

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

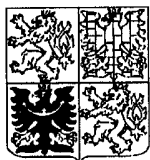
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1271-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02. 10. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.11.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/006155**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/15854**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/16184**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/40
A 61 K 31/41
A 61 K 31/44
A 61 K 31/215

(71) Přihlášovatel:

WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris
Plains, NJ, US;

(72) Původce:

Bocan Thomas M. A., Ann Arbor, MI, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob regulace koncentrace lipidů a
farmaceutická kompozice pro tento
způsob**

(57) Anotace:

Vynález se týká kombinace ACAT inhibitoru, například [[2,4,6-tris /1-methylenet-hyl/fenyl]-acetyl]-2,6-bis/1-methylethyl/fenylesteru kyseliny sulfamové a HMG-CoA.reduktázového inhibitoru, například atorvastatinu, který ovlivňuje regulaci lipidů. Kombinace činidel vede ke zvýšení redukce plazmy VLDL a LDL cholesterolu a zvýšení HDL cholesterolu oproti samotné účinné látce, která poskytuje slabší aterogenní lipoproteinový profil. Tato kombinace je použitelná při léčení pacientů s vývojem ischemických příznaků nebo při léčení pacientů, u kterých hrozí riziko tohoto vývoje za účelem obnovy aktivit dependentních na endogenním vaskulárním endotelu.

CZ 1271-98 A3

Způsob regulace koncentrace lipidů a farmaceutická kompozice pro tento způsob

Oblast techniky

Vynález se týká kombinace použitelné při léčení pacientů s vývojem ischemických syndromů nebo s rizikem tohoto vývoje za účelem obnovy aktivit dependentních na endogenném vaskulárním endotelu. Kombinace ACAT inhibitoru, například [[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]-acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)fenylesteru kyseliny sulfamové a HMG-CoA-reduktázového inhibitoru, například atorvastatinu, ovlivňuje regulaci lipidů. Kombinace činidel vede ke zvýšení redukce plazmy VLDL a LDL cholesterolu a zvýšení HDL cholesterolu oproti samotné účinné látce, která poskytuje slabší aterogenní lipoproteinový profil.

Dosavadní stav techniky

Léčení pacientů s vývojem ischemických syndromů nebo s rizikem tohoto vývoje dávkami HMG-CoA reduktázového inhibitoru, s cílem snížit hladinu celkového a LDL cholesterolu, je známé. Cílem tohoto léčení je obnova aktivit dependentních na endogenném vaskulárním endotelu, včetně vazodilatačních odezev, modulujících vaskulární tonus a proudění krve, antiadherentních vlastností cévní stěny a proti srážlivosti krevních destiček (WO 95/13063).

Ze zvířecích modelů je zřejmé, že sloučeniny, které inhibují enzym, acyl-koenzym A:cholesterol acyltransferázu (ACAT) budou účinnými anti-aterosklerotickými činidly, (Curr. Med. Chem., 1994;1:204-225). Je dobře známo, že

pokud je většina cholesterolu v plazmě nesena na lipoproteinech, obsahujících apolipoprotein B, například na nízkohustotních lipoproteinech (LDL-C) a velmi nízkohustotních lipoproteinech (VLDL-C), potom se zvyšuje riziko koronárně-arteriální choroby u člověka (Circulation, 1990;81:1721-1733). Na druhou stranu, vysoké úrovně cholesterolu nesené ve vysokohustotních lipoproteinech (HDL-C) jsou ochranou proti koronárně-arteriální chorobě (Am. J. Med., 1977;62:707-714). Takže účinná látka, která redukuje úroveň aterogenního LDL-C a VLDL-C a zvyšuje úroveň ochranného HDL-C, bude produkovat slabší aterogenní lipoproteinový profil a tak úspěšně působit na aterosklerotickou chorobu a její komplikace. Tento přínosný účinek byl demonstrován na člověku v Helsink Heart Study pomocí lipidového regulátoru gemfibrozilu, který snižuje LDL-C, zvyšuje HDL-C a redukuje výskyt koronárně-arteriálních nemocí (N. Engl. J. Med., 1987;317:1237-1245).

Podstata vynálezu

Nyní se ukázalo, že kombinace ACAT inhibitoru a HMG-CoA reduktázového inhibitoru, která pokud se podala v nízkotučné potravě, vede k vyšší redukci lipoproteinu, obsahujícího apo B než při aplikaci samotné nízkotučné diety, a lze tak dosáhnout normalizace profilu plazmového lipoproteinu. To znamená, že kombinované léčení má za následek vytvoření plazmového profilu, při kterém se snižuje riziko koronárně-arteriální nemocí.

