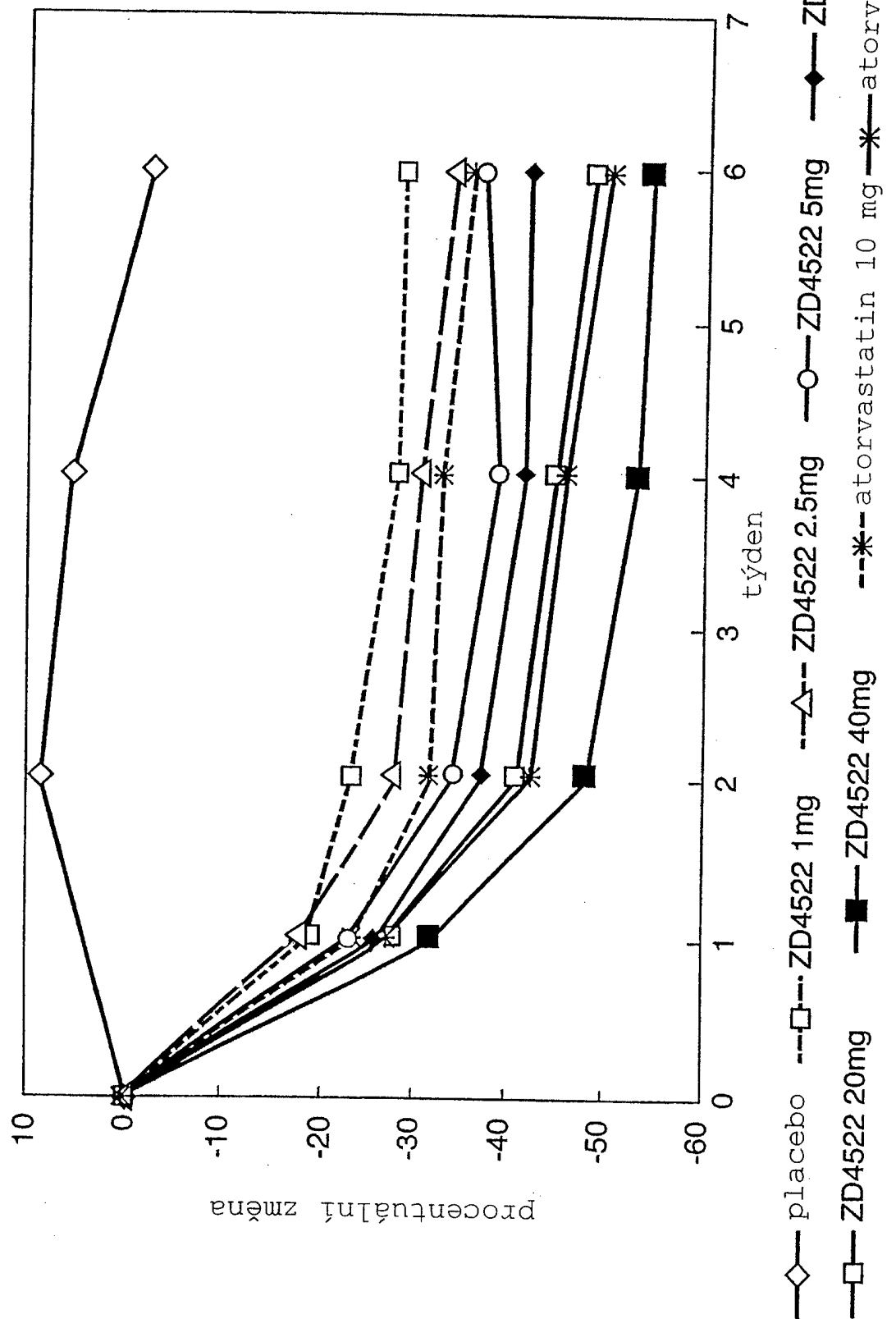
HDL cholesterol

Procentuální změna od základny



◇— ZD4522 20mg ▢— ZD4522 40mg ▴— ZD4522 1mg ▴— ZD4522 2.5mg ○— ZD4522 5mg ◆— ZD4522 10mg
 — atorvastatin 10 mg *— atorvastatin 80 mg

Obr. 4
Apolipoprotein B-100
 Procentuální změna od základny



18.07.01

PV 2001-2631

5/5

Obr. 5
Triglyceridy
Procentuální změna od základny

