

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

301 424

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-1677**
(22) Přihlášeno: **17.12.2001**
(30) Právo přednosti: **18.12.2000 WO PCT/US2000/342**
46
(40) Zveřejněno: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)
(47) Uděleno: **15.01.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **24.02.2010**
(Věstník č. 8/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/US2001/048808**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/049646**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 795327 A; US 6162802; CZ 1997-3138 A3.

Bazil M. K. et al., Hemodynamic effects of amlodipine and benazeprilat in spontaneously hypertensive rats, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, New York, vol. 21, no. 3, 01.03.1993, s. 405-411; Kuschner E. et al., Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5mg/benazepril 20mg compared with amlodipine 5mg, benazepril 20mg, and placebo, *Clinical Therapeutics*, vol. 18, no. 6, p. 1213-1224; Weir, M.R., Effects of low dose combination therapy with amlodipine/ benazepril on systolic blood pressure, *Cardiovascular reviews and reports*, vol. 20, no. 7, 1999, p. 368-374; Messerli, F.H., et al., Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist ..., *American Journal of Cardiology*, vol. 86, no. 11, 01.12.2000, p. 1182-7.

(73) Majitel patentu:

NOVARTIS AG, Basel, CH

(72) Přivodce:

Comfort Ann Reese, New City, NY, US
Daley William Lionel, Morris Plains, NJ, US
Fleres Santo Joseph, Hillsborough, NJ, US
Royce Alan Edward, Saylorsburg, PA, US
Webb Randy Lee, Flemington, NJ, US
Wei William Shifeng, Belle Mead, NJ, US

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

**Použití kombinace obsahující ACE-inhibitor
zvolený z množiny zahrnující benazepril,
benazeprilat a jejich farmaceuticky přijatelné
solí**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití kombinace obsahující ACE-inhibitor zvolený z množiny zahrnující benazepril, benazeprilat a jejich farmaceuticky přijatelné soli a amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl pro výrobu léčiva určeného pro léčení, prevenci nebo odklad rozvoje stavu zvoleného z množiny zahrnující hypertenzi, anginu pectoris, infarkt myokardu, aterosklerózu, diabetickou nefropatii, diabetickou srdeční myopatii, renální nedostatečnost, periferní vaskulární onemocnění, hypertrofii levé srdeční komory, poruchu poznání, cerebrovaskulární onemocnění související s krevním tlakem, mrtvici, pulmonární onemocnění nebo pulmonární hypertenzi a bolest hlavy, přičemž množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 6 mg až 40 mg volné báze a množství ACE-inhibitoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 20 mg až 160 mg benazepril-hydrochloridu.

CZ 301424 B6

Použití kombinace obsahující ACE–inhibitor zvolený z množiny zahrnující benazepril, benazeprilát a jejich farmaceuticky přijatelné soli

5 Oblast techniky

Vynález se týká použití kombinace obsahující ACE–inhibitor zvolený z množiny zahrnující benazepril, benazeprilát a jejich farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léčiva.

10

Dosavadní stav techniky

15 Blokátory vápníkových kanálků (CCBs, Calcium Chanel Blockers) a inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEIs, Angiotenzin Converting Enzyme Inhibitors) jsou v rozsáhlé míře používány pro léčení hypertenze a přidružených onemocnění a stav. Zástupcem skupiny blokátů-
rů vápníkových kanálků je amlodipin, zatímco zástupcem skupiny inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin je benazepril nebo benazeprilát.

20 Amlodipin je 3–ethyl–5–methylester kyseliny 2–[(2–aminomethoxy)methyl–4–(2–chlorfenyl)–1,4–dihydro–6–methyl–3,5–pyridindikarboxylové. Tato látka je komerčně dostupná ve formě jejího besylátu pod ochrannou známkou Norvasc jako antihypertenzní účinná látka. Amlodipin může být podáván ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Pokud jsou zde uváděny dávky amlodipinu, je třeba uvést, že tyto dávky jsou množství odpovídající ekvivalentům amlodipinu ve formě volné báze a to bez ohledu na použitou aktuální formu soli, pokud není
25 výslovně uvedeno jinak.

Je známo, že dlouhodobá antihypertenzní terapie je často doprovázena vedlejšími účinky, jakými jsou dávku limitující periferní edém, zejména edém kotníku. Předpokládá se například, že amlodipinem indukovaný edém kotníku je způsoben preferenční dilatací prekapilárních arteriol na
30 noze a rezultujícím výronem tekutiny do antersticiálního prostoru. Horní hranice výlučné terapie amlodipinem činí 10 mg na den, přičemž v případě dlouhodobého chronického léčení se upřednostňují nižší dávky. Formulace obsahující vyšší dávky amlodipinu než 10 mg na den nejsou ani schváleny příslušnými orgány, ani dostupné na trhu, poněvadž by výše uvedené vedlejší účinky takových dávek mohly u mnoha citlivějších pacientů limitovat účinnost léčby nebo mohly mít za
35 následek dokonce přerušení léčby. Ve zde použitém smyslu se „vysoká dávka“ nebo „vyšší dávka“ amlodipinu vztahuje k dennímu dávkovému množství většímu než 5 mg amlodipinu, výhodně 6 až 40 mg amlodipinu, výhodně 7,5 až 20 mg amlodipinu, než 20 mg amlodipinu, výhodně alespoň 10 mg amlodipinu, například 10 mg amlodipinu, 12,5 mg amlodipinu, 15 mg amlodipinu nebo 20 mg amlodipinu, nejvýhodněji 10 nebo 20 mg amlodipinu. Pro podání každý
40 další den jsou výhodné dávky 10 a 60 mg amlodipinu, výhodně 20 až 40 mg amlodipinu, například 20 mg amlodipinu, 30 mg amlodipinu nebo 40 mg amlodipinu, zejména 40 mg amlodipinu.