Rovněž se ukázalo, že kombinace ACAT inhibitorů a HMG-CoA reduktázových inhibitorů redukuje cholesterylestery obohacené již existujícími aterosklerotickými lézemi stejnou měrou jako samotný HMG-CoA reduktázový inhibitor,

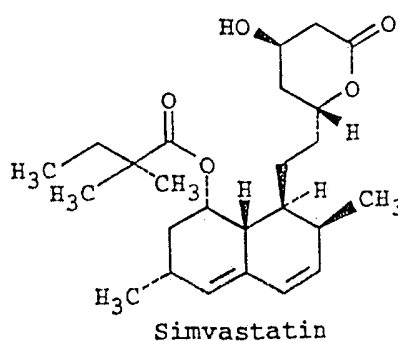
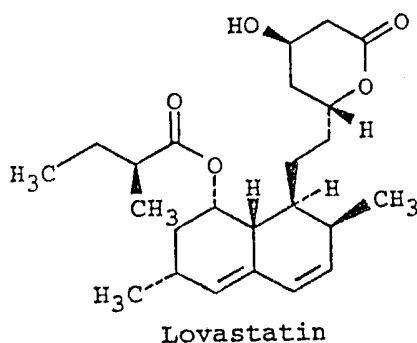
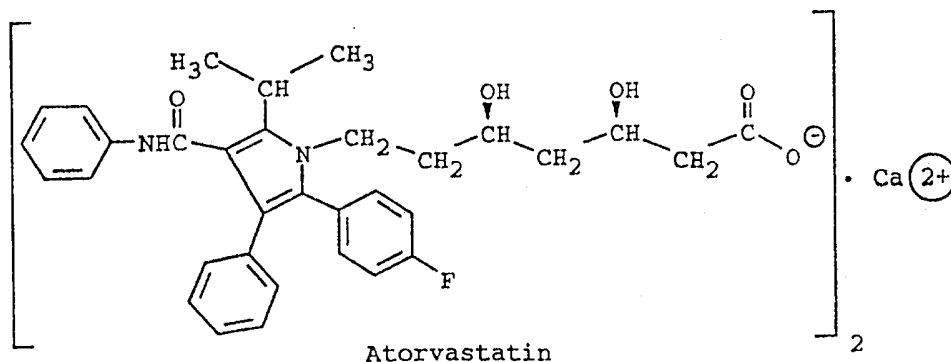
ale histologický charakter aterosklerotických lézí je méně komplikovaný. To znamená, že léze jsou méně náchylné k vyvolání infarktu myokardu.

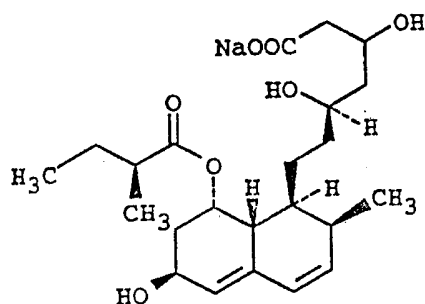
Nový způsob ošetření podle vynálezu zahrnuje podání ACAT inhibitoru a HMG-CoA reduktázového inhibitoru pacientovi, u kterého se vyskytlo riziko vývoje aterosklerózy, nebo pacientovi, u kterého byla tato choroba již diagnostikována, přičemž toto podání obnoví aktivity dependentní na endogenovém vaskulárním endotelu včetně zvýšení normální dilatační kapacity endotelu. Tento způsob lze použít pro indukování vazodilatace, za účelem modulace vaskulárního tonusu a proudění krve. Další zvýšení aktivit, dependentních na vaskulárním endotelu, zahrnuje snížení adherentních vlastností cévních stěn a snížení srážlivosti krevních destiček. Vhodnými subjekty pro způsob podle vynálezu jsou zejména ti jedinci, kteří současně vykazují příznaky aterosklerózy a ti, u nichž hrozí riziko vývoje různých akutních ischemických syndromů včetně jedinců s vysokým krevním tlakem, cukrovkou nebo hyperlipidemií a jedinci, kteří kouří.

Mezi různé akutní ischemické syndromy, které lze léčit způsobem podle vynálezu, lze zařadit: anginu pectoris, koronárně-arteriální chorobu (CAD), hypertenzi, cerebrovaskulární příhody, přechodné ischemické záchvaty, chronické obstruktivní pulmonální choroby, chronické hypoxické plicní choroby, pulmonální hypertenze, renální hypertenze, chronické renální choroby, mikrovaskulárních komplikací diabetu a vazookluzivních komplikací srpkovitosti.