Benazepril je kyselina [S–(R*,R*)]–3–[[1–(ethoxykarbonyl)–3–fenylpropyl]amino]–2,3,4,5–tetrahydro–2–oxo–1H–1–benazepin–1–octová. Tato látka je komerčně dostupná ve formě hydrochloridové soli pod ochrannou známkou Lotensin nebo Cibacen jako antihypertenzní léčivo.
45 Benazeprilát je dikyselinová forma benazeprilu vytvořená štěpením esterové kyseliny a představuje účinný metabolit benazeprilu. Benazepril a benazeprilát může být podáván ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Všude tam, kde jsou uváděny dávky benazeprilu, je třeba uvést, že se jedná o množství benazeprilu nebo benazeprilátu odpovídající ekvivalentům benazepril–hydrochloridu a to bez ohledu na použitou aktuální formu soli, pokud není výslovně
50 uvedeno jinak.

Léčebné dávky benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli anebo benazeprilátu se pohybují od 10 mg do 80 mg na den. Nicméně inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin jsou
55 pouze mírně účinné u nekavkazských populací, zejména u afroamerické populace a u pacientů, u

kterých je již potlačen renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS). Ve zde použitém smyslu se „vysoká dávka“ benazeprilu vztahuje k dávkovým množstvím odpovídajícím více než 20 mg benazepril-hydrochloridu, výhodně 21 až 160 mg benazepril-hydrochloridu, výhodně 40 až 80 mg benazepril-hydrochloridu, například 40 mg nebo 80 mg benazepril-hydrochloridu, například 40 mg nebo 80 mg benazepril-hydrochloridu. Dávková množství této účinné látky mohou být rovněž podávána každý další den v kombinaci s amlodipinem a to tentýž den nebo střídavě s amlodipinem. V obou případech by bylo množství benazeprinu výhodně udržováno konstantní.

Pevně dané kombinace amlodipinu a benazeprilu jsou komerčně dostupné pod obchodním označením Lotrel. Odpovídající množství účinných látek jsou 2,5 mg amlodipinu a 10 mg benazeprilu, 5 mg amlodipinu a 10 mg benazeprilu a 5 mg amlodipinu a 20 mg benazeprilu, přičemž množství amlodipinu odpovídají volné bázi a množství benazeprilu odpovídají hydrochloridu. Ve zde uvedeném smyslu se výraz „kombinace Lotrel“ vztahuje k těmto dávkovým kombinacím.

Existuje zde jednoznačná potřeba poskytnout kombinaci obsahující vyšší množství CCB nebo/a ACEI, která by nejen zajišťovala lepší kontrolu krevního tlaku, nýbrž také vykazovala neočekávané a dokonce příznivější účinky oproti kombinacím obsahujícím nižší dávkové kombinace amlodipinu a benazeprilu. Takové výhody zahrnují například použití takové kombinace při chronickém léčení, kdy se například zabráni vedlejším účinkům sdruženým s vysokými dávkami amlodipinu, a kdy se dosáhne dalších příznivých účinků.

Patentový dokument EP 796 327 a publikace Bazil M.K. a j., Hemodynamic effects of amlodipine and benazepril in spontaneously hypersensitive rats, Journal of Cardiovascular Pharmacology, New York, sv. 21, č. 3, březen 3, 1993, Kuschnir E. a j., Treatment of patients with essential hypertension: amlodipine 5 mg/benazepril 20 mg compared with amlodipine 5 mg, benazepril 20 mg and placebo, Clinical Therapeutics, sv. 18, č. 6, Weir, M.R., Effects of low dose combination therapy with amlodipinebenazepril on systolic blood pressure, Cardiovascular reviews and reports, sv. 20, č. 7, 1999, Messerli, F.H., a j., Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotenzin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension, American Journal of Cardiology, sv. 86, č. 11, prosinec 1, 2000, popisují kombinaci terapii pomocí amlodipinu a benazeprilu s nízkou dávkou amlodipinu.