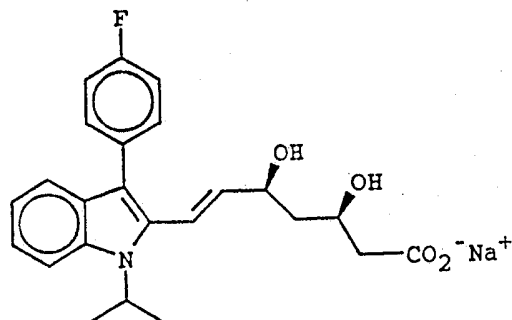
HMG-CoA reduktázový inhibitor, použitelný v rámci nového způsobu, může být zvolen ze skupiny zahrnující atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin a rivastatin; výhodné je jako HMG-CoA reduktázový inhibitor použít atorvastatin, lovastatin nebo simvastatin; nejvýhodnější je pro tyto účely atorvastatin.

Je známo, že HMG-CoA reduktázové inhibitory fungují jako antihypercholesterolemická činidla. Redukují hepatickou biosyntézu cholesterolu tím, že inhibují enzymovou HMG-CoA reduktázu, která katalyzuje raný, limitující krok při biosyntéze cholesterolu, kterým je konverze hydroxymethylglutarátu na mevalonát. Známé HMG-CoA reduktázové inhibitory zahrnují atorvastatin MEVACOR (lovastatin), ZOCOR (simvastatin), PRAVACHOL (pravastatin), LESCOL (fluvastatin) a rivastatin.

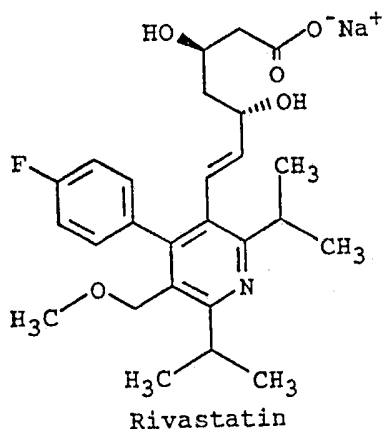




Pravastatin



Fluvastatin



Rivastatin

Doporučené dávky HMG-CoA reduktázového inhibitoru pro tento vynález jsou přibližně 5 až 80 mg na den, výhodně podávané v jedné dávce nebo v dělených dávkách.

Pacient se výhodně v průběhu léčení HMG-CoA reduktázovými inhibitory podrobí rozumné dietě zaměřené na snížení obsahu tuků.

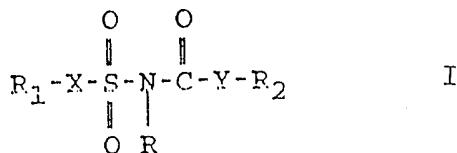
Terapie, zaměřená na snižování tuků, prováděná pomocí HMG-CoA reduktázových inhibitorů normalizuje vaskulární funkci u pacientů s hypercholesterolemií a/nebo koronárně-arteriální poruchou bez toho, že by bylo třeba provést podstatnou regresi aterosklerotických lézí. Koronární mikrocirkulace, která demonstruje rozšíření dependentní na značně poškozeném endotelu v přítomnosti hypercholesterolemie a aterosklerotické choroby, ale je zpravidla prostá ateromu, se pravděpodobně, jak se ukázalo,

vyznačuje zvýšením schopnosti terapie, snižující hladinu lipidů, zastavit progresi a/nebo podpořit regresi aterosklerózy v epikardiálních arteriích člověka.

Atorvastatin je popsán v patentu US 5,273,995 a příbuzné sloučeniny jsou popsány v patentu US 4,681,893.

Lovastatin a příbuzné sloučeniny jsou popsány v patentu US 4,231,938; simvastatin a příbuzné sloučeniny jsou popsány v patentu US 4,450,171 a patentu US 4,346,227; pravastatin a příbuzné sloučeniny jsou popsány v patentu US 4,346,227 a fluvastatin a příbuzné sloučeniny jsou popsány v patentu US 4,739,073; rivastatin a příbuzné sloučeniny jsou popsány v patentech US 5,177,080 a 5,006,530.

Sloučeniny, které účinně inhibují enzym acyl-koenzym A:cholesterol acyltransferázu (ACAT), brání intestinální absorpci dietního cholesterolu do krevního řečiště nebo reabsorpci cholesterolu, který již byl uvolněn do střeva, v důsledku tělu vlastní regulační činnosti. ACAT inhibující sloučeniny umožňují léčení hypercholesterolemie a aterosklerózy. Tyto sloučeniny zahrnují například sloučeninu obecného vzorce I



nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ve které:

X a Y se zvolí z atomu kyslíku, atomu síry a $(\text{CR}'\text{R}'')$ _n, ve kterém n znamená celé číslo od 1 do 4 a R' a R'' nezávisle znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu,

alkoxyskupinu, atom halogenu, hydroxyskupinu, acyloxyskupinu, cykloalkylovou skupinu, fenylovou skupinu, případně substituovanou, nebo R' a R'' společně tvoří spirocykloalkylovou nebo karbonylovou skupinu pod podmínkou, že alespoň jedno z X a Y znamená $(CR'R'')_n$ a R' a R'' znamená atom vodíku, n znamená 1 a R_1 a R_2 znamenají aryllovou skupinu;

R znamená atom vodíku, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu;

R_1 a R_2 se nezávisle zvolí z

(a) fenylové skupinu nebo fenoxyskupiny, které jsou nesubstituované nebo substituované jedním až pěti substituenty, zvolenými z fenylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která je přímá nebo větvená, alkokyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která je přímá nebo větvená, fenoxyskupiny, hydroxyskupiny, atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, nitroskupiny, trifluoromethylskupiny, karboxylové skupiny, -COOalkylové skupiny, ve které má alkylový zbytek 1 až 4 atomy uhlíku a je přímý nebo větvený, $-(CH_2)_pNR_3R_4$, ve kterém p znamená 0 nebo 1 a každé R_3 a R_4 se zvolí z atomu vodíku nebo přímé nebo větvené alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

(b) 1- nebo 2- naftylové skupiny, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním až třemi substituenty, zvolenými z fenylové skupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která je přímá nebo větvená, alkokyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která je přímá nebo větvená, fenoxyskupiny, hydroxyskupiny, atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu, nitroskupiny, trifluoromethylskupiny, karboxylové skupiny, -COOalkylové skupiny, ve které má alkylový zbytek 1 až

4 atomy uhlíku a je přímý nebo větvený, $-(CH_2)_pNR_3R_4$, ve kterém p znamená 0 nebo 1 a každé R_3 a R_4 se zvolí z atomu vodíku nebo přímé nebo větvené alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

(c) arylalkylové skupiny;

(d) přímého nebo větveného alkylového řetězce s jedním až 20 atomy uhlíku, který je nasycený nebo obsahuje 1 až 3 dvojné vazby; nebo

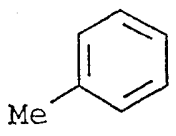
(e) adamantylové nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku;

pod podmínkou, že:

(i) pokud X znamená $(CH_2)_n$, Y znamená atom kyslíku a R_1 znamená substituovanou fenylovou skupinu, potom R_2 znamená substituovanou fenylovou skupinu;

(ii) pokud Y znamená atom kyslíku, X znamená $(CH_2)_n$, R_2 znamená fenylovou nebo naftylovou skupinu, potom R_1 neznámá přímý nebo větvený alkylový řetězec; a

(iii) následující sloučeniny jsou vyloučeny:

X	Y	R	R_1	R_2
CH_2	O	H	$(CH_2)_2CH_3$	Ph
CH_2	O	H	CH_3	Ph
CH_2	O	H		i-Pr

ACAT inhibitor, použitelný v rámci způsobu podle vynálezu lze zvolit z libovolné účinné sloučeniny, zejména

sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I, výhodně [[2,4,6-tris(methylethyl)-fenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)fenylesteru kyseliny sulfamové; 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl-[[2,6-bis(1-methylethyl)-fenyl]sulfonyl]-karbamátu monosodné soli; dodecylesteru N-(2,6-diisopropyl-fenyl)-2-fenylmalonaminové kyseliny; N-(2,6-diisopropyl-fenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenyl-acetamidu; 2,2-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyfenyl)docetan-amidu; a monohydrochloridu N-[2,6-bis(1-methylethyl)fenyl]-N'-[[1-[4-(dimethylamino)fenyl]cyklopentyl]methyl]močoviny.

Doporučené dávky ACAT inhibitoru, pro použití podle vynálezu, jsou přibližně 50 až 1 500 mg na den, výhodně podávané v jedné dávce nebo dělených dávkách.