35

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je použití kombinace obsahující 1) ACE-inhibitor zvolený z množiny zahrnující benazepril, benazeprilát a jejich farmaceuticky přijatelné soli a 2) amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl pro výrobu léčiva určeného pro léčení, prevenci nebo odklad rozvoje stavu zvoleného z množiny zahrnující hypertenzi, anginu pectoris, infarkt myokardu, aterosklerózu, diabetickou nefropatii, diabetickou srdeční myopatii, renální nedostatečnost periferní vaskulární onemocnění, hypertrofii levé srdeční komory, poruchu poznání, cerebrovaskulární onemocnění související s krevním tlakem, mrtvici, pulmonární onemocnění související s krevním tlakem, mrtvici, pulmonární onemocnění nebo pulmonární hypertenzi a bolest hlavy, přičemž i) množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 6 mg až 40 mg volné báze a ii) množství ACE-inhibitoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 20 mg až 160 mg benazepril-hydrochloridu. Výhodně je amlodipinem amlodipin-besylát. Výhodně množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli činí 21 mg až 160 mg. Výhodně je množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli vyšší než 20 mg. Výhodně množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 6 mg až 20 mg volné báze. Výhodně množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 20 mg až 40 mg benazepril-hydrochloridu. Výhodně množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 40 mg až 80 mg benazepril-hydrochloridu. Výhodně je použití, při kterém množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 6 mg až 20 mg volné báze a při kte-

rém množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli je zvoleno ze souboru zahrnujícího 20 mg až 80 mg, 20 mg až 40 mg, 40 mg až 80 mg, benazepril–hydrochloridu. Výhodně množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli činí 10 mg. Výhodně je množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli zvoleno ze souboru zahrnujícího:

- 10 mg volné báze amlodipinu a 20 mg benazepril–hydrochloridu,
- 10 mg volné báze amlodipinu a 40 mg benazepril–hydrochloridu,
- 20 mg volné báze amlodipinu a 40 mg benazepril–hydrochloridu a
- 20 mg volné báze amlodipinu a 80 mg benazepril–hydrochloridu.

Výhodně jsou amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a benazepril nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny v jediné dávkové formě tak, že amlodipin a benazepril jsou vzájemně odděleny. Výhodně je použití pro simultánní podání nebo sekvenční podání v libovolném pořadí, pro separátní podání nebo nejvýhodněji pro podání ve formě pevně dané kombinace. Výhodně je jediná dávková forma tvořena kapslí obsahující (a) amlodipinový prášek a (b) povlečenou lisovanou tabletu benazeprilu. Výhodně jsou amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl přítomny ve druhé formulaci, která je prosta benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, a benazepril je přítomen v první formulaci, která je prosta amlodipinu. Výhodně jsou uvedené první formulace a uvedené druhá formulace určeny k podání ve vzájemně jednodinovém odstupu. Výhodně množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli představuje v každém případě denní dávku.

Předmět vynálezu se od řešení podle výše uvedených publikací dosavadního stavu techniky liší zvýšenou dávkou amlodipinu při uvedené kombináční terapii, přičemž tato zvýšená dávka amlodipinu nemá oproti nízkým dávkám amlodipinu za následek zvýšení rozsahu vedlejších účinků, což je neočekávatelné zjištění.

S překvapením bylo zjištěno, vysokodávková kombinace amlodipinu a benazeprilu vykazují dokonce příznivější účinky oproti dosud známým komerčně dostupným nízkodávkovým kombinacím amlodipinu a benazeprilu.

Zde uvažovaná kombinace amlodipinu a benazeprilu zahrnuje takové podání těchto sloučenin, že kombinace amlodipinu a benazeprilu může být podávána každý další den. V případě, že je tato kombinace podávána každý další den, potom může být případně samotný benazepril podáván a alternující dny. Vhodně se pacientům poskytuje dávkové formy obsahující i) kombinace amlodipinu s benazeprilem a ii) dávkové formy obsahující benazepril jako účinnou látku nebo placebo, ve kterémžto případě mohou být obě dávkové formy v dále popsané soupravě. Tak například taková balení budou obsahovat denní dávková množství příslušné účinné látky v zásobníku (dispensoru), v blisterovém balení nebo v jiném vhodném obalu a instrukce zajišťující, že příslušné tablety budou brány v alternující dny a i jinak zajišťující, že dávkové formy budou podávány v souladu s předepsaným dávkovým rozvrhem. V modifikovaném provedení mohou být vysoké dávky amlodipinu střídány s nižšími dávkovými množstvími této účinné látky na denní bázi v kombinaci s denním podáním benazeprilu. Typicky denní dávkové hladiny benazeprilu by zůstaly v rámci tohoto režimu konstantní.

Zde popsané vysokodávková kombinace amlodipinu a benazeprilu nebo benazepritu poskytuje některé překvapivé příznivé účinky při napsané absenci nežádoucích účinků, přičemž jako tyto příznivé účinky lze neomezujícím způsobem uvést například:

- i) lepší kontrolu krevního tlaku (buď systolického nebo diastolického tlaku nebo systolického a diastolického tlaku), zejména u pacientů, kteří nedosahují hladin krevního tlaku, které jsou podle směrnic WHO hypertenzního managementu definovány jako normální nebo optimální,
- ii) omezení, prevence, zeslabení nebo oddálení nástupu vedlejších účinků sdružených s amlodipinem, jakými jsou dávku imitující tvorba periferního edému, například edému kotníku,
- iii) omezení zatížení organismu po podání,

- iv) ochrana koncových orgánů, zejména v případě léčení angíny, a
- v) omezení, prevence, zeslabení nebo oddálení rizika nebo výskytu morbidity a mortality, zejména morbidity a mortality sdružení s aterosklerózou.