Zvláště použitelným ACAT inhibitorem je 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]acetyl]-sulfamát, popsáný v přihlášce US 08/223,932, podané 13. dubna 1994.

Dalšími ACAT inhibitory jsou monosodná sůl 2,6-bis-(1-methylethyl)fenyl[[2,6-bis(1-methylethyl)fenoxy]-sulfonyl]-karbamátu a podobné sloučeniny, které jsou popsány v patentu US 5,245,068; dodecylester N-(2,6-diisopropyl-fenyl)-2-fenylmalonaminokyseliny a podobné sloučeniny, které jsou popsány v patentu US 5,420,339; N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenyl-acetamid a podobné sloučeniny, které jsou popsány v patentu US 5,366,987 a oddělený patent US 5,441,975; monohydrochlorid N-[2,6-bis(1-methylethyl)fenyl]-N'-[[1-[4-(dimethylamino)fenyl]cyklopentyl]methyl]močoviny popsáný v patentu US 5,015,644 a 2,2-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxy-fenyl)docetanamid a podobné sloučeniny, popsané v patentu US 4,716,175.

Modifikace lipidů a antiaterosklerotické působení 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]acetyl]sulfamátu, atorvastatinu a kombinace obou sloučenin se testovaly na králičím modelu aterosklerózy, u kterého kombinace hypercholesterolemie a chronického endotelového obnažení kyčelně stehenní artérie podpořila vývoj léze.

Model aterosklerózy představoval patnáctitýdenní lézi indukující fáze následovanou osmitýdenní drogově intervenční fází. Hlavním znakem protokolu je, že po devíti týdnech 0,5% cholesterolové (C), 0,3% podzemnicové (PNO), 3% kokosové (CNO) olejové dietní plazmy se hladiny cholesterolu normalizovaly podáním 0% C, 3% PNO, 3% CNO diety před podáním účinné látky. Zvířata se nahodile zvolila na základě jejich středních celkových úrovní cholesterolu v plazmě a podala se jim strava, obsahující 0% C, 3% PNO, 3% CNO, samotná nebo obsahující 10 mg/kg N-2,6-diisopropyl-fenyl-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamidu, 5 mg/kg atorvastatinu nebo 10 + 5 mg/kg N-(2,6-diisopropyl-fenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamidu + atorvastatinu po následujících osm týdnů.

Při porovnání těchto modelů s neléčenými kontrolními modely, krmenými stravou bohatou na cholesterol, se úroveň celkového cholesterolu v plazmě v případě 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]acetyl]sulfamátu nezměnily, ale v případě atorvastatinu a kombinace 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]acetyl]sulfamátu + atorvastatinu se tyto úrovně snížily o 43 %, resp. o 67 %. Se změnami celkového cholesterolu v plazmě souvisely i podstatné změny v distribuci plazmového lipoproteinu. 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]acetyl]sulfamát redukoval procenta VLDL-cholesterolu (VLDL-C) a zvyšoval

procenta LDL-cholesterolu (LDL-C); atorvastatin měl omezené účinky; a po kombinovaném léčení se procento VLDL-C a LDL-C snížilo a procento HDL-cholesterolu se zvýšilo.

Výsledky jsou shrnuty v níže uvedené tabulce I.

TABULKA I. Distribuce lipoproteinu, vyjádřená jako procento celkového cholesterolu plazmy

	VLDL	LDL	HDL
progresní kontrola	16	60	24
2,6-bis(1-methylethyl)- fenyl[[2,4,6-tris(1- methylethyl)fenyl]acetyl]- sulfamát (10 mg/kg)	5	73	22
atorvastatin (5 mg/kg)	14	48	38
2,6-bis(1-methylethyl)- fenyl[[2,4,6-tris(1-methyl- ethyl)fenyl]acetyl]sulfamát + atorvastatin (10 + 5 mg/kg)	4	35	60

Rovněž se provedla analýza vaskulárního obohacení cholesterylesterem (CE), výskytu komplexních aterosklerotických lézí, makroskopického rozsahu torakální aortální aterosklerózy a velikosti a složení kyčelně stehenní léze. 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]acetyl]sulfamát neměl vliv na CE obohacení torakální aorty a kyčelně stehenní arterie, a na makroskopický rozsah lézového pokrytí v torakální aortě, nicméně výskyt komplexních fibrózních plak uvnitř kyčelně stehenní arterie se snížil z 50 % na 14 %. Atorvastatin snížil obohacení CE v obou vaskulárních oblastech o 27 % na 41 % bez toho, že by změnil makroskopický rozsah

torakálních lézí a výskyt fibrózních plak. Kombinace 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]-acetyl]-sulfamátu + atorvastatinu neovlivnila obohacení CE v torakální aortě a makroskopický rozsah torakálně aortálních lézí, nicméně kyčelně stehenní CE obsah se snížil o 23 % a obsah fibrózních plak se snížil na 17 %. Porovnání údajů s údaji v kontrolním čase nula, tj. před podáním drogy, atorvastatin samotný a v kombinaci s 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]-acetyl]sulfamátem podstatně snižují CE obohacení kyčelně stehenní arterie. Morfometrická analýza kyčelně stehenní arterie ukázala, že atorvastatin snižuje velikost léze, zatímco kombinace atorvastatinu a 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]-acetyl]sulfamátu podstatně snižuje monocyto-makrofágový obsah léze bez toho, že by měnila její velikost. Samotný 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)-fenyl]acetyl]sulfamát nemá vliv na velikost nebo složení kyčelně stehenní léze.

Je tedy zřejmé, že kombinace N-2,6-diisopropylfenyl-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamidu a atorvastatinu, podaná v nízkotučné stravě, bude mít za následek větší redukci lipoproteinu obsahujícího apo B v plazmě, než by mělo každé z těchto činidel podané samostatně, a že se dosáhne normalizace distribuce lipoproteinu v plazmě. Atorvastatin nejen, že oslabuje obohacení vaskulatury cholesterylesterem, ale rovněž snižuje lipidové obohacení již existující aterosklerotické léze. Kombinace 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]acetyl]-sulfamátu a atorvastatinu redukuje CE obohacení již existujících aterosklerotických lézí stejnou měrou jako



atorvastatin samotný, ale histologický charakter aterosklerotických lézí není tak složitý.

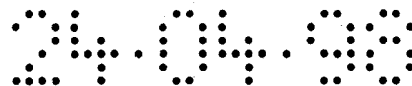
Pro přípravu farmaceutických kompozic ze sloučenin podle vynálezu lze použít pevné nebo kapalně inertní farmaceuticky přijatelné nosiče. Pevné formy přípravků zahrnují prášky, tablety, dispergační granule, kapsle a oplatky.

Pevným nosičem může být jedna nebo více látek, které mohou rovněž působit jako ředidla, ochucovadla, solubilizační činidla, maziva, suspenzační činidla, vazebná činidla nebo tablety, dezintegrující činidla, nebo mohou tvořit zapouzdřující materiál.

U prášků je nosičem jemně rozptýlená pevná látka, která tvoří směs s jemně rozptýlenou účinnou složkou. U tablet je účinná složka smísená ve vhodném poměru s nosičem, který má nezbytné vazebné vlastnosti, a slisována na požadovaný tvar a velikost.

Prášky a tablety výhodně obsahují přibližně 5 hm.% až 70 hm.% účinné složky. Vhodnými nosiči jsou hydrogenuhličitan hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, laktóza, cukr, pektin, dextrin, škrob, tragant, methylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza, vosk s nízkou teplotou tání, kakaové máslo apod..

Výraz „příprava“, jak je zde uveden, zahrnuje formulaci účinné sloučeniny se zapouzdřujícím materiálem, kterým je nosič, za vzniku kapsle, ve které je účinná složka (spolu nebo bez dalších nosičů) obklopena nosičem. Podobným způsobem nosič působí v oplatkách nebo transdermálních systémech.



Tablety, prášky, oplatky a kapsle lze použít jako pevné dávkové formy vhodné pro orální podání.

Kapalné formy přípravků zahrnují roztoky, suspenze nebo emulze vhodné pro orální podání. Vodné roztoky pro orální podání lze připravit rozpuštěním účinné sloučeniny ve vodě a přidáním vhodných ochucovadel, barviv, stabilizátorů a zahušťovadel podle potřeby. Vhodné suspenze pro orální užití lze připravit dispergováním jemně rozptýlené účinné složky ve vodě společně s viskózním materiálem, například přírodními nebo syntetickými gumami, pryskyřicemi, methylcelulózami, natriumkarboxymethylcelulózou a dalšími suspenzačními činidly, známými ve farmaceutickém průmyslu.