5 Výhodná populace pacientů pro použití kombinace podle vynálezu je zvolena z množiny zahrnující:

- i) pacienty, kteří nedosahují hladin krevního tlaku, které jsou definovány ve směrnících organizace WHO jako normální nebo optimální (viz J Hypertens 1999, 17:151–183),
- 10 ii) pacienty trpící anginou pectoris, kteří vyžadují lepší kontrolu anginy pectoris nebo krevního tlaku nebo anginy pectoris a krevního tlaku,
- iii) pacienty se srdečním selháním, zejména kongestivním srdečním selháním, kteří vyžadují lepší kontrolu krevního tlaku, a
- iv) pacienty trpícími pulmonárním onemocněním nebo pulmonární hypertenzí.

15 Tyto překvapující a příznivé účinky byly prokázány provedením příslušných klinických testů nebo experimentů za použití konvenčních zvířecích testovacích modelů.

Tak například při klinických testech, kdy se podává kombinace podle vynálezu, se projeví pozitivní dávková odezva, jsou pozorovány snížené vedlejší účinky a u pacientů s různými kategoriemi hypertenze, kam patří například vážná hypertenze, lze pozorovat výraznější tlak–snížující účinky, ve srovnání s kombinací Lotrel (Podle organizace WHO pacienti, kteří mají systolický krevní tlak (SBP) vyšší nebo rovný 180 mm Hg nebo diastolický krevní tlak (DBP) vyšší nebo rovný 110 mm Hg nebo pacienti, kteří mají systolický krevní tlak vyšší nebo rovný 180 mm Hg a diastolický krevní tlak vyšší nebo rovný 110 mm Hg, trpí vážnou hypertenzí). Stejně tak pacienti, 25 kteří trpí esenciální hypertenzí (hodnota MSBBP vyšší nebo rovná 95 mm Hg a nižší nebo rovná 115 mm Hg), kterým byla podána kombinace podle vynálezu, mají vyšší rychlost odezvy než pacienti, kterým byla podána kombinace Lotrel. Zejména příznivé je léčení pacientů se střední až vážnou hypertenzí (mírná hypertenze je podle směrnice WHO charakterizována diastolickým krevním tlakem rovným přibližně 100 mm Hg), přičemž nejvýhodnější je léčení pacientů s vážnou hypertenzí (t. zn. střední usazený diastolický krevní tlak MSDBP vyšší než 105 mm Hg). 30

Rovněž mohou být provedeny odpovídající klinické testy, například paralelně skupinový test s dvojitým slepým pokusem, s nahodilou volbou subjektů, s kontrolou za použití placeba a nucenou titrací. Tak například po 2–týdenní vymývací periodě a 2–týdenní periodě s jediným slepým 35 pokusem a placebem se pacientům nahodile podává buď kombinace Lotrel (například 5 mg amlodipinu, přičemž toto množství odpovídá volné bázi, a 20 mg benazeprilu, přičemž toto množství odpovídá hydrochloridu) nebo kombinace podle vynálezu (například 10 mg amlodipinu, přičemž toto množství odpovídá volné bázi, a 20 mg benazeprilu, přičemž toto množství odpovídá volné bázi) po dobu šesti týdnů; pacienti přijímající placebo zůstávají na placebo po 40 dobu celých 8 týdnů. Stanoví se účinnost, tj. změna krevního tlaku od základní linie ke koncovému bodu a bezpečnost, což je výskyt potenciálních vedlejších účinků.

Kombinace podle vynálezu může být použita pro léčení (akutní nebo chronické léčení) nebo prevenci nebo odklad rozvoje chorobného stavu zvoleného z množiny zahrnující hypertenzi (ať již je 45 maligní, esenciální, renovaskulární, diabetická, izolovaná systolická nebo jiného sekundárního typu), srdeční selhání, nebo chorobné stavy, jakými jsou angina pectoris (ať již je stabilní nebo nestabilní), infarkt myokardu, ateroskleróza, diabetická nefropatie, diabetická srdeční myopatie, renální nedostatečnost, periferní vaskulární onemocnění, dysfunkce levé srdeční komory, jako například hypertrofie levé srdeční komory, porucha schopnosti poznání (jako například Alzheimerova choroba, atd.), cerebrovaskulární choroba sdružená s krevním tlakem, mrtvice, pulmo- 50 nární onemocnění nebo pulmonární hypertenze a bolesti hlavy. Uvedená kompozice může být rovněž použita pro prevenci, omezení, zeslabení nebo odklad rozvoje vedlejších účinků souvisejících s vysokými dávkami amlodipinu, jakož i pro ochranu koncových orgánů, včetně ledvin a

srdce, například ochranu proti hypertrofii levé srdeční komory, ochranu proti hypertrofii pravé srdeční komory, které jsou například sdruženy s pulmonární hypertenzi, a podobně.

5 Amlodipin je výhodně ve formě amlodipin-besilátu. Benazepril je výhodně ve formě benazepril-hydrochloridu.

Odpovídající účinné složky nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl mohou být rovněž použity ve formě solvátu, jakým je například hydrát nebo formy obsahující jiná rozpouštědla použitá při krystalizaci provedené konvenčními postupy.

10 Sloučeniny mohou být v kombinaci přítomné jako farmaceuticky přijatelné soli. Vzhledem k tomu že tyto sloučeniny mají alespoň jedno bazické centrum, mohou tvořit adiční soli s kyselinami.

15 Výhodnou farmaceuticky přijatelnou solí amlodipinu je besylátová sůl, která je předmětem patentu US 4 879 303; takovou solí je i maleátová sůl popsaná v patentu US 4 572 909.

20 Výhodně je inhibitorem enzymu konvertujícího angiotenzin benazepril nebo jeho sůl, nejvýhodněji jeho hydrochlorid. Vhodné soli benazeprilu a benazeprilátu mohou být nalezeny v patentu US 4 410 520. Pro účely vynálezu je nejvýhodnější hydrochloridová sůl inhibitoru enzymu konvertujícího angiotenzin, přičemž nejvýhodnější ACEI-sloučeninou je benazepril-hydrochlorid.

Nejvýhodnějšími účinnými látkami podle vynálezu jsou amlodipin-besylát a benazepril-hydrochlorid.

25 Výhodná dávková rozmezí v kombinacích podle vynálezu zahrnují množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli od 21 mg do 40 mg, výhodně od 6 mg do 40 mg, a množství ACEI nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli od 81 do 160 mg, výhodně od 20 mg do 160 mg, v každém případě tato množství odpovídají volné bázi. V takových kombinacích činí množství
30 amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli výhodně 6 mg až 20 mg, zejména 10 mg, přičemž ve všech případech uvedená množství odpovídají volné bázi. Výhodné množství benazeprilu nebo benazeprilu nebo v obou případech jejich farmaceuticky přijatelné soli se pohybuje od 20 mg do 80 mg, výhodně od 20 mg do 40 mg, například 20, 30 nebo 40 mg, zejména 20 mg, nebo od 40 mg do 160 mg, zejména 40 až 120 mg, nejvýhodněji 40 mg až 80 mg, například 40,
35 50, 60, 70 nebo 80 mg, zejména 40 mg, přičemž ve všech případech uvedená množství odpovídají benazepril-hydrochloridu.

Výhodné množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli činí 10 nebo 20 mg a výhodná množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli činí 20 mg, 40 mg nebo
40 80 mg. Nejvýhodněji jsou všechny uvedené dávky denními dávkami. Ve zde použitém smyslu se výraz „denní dávka“ vztahuje k celkovému množství účinné látky podané v průběhu 24 hodinové časové periody, přičemž jediné denní podání představuje výhodnou formu léčení.

45 Výše popsané účinné látky farmaceutické kompozice mohou být použity pro současnou aplikaci nebo pro sekvenční aplikaci v libovolném pořadí nebo pro separátní aplikaci nebo nejvýhodněji ve formě pevně dané kompozice.

I když CCB a ACEI mohou být podány v různých časech, jsou tyto účinné látky výhodně podávány ve stejnou dobu. Nejvýhodněji se takto podávají ve formě jediné pevně dané kombinační dávkové formy. nicméně CCB může být podán v době, která je odlišná od doby podání ACEI a i
50 v tomto případě dojde k realizaci účinku podle vynálezu. V případě, že jsou uvedené účinné látky podány, potom by CCB a ACEI měly být podány v časovém odstupu asi 16 hodin, výhodně v časovém odstupu asi 12 hodin, výhodněji v časovém odstupu asi 8 hodin a nejvýhodněji v časovém odstupu asi 4 hodin. Samozřejmě tyto doby mohou být prodlouženy v případě, že dávkovací
55 formou je forma dodávající účinné látky po prolongované časové periodu.

V případě, že CCB a ACEi jsou podány v podstatě současně, potom mohou být podány jako jediná pevně daná kombinační dávková forma nebo jako různé dávkové formy. V případě, že uvedené účinné látky jsou podány jako různé dávkové formy, není důležité zda způsob podání je stejný pro obě tyto účinné látky nebo zda je způsob podání jedné účinné látky odlišný od způsobu podání druhé účinné látky. V rámci vynálezu je přátelský každý způsob podání, který je znám pro podání individuálních účinných látek. Nejvýhodněji jsou účinné látky podány ve formě pevně dané kombinace nebo alespoň v podstatě současně, tj. v časovém odstupu nejvýše asi jedné hodiny. Nejvhodnější dávkovou formou je orální dávková forma vzhledem k tomu, že orální podání představuje klinicky vhodný způsob podání.

Složky kombinace podle vynálezu mohou být dávkovány vzájemně nezávisle nebo za použití různých pevně daných kombinací s odlišnými množstvími uvedených složek, tj. současně nebo v různých časových okamžicích. Jednotlivé díly uvedené soupravy dílů mohou být potom například podávány současně nebo v chronologicky po době, tj. v různých časových okamžicích a ve stejných nebo různých časových intervalech pro každý díl uvedené soupravy dílů. Výhodně se časové intervaly zvolí tak, aby účinek na léčenou nemoc nebo léčený stav při kombinovaném použití byl příznivější než účinek, který by byl získán použitím pouze některé ze složek.

Dávky obou účinných látek zahrnují všechny dávky, při kterých se tyto účinné látky používají individuálně. Odpovídající dávky ostatních solí amlodipinu, volného benazeprilu a ostatních solí benazeprilu a benazeprilátu a jeho solí budou snadno stanovitelné odborníkem v daném oboru. V případě všech zde uvedených dávek je dané rozmezí přijatelným rozmezím vztahujícím se k dospělému savci s tělesnou hmotností přibližně rovnou 50 až asi 70 kg. Upravená dávková rozmezí platná pro savce, mající jinou velikost a jiný stav vývoje, budou snadno stanovitelná pro odborníka v daném oboru.

Benazepril a amlodipin jsou normálně fyzikálně neslučitelné látky. Tudíž v případě, že mají být zabudovány do jediné dávkové formy, musí být drženy fyzikálně odděleně. To může být dosaženo libovolným z četných známých způsobů, jakými jsou například dvouvrstvé tablety, povlečené pelety jedné účinné látky zabudované do tablety druhé účinné látky, separátně povlečené pelety každé účinné látky v kapsli nebo tabletě, povlečené pelety jedné účinné látky v kapsli společně s práškem druhé účinné látky, každá účinná látka separátně mikrozapouzdřená a jejich následné smíšení za účelem použití v tabletě nebo kapsli, použití transdermálních aplikačních přípravků se dvě nebo více odděleními, a podobně. Vzhledem k uvedené vzájemné neslučitelnosti není reálně přijatelné kombinované použití obou účinných látek formou injikovatelného roztoku. Jako nejžádoucnější orální forma byla shledána povlečená slisovaná tableta benazeprilu společně s amlodipinovým práškem v kapsli.

Tak například farmaceutická formulace podle vynálezu obsahuje mezi asi 20 mg a asi 160 mg benazepril-hydrochloridu, mezi 3,4 mg a asi 25,843 mg monohydrátu laktózy, mezi asi 3,4 mg a asi 6,801 mg předželatinovaného škrobu, mezi asi 0,068 mg a asi 1,360 mg koloidního SiO₂, mezi asi 1,360 mg a asi 5,440 mg krospovidonu, mezi asi 23,4 mg a asi 185,843 mg mikrokrytalické celulózy, mezi asi 1,340 mg a asi 8,4 mg stearátu hořečnaté, mezi asi 6 mg a asi 40 mg amlodipin-besylátu, mezi asi 20 mg a asi 160 mg sekundárního fosforečnanu vápenatého a mezi asi 2 mg a asi 16 mg natriumglykolátu škrobu. K formulaci se případně přidá mezi asi 1,5 mg a asi 7,5 mg hydroxypropylmethylcelulózy, purifikovaná voda, mezi asi 0,075 mg a 0,375 mg polysorbátu 80 a stopy talku.

Výhodně je farmaceutickou formulací kapsle tvořená jádrem, obsahující mezi asi 20 mg a asi 160 mg benazepril-hydrochloridu, mezi asi 3,4 mg a asi 25,843 mg monohydrátu laktózy, mezi asi 3,4 mg a asi 6,801 mg předželatinovaného škrobu, mezi asi 0,086 mg a asi 1,360 mg koloidního SiO₂, mezi asi 1,360 mg a asi 5,440 mg krospovidonu, mezi asi 3,4 mg a asi 25,843 mg mikrokrytalické celulózy, mezi asi 0,340 mg a asi 3,4 mg stearátu hořečnatého, a práškem, obsahujícím mezi asi 6 mg a asi 40 mg amlodipin-besylátu, mezi asi 20 mg a asi 160 mg mikrokrysta-

lické celulózy, mezi asi 20 mg a asi 160 mg sekundárního fosforečnanu vápenatého, mezi asi 2 mg a asi 16 mg natriumglykolátu škrobu a mezi asi 1 mg a asi 5 mg stearátu hořečnatého. K formulaci se případně přidá mezi asi 1,5 mg a asi 7,5 mg hydroxypropylmethylcelulózy, purifikovaná voda, mezi asi 0,075 mg a asi 0,375 mg polysorbátu 80 a stopy talku.

5

V rámci vynálezu jsou výhodnými savci králíci, psi, kozy, prasata, ovce, koně, hovězí dobytek, výhodněji primáti a nejvýhodněji lidé.

10

Vynález se kromě toho týká komerčního balení obsahujícího kombinaci podle vynálezu společně s instrukcemi pro současné, oddělené a sekvenční použití.

15

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků a obsahem popisné části.

Příklady provedení vynálezu

20

Příklad 1

Dále uvedeným způsobem se pro použití v rámci vynálezu připraví tisíc kapslí obsahující 20 mg benazepril–hydrochloridu a amlodipin–besylát v množství, které je ekvivalentní 5 mg amlodipinové báze:

25

Benazepril–hydrochloridová jádra se připraví následovně za použití dále uvedených složek

30

1. benazepril–hydrochlorid	20,000 mg
2. monohydrát laktózy	32,920 mg
3. předželatinovaný škrob	5,000 mg
4. koloidní SiO ₂	1,000 mg
5. krospovidon	2,000 mg
6. mikrokrytalická celulóza	10,000 mg
7. hydrogenovaný ricinový olej	4,000 mg
8. purifikovaná voda	podle potřeby.

35

Složky 1 až 3 se rozemelou a vzájemně smísí, načež se k získané směsi přidá voda za účelem granulace této směsi. Mokrý granule se prosejí a vysuší v sušárně. Vysušené granule se potom rozemelou společně se složkami 5 až 7. Složka 4 se prosejí a potom smísí s ostatními složkami. Rezultující směs se potom lisuje do tvaru jádra.

40

Takto získaná jádra se potom povlečou povlakovým roztokem připraveným následujícím způsobem za použití dále uvedených složek:

45

9. hydroxypropylmethylcelulóza 2910, 3cps (= mPa.s)	4,881 mg
10. polysorbát 80	0,119 mg
11. purifikovaná voda	podle potřeby
12. talek	stopy.

50

Složka 10 se rozpustí ve vodě a k získanému roztoku se přidá složka 9. Předběžně připravená jádra se potom povlečou a vlhké povlečené tablety se vysuší. Vysušené tablety se potom popráší složkou 12.

Amlodipin–besylát pro zabudování do formulace se připraví následujícím způsobem za použití dále uvedených složek:

	13. amlodipin–besylát	6,944 mg
5	14. mikrokrytalická celulóza	124,056 mg
	15. sekundární fosforečnan vápenatý	63,000 mg
	16. natriumglykolát škrobu	4,000 mg
	17. stearát hořečnatý	2000 g.

- 10 Složky 13 až 16 se vzájemně smísí a získaná směs se proseje a opětovně promísí. Složka 17 se proseje odděleně a potom smísí s opětovně promíšenou směsí obsahující amlodipin.

Vždy jedno povlečené jádro obsahující benazepril–hydrochlorid se společně s 200 mg prášku obsahujícího amlodipin–besylát zapouzdří do jedné želatinové kapsle č. 1.

15

Příklad 2

- 20 Dále uvedeným způsobem se pro použití v rámci vynálezu připraví tisíc kapslí obsahujících 40 mg benazepril–hydrochloridu a amlodipin–besylát v množství, které je ekvivalentní 10 mg amlodipinové báze.

Benazepril–hydrochloridová jádra se připraví následujícím způsobem, za použití dále uvedených složek:

25	1. benazepril–hydrochlorid	40,000 mg
	2. monohydrát laktózy	7,090 mg
	3. předželatinovaný škrob	5,440 mg
	4. koloidní SiO ₂	0,907 mg
	5. krospovidon	3,630 mg
30	6. mikrokrytalická celulóza	9,070 mg
	7. stearát hořečnatý	1,870 mg
	8. purifikovaná voda	stopy.

- 35 1. Ve vhodném granulátoru nízkostřižného typu se předběžně mísí benazeprilová účinná látka, monohydrát laktózy a předželatinovaný škrob po dobu 20 minut (rozmezí je asi 5 až 30 minut);
2. předběžně promíšený prášek se granuluje s 26 % purifikované vody (rozmezí je asi 16 až 30 %);
- 40 3. po přidání vody se pokračuje v granulaci po dobu 15 minut (rozmezí je asi 5 až 30 minut);
4. mokrý granulát se rozemele ve vhodném síťovém mlýnu;
5. mokrý granulát se vysuší za použití vhodného sušícího zařízení, jakým je sušička s fluidním ložem k dosažení obsahu zbytkové vody (ztráta sušení) nižšího než 1 % (rozmezí je asi 0,5 % až 2 %);
- 45 6. suchý granulát se rozemele ve vhodném síťovém mlýnu společně koloidním oxidem křemičitým, krospovidonem a mikrokrytalickou celulózou;
7. rozemletý granulát se zavede do vhodného směšovacího zařízení;
8. k prášku ve směšovacím zařízení se přidá stearát hořečnatý prosetý skrze síto s vhodnou velikostí ok) a směs se mísí po dobu 5 minut (rozmezí je asi 2 až 10 minut); a

9. získaná směs se slisuje do tabletových jader za použití vhodného lisovacího stroje rotačního typu.

Takto získaná jádra se potom povlečou povlakovým roztokem za použití dále uvedených složek:

- | | | |
|---|-------------------------------|---------------|
| 5 | 9. hydroxypropylmethylelulóza | |
| | 2910, 3cps (mPa.s) | 4,881 mg |
| | 10. polysorbát 80 | 0,119 mg |
| | 11. purifikovaná voda | podle potřeby |
| | 12. talek | stopy. |

10 Složka 10 se rozpustí ve vodě a k získanému roztoku se přidá složka 9. Předběžně připravená jádra se potom povlečou uvedeným roztokem a mokré povlečené tablety se vysuší. Vysušené tablety se potom popráší složkou 12.

- 15 Amlodipin–besylát pro zabudování do formulace se připraví následujícím způsobem za použití dále uvedených složek:

- | | | |
|----|-------------------------------------|------------|
| | 13. amlodipin–besylát | 13,888 mg |
| | 14. mikrokrytalická celulóza | 117,112 mg |
| | 15. sekundární fosforečnan vápenatý | 63,000 mg |
| 20 | 16. natriumglykolát škrobu | 4,000 mg |
| | 17. stearat hořečnatý | 2 000 g. |

Složky 13 až 16 se vzájemně smísí a získaná směs se proseje a opětovně promísí. Složka 17 se proseje odděleně a potom smísí s opětovně promíšenou směsí obsahující amlodipin.

- 25 Vždy jedno povlečené jádro obsahující benazepril–hydrochlorid se společně s 200 mg prášku (rozmězí je asi 196 až asi 218 mg) obsahujícího amlodipin–besylát zapouzdří do jedné želatinované kapsle č. 1.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

35

1. Použití kombinace obsahující

- 1) ACE–inhibitor zvolený z množiny zahrnující benazepril, benazeprilát a jejich farmaceuticky přijatelné soli

40 a

- 2) amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl pro výrobu léčiva určeného pro léčení, prevenci nebo odklad rozvoje stavu zvoleného z množiny zahrnující hypertenzi, anginu pectoris, infarkt myokardu, aterosklerózu, diabetickou nefropatii, diabetickou srdeční myopatii, renální nedostatečnost, periferní vaskulární onemocnění, hypertrofii levé srdeční komory, poruchu poznání, cerebrovaskulární onemocnění související s krevním tlakem, mrtvici, pulmonární onemocnění nebo pulmonární hypertenzi a bolest hlavy,

45

příčemž

- i) množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 6 mg až 40 mg volné báze a

50

- ii) množství ACE–inhibitoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 20 mg až 160 mg benazepril–hydrochloridu.

2. Použití podle nároku 1, při kterém amlodipinem je amlodipin–besylát.
3. Použití podle nároku 1 nebo 2, při kterém benazeprilem je benazepril–hydrochlorid.
- 5 4. Použití podle nároku 3, při kterém množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli činí 21 mg až 160 mg.
5. Použití podle nároku 3, při kterém množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli je vyšší než 20 mg.
- 10 6. Použití podle některého z nároků 1 až 5, při kterém množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 6 mg až 20 mg volné báze.
7. Použití podle některého z nároků 1 až 5, při kterém množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 20 mg až 40 mg benazepril–hydrochloridu.
- 15 8. Použití podle nároku 2, při kterém množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 40 mg až 80 mg benazepril–hydrochloridu.
- 20 9. Použití podle nároku 3, při kterém množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli odpovídá 6 mg až 20 mg volné báze; a při kterém množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli je zvoleno ze souboru zahrnujícího 20 mg až 80 mg, 20 mg až 40 mg, 40 mg až 80 mg, benazepril–hydrochloridu.
- 25 10. Použití podle nároku 9, při kterém množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli činí 10 mg.
11. Použití podle nároku 2, při kterém množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a množství benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli je zvoleno ze souboru zahrnujícího:
 - 10 mg volné báze amlodipinu a 20 mg benazepril–hydrochloridu,
 - 10 mg volné báze amlodipinu a 40 mg benazepril–hydrochloridu,
 - 20 mg volné báze amlodipinu a 40 mg benazepril–hydrochloridu a
 - 20 mg volné báze amlodipinu a 80 mg benazepril–hydrochloridu.
- 30 12. Použití podle některého z nároků 1 až 11, při kterém jsou amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a benazepril nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl sloučeny v jediné dávkové formě tak, že amlodipin a benazepril jsou vzájemně odděleny.
- 35 13. Použití podle některého z nároků 1 až 12 pro simultánní podání nebo sekvenční podání v libovolném pořadí, pro separátní podání nebo nejvýhodněji pro podání ve formě pevně dané kombinace.
- 40 14. Použití podle nároku 12, při kterém je jediná dávková forma tvořena kapslí obsahující (a) amlodipinový prášek a (b) povlečenou lisovanou tabletu benazeprilu.
- 45 15. Použití podle některého z nároků 1 až 11, při kterém jsou amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl přítomny ve druhé formulaci, která je prosta benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, a benazepril je přítomen v první formulaci, která je prosta amlodipinu.
- 50 16. Použití podle nároku 15, při kterém jsou uvedené první formulace a uvedené druhá formulace určeny k podání ve vzájemně jednohodinovém odstupu.

17. Použití podle některého z nároků 1 až 3, při kterém množství amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a benazeprilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli představuje v každém případě denní dávku.

5

10

Konec dokumentu