Farmaceutický přípravek má výhodně formu jednotkové dávky. V takové formě se přípravek rozdělí do jednotkových dávek, obsahujících vhodné množství účinné složky. Jednotkovou dávkovou formou může být balený přípravek, obsahující diskrétní množství přípravku, například balené tablety, kapsle a prášky v lahvičkách nebo ampulích. Jednotkovou dávkovou formou může být rovněž samotná kapsle, oplatka nebo tableta nebo vhodný počet těchto zabalených forem.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice pro regulaci koncentrace lipidů u savce, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje terapeuticky účinná množství acyl-CoA cholesterol O-acyltransferázového (ACAT) inhibitoru a HMG-CoA reduktázového inhibitoru.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že ACAT inhibitorem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z:

[[2,4,6-tris(methylethyl)-fenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)fenylesteru kyseliny sulfamové;

2,6-bis(1-methylethyl)fenyl-[[2,6-bis(1-methylethyl)-fenyl]sulfonyl]karbamátu monosodné soli;

dodecylesteru N-(2,6-di-isopropyl-fenyl)-2-fenylmalonamino-
vé kyseliny;

N-(2,6-diisopropyl-fenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamidu;

2,2-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyfenyl)docetanamidu; a

monohydrochloridu N-[2,6-bis(1-methylethyl)fenyl]-N'-[[1-[4-(dimethylamino)fenyl]cyklopentyl]methyl]močoviny;

a HMG-CoA reduktázovým inhibítorem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y - z n a č e n á t í m , že ACAT inhibítorem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z

2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)-fenyl]acetyl]sulfamátu;

dodecylesteru kyseliny N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-fenyl-malonové; a

N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamidu; a

HMG-CoA reduktázovým inhibítorem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

4. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y - z n a č e n á t í m , že ACAT inhibítorem je 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)-fenyl]acetyl]-sulfamát a HMG-CoA reduktázový inhibitor se zvolí z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

5. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y - z n a č e n á t í m , že obsahuje terapeuticky účinná

množství 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]acetyl]-sulfamátu a atorvastatinu společně s farmaceuticky přijatelným nosičem.

6. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 pro obnovu aktivit dependentních na endogenním vaskulárním endotelu zahrnujících zabránění srážlivosti krevních destiček, snížení adherentních vlastností cévních stěn a indukování vazodilatace modulující vaskulární tonus a proudění krve u savce, který potřebuje toto ošetření, v y z n a č e n á t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství jedné nebo několika ACAT inhibujících sloučenin a jednoho nebo více HMG-CoA reduktázových inhibitorů.

7. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, v y z n a č e n á t í m , že se ATAC inhibitor zvolí z:

[[2,4,6-tris(methylethyl)-fenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)fenylesteru kyseliny sulfamové;

2,6-bis(1-methylethyl)fenyl-[[2,6-bis(1-methylethyl)-fenyl]sulfonyl]karbamátu monosodné soli;

dodecylesteru N-(2,6-di-isopropyl-fenyl)-2-fenylmalonamínové kyseliny;

N-(2,6-diisopropyl-fenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamidu;

2,2-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyfenyl)docetanamidu; a

monohydrochloridu N-[2,6-bis(1-methylethyl)fenyl]-N'-[[1-[4-(dimethylamino)fenyl]cyklopentyl]methyl]močoviny;

a HMG-CoA reduktázovým inhibítozem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

8. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, v y - z n a č e n á t í m , že ACAT inhibítozem je 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)-fenyl]acetyl]-sulfamát; a HMG-CoA reduktázovým inhibítozem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

9. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, v y - z n a č e n á t í m , že ACAT inhibítozem je 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)-fenyl]acetyl]-sulfamát a HMG-CoA reduktázový inhibítoz se zvolí ze simvastatinu a atorvastatinu.

10. Farmaceutická kompozice podle nároku 6, v y - z n a č e n á t í m , že terapeuticky účinnou dávkou ACAT inhibítozu je 50 až 1500 mg na den a terapeuticky účinnou dávkou HMG-CoA reduktázového inhibítozu je přibližně 5 až 80 mg/den.

11. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 pro prevenci a/nebo léčení nemocí souvisejících s endotelovou

disfunkcí zvolenou ze skupiny zahrnující anginu pectoris, koronárně-arteriální chorobu (CAD), hypertenzi, cerebrovaskulární příhody, přechodné ischemické záchvaty, chronické obstruktivní pulmonální choroby, chronické hypoxické plicní choroby, pulmonální hypertenze, renální hypertenze, chronické renální choroby, diabetické mikrovaskulární komplikace a vazookluzivní komplikace srpkovitosti, v y z n a č e n á t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství jedné nebo několika ACAT inhibičních sloučenin a jedné nebo několika HMG-CoA reduktázových inhibitorů savci, který to vyžaduje, za účelem zabránění srážení krevních destiček, snížení adherentních vlastností cévních stěn a indukování vazodilatace modulující vaskulární tonus a proudění krve u tohoto savce.

12. Farmaceutická kompozice podle nároku 11, v y z n a č e n á t í m , že zahrnuje [[2,4,6-tris(methylethyl)-fenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)-fenylester kyseliny sulfamové; 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl-[[2,6-bis(1-methyl-ethyl)fenyl]sulfonyl]karbamát monosodné soli; dodecylester N-(2,6-di-isopropyl-fenyl)-2-fenyl-malonaminové kyseliny; N-(2,6-diisopropyl-fenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamid; 2,2-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyfenyl)-docetanamid; a monohydrochlorid N-[2,6-bis(1-methylethyl)fenyl]-N'-[[1-[4-(dimethylamino)-fenyl]cyklo-pentyl]methyl]močoviny; a HMG-CoA reduktázovým inhibitorem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

13. Farmaceutická kompozice podle nároku 11, v y -
z n a č e n á t í m , že zahrnuje 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)-fenyl]acetyl]-sulfamát; dodecylester kyseliny N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-fenyl-malonaminové; a N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamid; a HMG-CoA reduktázovým inhibitem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

14. Farmaceutická kompozice pro stabilizaci aterosklerotické léze a pro prevenci plakového protržení u savce, trpícího aterosklerózou, v y z n a č e n á t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinných množství acyl-CoA cholesterol O-acyltransferázového (ACAT) inhibitoru a HMG-CoA reduktázového inhibitoru.

15. Farmaceutická kompozice podle nároku 14, v y -
z n a č e n á t í m , že zahrnuje podání [[2,4,6-tris(methylethyl)-fenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methyl-ethyl)-fenylesteru kyseliny sulfamové; 2,6-bis(1-methylethyl)-fenyl-[[2,6-bis(1-methyl-ethyl)fenyl]sulfonyl]karbamátu monosodné soli; dodecylesteru N-(2,6-di-isopropyl-fenyl)-2-fenylmalonaminové kyseliny; N-(2,6-diisopropyl-fenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamidu; 2,2-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyfenyl)-docetanamidu; a monohydrochloridu N-[2,6-bis(1-methylethyl)fenyl]-N'-[[1-[4-(dimethylamino)-fenyl]cyklopentyl]methyl]močoviny; a HMG-CoA reduktázovým inhibitem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z

rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

16. Farmaceutická kompozice podle nároku 14, v y - z n a č e n á t í m , že zahrnuje 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)-fenyl]acetyl]-sulfamát; dodecylester kyseliny N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-fenylmalonaminové; a N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamid; a HMG-CoA reduktázovým inhibitem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

17. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 pro prevenci náhlé ischemické smrti u pacienta, u kterého hrozí riziko této smrti, v y z n a č e n á t í m , že zahrnuje podání terapeuticky účinných množství acyl-CoA cholesterol O-acyltransferázového (ACAT) inhibitoru a HMG-CoA reduktázového inhibitoru.

18. Farmaceutická kompozice podle nároku 17, v y - z n a č e n á t í m , že ACAT inhibitem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z [[2,4,6-tris(methylethyl)-fenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methyl-ethyl)fenylesteru kyseliny sulfamové; 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl-[[2,6-bis(1-methyl-ethyl)fenyl]sulfonyl]karbamátu monosodné soli; dodecylesteru N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-fenylmalonaminové kyseliny; N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamidu; 2,2-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxy-

15.09.98

22

fenyl)docetanamidu; a monohydrochloridu N-[2,6-bis(1-methylethyl)fenyl]-N'-[[1-[4-(dimethylamino)fenyl]-cyklopentyl]methyl]močoviny; a HMG-CoA reduktázovým inhibitorem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

19. Farmaceutická kompozice podle nároku 17, v y - z n a č e n á t í m , že zahrnuje 2,6-bis(1-methylethyl)fenyl[[2,4,6-tris(1-methylethyl)-fenyl]acetyl]-sulfamát; dodecylester kyseliny N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-fenylmalonaminové; a N-(2,6-diisopropylfenyl)-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-fenylacetamid; a HMG-CoA reduktázovým inhibitorem je jedna nebo několik sloučenin zvolených z rivastatinu, lovastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu a atorvastatinu.

Zastupuje: