

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/057276**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/IB98/01230**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/11260**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 342

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/40

A 61 P 3/06

A 61 P 9/04

A 61 P 9/10

A 61 P 9/12

(71) Přihlašovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Scott Robert Andrew Donald, Riverside, CT, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Kombinační terapie zahrnující atorvastatin a
antihypertenzní činidlo**

(57) Anotace:

Farmaceutické kompozice atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí a antihypertenzních činidel, kitů obsahujících takové kombinace a použití takových kombinací pro léčbu jedinců trpících anginou pectoris, aterosklerosou, kombinovanou hypertensí a hyperlipidemií a pro léčbu jedinců s příznaky rizika vzniku srdeční příhody. Řešení se také týká aditivních a synergických kombinací atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a antihypertenzních činidel.

CZ 2000 - 342 A3

Kombinační terapie zahrnující atorvastatin a antihypertensní činidlo

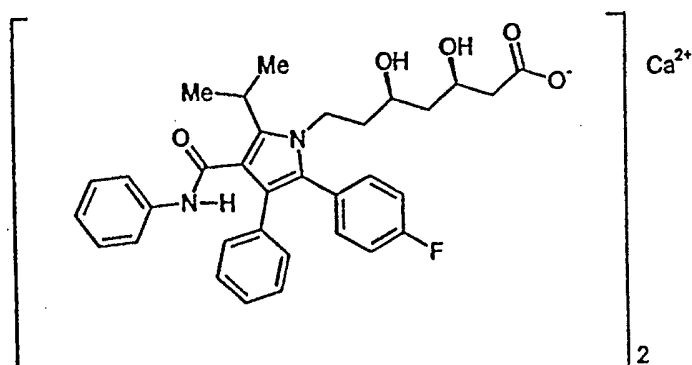
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutických kombinací atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a antihypertensních činidel, kitů obsahujících takové kombinace a způsobů použití takových kombinací pro léčbu jedinců trpících anginou pectoris, aterosklerosou, kombinovanou hypertensí a hyperlipidemií a pro léčbu jedinců s příznaky rizika vzniku srdeční příhody, včetně lidí. Vynález se také týká aditivních a synergních kombinací atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a antihypertensních činidel, kde jsou tyto aditivní a synergní kombinace užitečné při léčbě jedinců trpících anginou pectoris, aterosklerosou, kombinovanou hypertensí a hyperlipidemií a při léčbě jedinců s příznaky rizika vzniku srdeční příhody, včetně lidí.

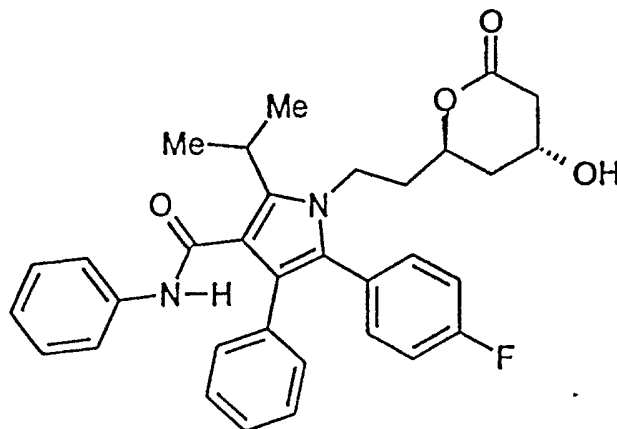
Dosavadní stav techniky

Přeměna 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A (HMG-CoA) na mevalonat je časným a rychlost omezujícím stupněm při biosyntéze cholesterolu. Tento stupeň je katalyzován enzymem HMG-CoA reduktasa. Statiny inhibují HMG-CoA reduktasu při katalýze této přeměny. Proto jsou statiny účinnými činidly snižujícími koncentrace lipidů.

Vápenatá sůl atorvastatinu, popsaná v U.S. patentu č. 5273995, který je zde uveden jako odkaz, je v současné době prodávána pod názvem Lipitor[®] a má vzorec:



Vápenatá sůl atorvastatinu je selektivní, kompetitivní inhibitor HMG-CoA. Proto je vápenatá sůl atorvastatinu účinným činidlem snižujícím koncentrace lipidů. Atorvastatin ve formě volné karboxylové kyseliny existuje především jako lakton vzorce:



a je popsán v U.S. patentu č. 4681893, který je zde uveden jako odkaz.

O několika třídách sloučenin je známo, že mají aktivitu jako antihypertenzní činidla. Mezi takové sloučeniny patří blokátory vápníkového kanálu, ACE inhibitory, A-II antagonisté, diuretika,

blokátory β -adrenergního receptoru, vasodilatancia a blokátory α -adrenergního receptoru.

Atherosklerosa je stav charakterizovaný nepravidelně rozloženými deposity lipidů v intimě arterií, včetně koronárních arterií, karotid a periferních arterií. Atherosklerosa koronárních cév (zde dále "CHD") je příčinou 53% všech úmrtí na kardiovaskulární onemocnění. CHD se přičítá téměř polovina (přibližně 50-60 bilionů \$) celkových nákladů na léčbu kardiovaskulárních onemocnění v USA a přibližně 6% celkových nákladů na zdravotnictví. I přes pokusy o ovlivnění sekundárních rizikových faktorů jako je mimo jiné kouření, obezita a nedostatek tělesné aktivity a léčbu dyslipidemie pomocí dietetických opatření a lékové terapie zůstává CHD nejčastější příčinou úmrtí v USA.

Vysoká hladina cholesterolu a lipidů v krvi jsou charakteristické při nástupu atherosklerosy. Je dobře známo, že inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktasy (HMG-CoA reduktasy) jsou účinné při snižování hladin cholesterolu v krvi, zejména cholesterolu lipoproteinů s nízkou densitou (LDL-C), u lidí (Brown and Goldstein, New England Journal of Medicine, 1981, 305, č. 9: 515-517). Nyní bylo zjištěno, že snížení hladin LDL-C snižuje riziko onemocnění koronárních arterií (viz například Scandiavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Study (4S), Lancet, 1994, 344, 1383-89; a Shepherd, J. et al., prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, New England Journal of Medicine, 1995, 333, 1301-07).

Angina pectoris je silná svíravá bolest v hrudním koši, která

často vyzařuje z prekordia do levého ramena a do levé paže. Angina pectoris je často způsobena ischemií a příčinou je obvykle onemocnění koronárních arterií.

Současná terapie symptomatické anginy pectoris se významně liší v různých zemích. V USA jsou pacienti se symptomatickou, stabilní anginou pectoris často léčeni chirurgicky nebo PTCA. U pacientů po PTCA nebo jiném chirurgickém zákroku pro léčbu anginy pectoris dojde často ke komplikacím, jako je restenosa. Tato restenosa se může projevit buď jako krátkodobá proliferativní odpověď na angioplastikou indukované trauma, nebo jako dlouhodobá progresse atherosklerotického procesu jak v transplantovaných cévách, tak v segmentech, na nichž byla provedena angioplastika.

Symptomatická léčba anginy pectoris obsahuje použití mnoha léků, často použití kombinace léků ze dvou nebo více následujících tříd: betablokátorů, nitrátů a blokátorů vápníkového kanálu. Zároveň je u většiny - pokud ne u všech - takových pacientů nutná terapie činidlem snižujícím hladiny lipidů. National Cholesterol Education Program (NCEP) určil pacienty s existujícím onemocněním koronárních arterií jako zvláštní třídu vyžadující agresivní terapii zvýšených hladin LDL-C.

Amlodipin pomáhá bránit ischemii myokardu u pacientů s námahovou anginou pectoris tím, že snižuje celkový periferní odpor, neboli "afterload", což snižuje tlak a tak požadavky myokardu na kyslík, při jakékoliv určité intenzitě cvičení. Bylo prokázáno, že u pacientů s vasospastickou anginou pectoris blokuje amlodipin konstrikci a tak obnovuje dodávku kyslíku do myokardu. Dále bylo prokázáno, že amlodipin zvyšuje zásobení myokardu kyslíkem tak, že dilatuje koronární arterie.

Hypertenze se často vyskytuje společně s hyperlipidemií a oba tyto stavy jsou považovány za hlavní rizikové faktory pro vznik onemocnění srdce, která mohou nakonec vést k srdeční příhodě. Toto sdružení rizikových faktorů je pravděpodobně způsobeno společným mechanismem. Dále, spolupráce pacienta při léčbě hypertenze je obecně lepší než spolupráce pacienta při léčbě hyperlipidemie. Proto bude výhodné pro pacienta, bude-li mu podána jedna terapie pro léčbu obou těchto stavů.

Onemocnění koronárních arterií je multifaktoriální onemocnění, jehož incidence a závažnost je ovlivněna lipidovým profilem, přítomností diabetu a pohlavím jedince. Incidence je také ovlivněna kouřením a hypertrofií levé komory, která je sekundární při hypertensi. Pro významné snížení rizika onemocnění koronárních arterií je významné léčit celé spektrum rizik. Například studie léčby hypertenze selhaly v plné normalizaci kardiovaskulární mortality způsobené onemocněním koronárních arterií. Léčba pacientů s a bez onemocnění koronárních arterií inhibitory syntézy cholesterolu snižovala riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Framingham Heart Study, probíhající prospektivní studie dospělých mužů a žen, ukázala, že některé rizikové faktory mohou být použity pro určení vývoje onemocnění koronárních arterií (viz Wilson et al., Am. J. Cardiol. 1987, 59(14): 91G-94G). Mezi tyto faktory patří věk, pohlaví, celková hladina cholesterolu, hladina lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL), systolický krevní tlak, kouření cigaret, glukosová intolerance a zvětšení srdce (hypertrofie levé komory na EKG, echokardiogramu nebo zvětšené srdce na RTG plic). Pomocí multivariantní logistické funkce mohou být snadno naprogramovány počítače, které umožní výpočet pravděpodobnosti kardiovaskulárního akutního stavu. Tyto výpočty, založené na zkušenostech s 5209 muži a ženami ve

Framingham studii, hodnotí riziko onemocnění koronárních arterií během variabilního sledování. Modelované incidence jsou v rozsahu od méně než 1% do více než 80% v průběhu arbitrážně stanoveného 6-letého intervalu. Nicméně, obvykle jsou tyto incidence méně než 10% a vzácně přesahují 45% u mužů a 25% u žen.

Kramsch et al., Journal of Human Hypertension (1995) (Suppl. 1), 53-59, popisuje použití blokátorů vápníkového kanálu, včetně amlodipinu, pro léčbu aterosklerosy. Tato práce také dále naznačuje, že aterosklerosa může být léčena kombinací amlodipinu a činidla snižujícího hladiny lipidů. Studie provedené na lidech ukázaly, že blokátory vápníkového kanálu mají příznivé účinky na léčbu časných aterosklerotických lézí (viz například Lichtlen, P.R. et al., Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipin, Lancet, 1990, 335: 1109-13; a Waters, D. et al., A controlled trial to assess the effect of calcium channel blocker on progression of coronary atherosclerosis, Circulation, 1990, 82: 1940-1953). U.S. 4681893 popisuje, že některé statiny, včetně atorvastatinu, jsou hypolipidemickými činidly a jako taková jsou účinná v léčbě aterosklerosy. Jukema et al., Circulation, 1995 (Suppl.1) 1-197, popisuje, že existují důkazy, že blokátory vápníkového kanálu působí synergisticky v kombinaci s hypolipidemickými činidly (například inhibitory HMG-CoA reduktasy), jmenovitě pravastatinem. Orekhov et al., Cardiovascular Drugs and Therapy, 1997, 11: 350, popisuje použití amlodipinu v kombinaci s lovastatinem pro léčbu aterosklerosy.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek,

zde dále označovaný jako "prostředek A", obsahující:

- a) množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli;
 - b) množství antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; a
 - c) farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo;
- s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek AA", odvozený od prostředku A, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru, vasodilatans nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek AB", odvozený od prostředku AA, který obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek AC", odvozený od prostředku AB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu vybraný ze skupiny zahrnující verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipin, lacidipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin a felodipin.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku AC, kde uvedený blokátor vápníkového kanálu je felodipin nebo nifedipin.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek

odvozený od prostředku AB, kde uvedeným antihipertensním činidlem je ACE inhibitor vybraný ze skupiny zahrnující benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril a trandolapril.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku AB, kde uvedeným antihipertensním činidlem je antagonist A-II vybraný ze skupiny zahrnující losartan, irbesartan a valsartan.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku AB, kde uvedeným antihipertensním činidlem je diuretikum vybrané ze skupiny zahrnující amilorid a bendroflumethiazid.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku AB, kde uvedeným antihipertensním činidlem je blokátor β -adrenergních receptorů, kterým je carvedilol.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku AB, kde uvedeným antihipertensním činidlem je blokátor α -adrenergních receptorů vybraný ze skupiny zahrnující doxazosin, prazosin nebo trimazosin.

Předmětem předkládaného vynálezu je také první farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek B", pro použití společně s druhým farmaceutickým prostředkem pro dosažení terapeutického účinku u savců, kde tyto účinky jsou vyšší než součet terapeutických účinků dosažených podáním uvedeného prvního a uvedeného druhého farmaceutického prostředku samostatně, a kde druhý farmaceutický prostředek obsahuje množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli

a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo, kde uvedený první farmaceutický prostředek obsahuje množství antihypertenzního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo; s podmínkou, že uvedeným antihypertenzním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek BA", odvozený od prostředku B, kde uvedeným antihypertenzním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek BB", odvozený od prostředku BA, který obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek BC", odvozený od prostředku BB, kde uvedeným antihypertenzním činidlem je blokátor vápníkového kanálu vybraný ze skupiny zahrnující verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipin, lacidipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin a felodipin.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku BC, kde uvedený blokátor vápníkového kanálu je felodipin nebo nifedipin.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku BB, kde uvedeným antihypertenzním činidlem je ACE inhibitor vybraný ze skupiny zahrnující benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril,

perindopril, quinapril a trandolapril.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku BB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je antagonist A-II vybraný ze skupiny zahrnující losartan, irbesartan a valsartan.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku BB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je diuretikum vybrané ze skupiny zahrnující amilorid a bendroflumethiazid.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku BB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor β -adrenergických receptorů, kterým je carvedilol.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku BB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor α -adrenergických receptorů vybraný ze skupiny zahrnující doxazosin, prazosin nebo trimazosin.

Předmětem předkládaného vynálezu je také první farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek C", pro použití společně s druhým farmaceutickým prostředkem pro dosažení terapeutického účinku u savců, kde tyto účinky jsou vyšší než součet terapeutických účinků dosažených podáním uvedeného prvního a uvedeného druhého farmaceutického prostředku samostatně, a kde druhý farmaceutický prostředek obsahuje množství antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo, kde uvedený první farmaceutický prostředek obsahuje množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli

a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo, s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek CA", odvozený od prostředku C, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek CB", odvozený od prostředku CA, který obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek CC", odvozený od prostředku CB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu vybraný ze skupiny zahrnující verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipin, lacidipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin a felodipin.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku CC, kde uvedený blokátor vápníkového kanálu je felodipin nebo nifedipin.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku CB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je ACE inhibitor vybraný ze skupiny zahrnující benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril a trandolapril.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek

odvozený od prostředku CB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je antagonist A-II vybraný ze skupiny zahrnující losartan, irbesartan a valsartan.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku CB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je diuretikum vybrané ze skupiny zahrnující amilorid a bendroflumethiazid.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku CB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor β -adrenergních receptorů, kterým je carvedilol.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek odvozený od prostředku CB, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor α -adrenergních receptorů vybraný ze skupiny zahrnující doxazosin, prazosin nebo trimazosin.

Předmětem předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek odvozený od prostředku B, jehož terapeutický účinek je antianginosní; antiaterosklerotický; antihypertensní a hypolipidemický; nebo který je účinný v prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek odvozený od prostředku BB, jehož terapeutický účinek je antianginosní; antiaterosklerotický; antihypertensní a hypolipidemický; nebo který je účinný v prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek odvozený od prostředku C, jehož terapeutický účinek

je antianginosní; antiatherosklerotický; antihypertensní a hypolipidemický; nebo který je účinný v prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek odvozený od prostředku CB, jehož terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický; antihypertensní a hypolipidemický; nebo který je účinný v prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je také první farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek B", pro použití společně s druhým farmaceutickým prostředkem pro dosažení terapeutického účinku u savců, kde tyto účinky jsou vyšší než terapeutické účinky dosažené při podání uvedeného prvního nebo uvedeného druhého farmaceutického prostředku samostatně, a kde druhý farmaceutický prostředek obsahuje množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo, kde uvedený první farmaceutický prostředek obsahuje množství antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo; s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek DA", odvozený od prostředku D, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek,

zde dále označovaný jako "prostředek DB", odvozený od prostředku DA, který obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

Předmětem předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek odvozený od prostředku D, jehož terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický; antihypertensní a hypolipidemický; nebo který je účinný v prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek odvozený od prostředku DB, jehož terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický; antihypertensní a hypolipidemický; nebo který je účinný v prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je také první farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek E", pro použití společně s druhým farmaceutickým prostředkem pro dosažení terapeutického účinku u savců, kde tyto účinky jsou vyšší než terapeutické účinky dosažené při podání uvedeného prvního nebo uvedeného druhého farmaceutického prostředku samostatně, a kde druhý farmaceutický prostředek obsahuje množství antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo, kde uvedený první farmaceutický prostředek obsahuje množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo; s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek EA", odvozený od prostředku E, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor

vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek, zde dále označovaný jako "prostředek EB", odvozený od prostředku EA, který obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

Předmětem předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek odvozený od prostředku E, jehož terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický; antihypertensní a hypolipidemický; nebo který je účinný v prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je také farmaceutický prostředek odvozený od prostředku EB, jehož terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický; antihypertensní a hypolipidemický; nebo který je účinný v prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je také kit, zde dále označovaný jako "kit A", pro dosažení terapeutického účinku u savců, který obsahuje:

- a) množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo v první jednotkové dávkové formě;
 - b) množství antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo ve druhé jednotkové dávkové formě; a
 - c) kontainer určený pro uvedenou první a uvedenou druhou dávkovou formu;
- s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s

kyselinou.

Předmětem předkládaného vynálezu je kit, zde dále označovaný jako "kit AA", odvozený od kitu A, obsahující hemivápenatou sůl atorvastatinu.

Předmětem předkládaného vynálezu je kit, zde dále označovaný jako "kit AB", odvozený od kitu AA, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

Předmětem předkládaného vynálezu je kit odvozený od kitu AB, jehož terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický; antihypertensní a hypolipidemický; nebo který je účinný v prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob, zde označený jako "způsob A", pro léčbu savců vyžadujících terapii, ve kterém je uvedenému savci podáno:

- (a) množství první sloučeniny, kterou je atorvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl; a
 - (b) množství druhé sloučeniny, kterou je antihypertensní činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl;
- kde uvedená první sloučenina a uvedená druhá sloučenina jsou každá volitelně a nezávisle podány společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem; s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob, zde označený jako "způsob AA", odvozený od způsobu A, který obsahuje podání hemivápenaté soli atorvastatinu.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob, zde označený jako "způsob AB", odvozený od způsobu AA, kde uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob, zde označený jako "způsob AC", odvozený od způsobu A, ve kterém jsou uvedena první sloučenina a uvedená druhá sloučenina podány sekvenčně v jakémkoliv pořadí.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob, zde označený jako "způsob AD", odvozený od způsobu A, ve kterém jsou uvedena první sloučenina a uvedená druhá sloučenina podány simultánně.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob, zde označený jako "způsob AE", odvozený od způsobu AB, ve kterém jsou uvedena první sloučenina a uvedená druhá sloučenina podány sekvenčně v jakémkoliv pořadí.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob, zde označený jako "způsob AF", odvozený od způsobu AB, ve kterém jsou uvedena první sloučenina a uvedená druhá sloučenina podány simultánně.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob A, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje antihypertenzní léčbu a antihyperlipidemickou léčbu.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob AE, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje antihypertenzní léčbu a antihyperlipidemickou léčbu.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob AF, ve kterém

uvedená terapeutická léčba zahrnuje antihypertenzní léčbu a antihyperlipidemickou léčbu.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob A, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje antianginosní léčbu.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob AE, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje antianginosní léčbu.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob AF, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje antianginosní léčbu.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob A, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob AE, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob AF, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje prevenci vzniku srdeční příhody.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob A, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje antiaterosklerotickou léčbu.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob AE, ve kterém uvedená terapeutická léčba zahrnuje antiaterosklerotickou léčbu.

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob AF, ve kterém

uvedená terapeutická léčba zahrnuje antiatherosklerotickou léčbu.

Amlodipin je racemická sloučenina, což způsobuje symetrie v pozici 4 dihydropyridinového kruhu. R a S enantiomery mohou být připraveny způsobem popsaným v Arrowsmith et al., J. Med. Chem. 1986, 26, 1696. Aktivita blokátoru vápníkového kanálu je omezena na S(-) isomer a na racemické směsi obsahující R(+) a S(-) formy. (viz Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/EP94/02697). R(+) isomer má žádnou nebo pouze slabou aktivitu blokátoru vápníkových kanálů. Nicméně, R(+) isomer je účinným inhibitorem migrace buněk hladkého svalů. Proto je R(+) isomer užitečný v léčbě a prevenci atherosklerosy. (viz Mezinárodní patentová přihláška č. PCT/EP95/00847). Na základě výše uvedených skutečností mohou odborníci v oboru vybrat pro použití v kombinacích podle předkládaného vynálezu R(+) izomer, S(-) izomer nebo racemickou směs R(+) izomeru a S(-) izomeru.

Termín "riziko vzniku srdeční příhody", jak je zde použit, znamená pravděpodobnost toho, že u jedince v budoucnu dojde ke vzniku srdeční příhody, jako je například infarkt myokardu, zástava srdce, srdeční selhání, srdeční ischemie. Riziko vzniku srdeční příhody je vypočítáno pomocí Framingham Risk Equation, jak je uvedena výše. Termín "prevence vzniku srdeční příhody" označuje snížení rizika vzniku srdeční příhody v budoucnu.

Odborníkům v oboru je známo, že některá z antihypertenzních činidel, která jsou použita v kombinaci s atorvastatinem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, obsahují buď acidickou skupinu, nebo bazickou skupinu, které mohou reagovat buď s bazí, za vzniku kationtové soli, nebo s kyselinou, za vzniku adiční soli s kyselinou. Všechny farmaceuticky přijatelné soli zde uvedených antihypertenzních činidel spadají do rozsahu

předkládaného vynálezu.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují atorvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a antihypertenzní činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

Atorvastatin může být snadno připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 4681892, který je zde uveden jako odkaz. Hemivápenatá sůl atorvastatinu, která je v současnosti prodáván jako Lipitor[®], může být snadno připravena způsobem popsáním v U.S. patentu č. 5273995, který je zde uveden jako odkaz.

Termín "farmaceuticky přijatelné soli" zahrnuje jak farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, tak farmaceuticky přijatelné kationtové soli. Termín "farmaceuticky přijatelné kationtové soli" označuje takové soli, jako jsou například soli alkalických kovů (například sodné a draselné soli), soli kovů alkalických zemin (například vápenaté a hořečnaté soli), hlinité soli, amonné soli, a soli s organickými aminy jako je benzathin (N,N'-dibenzylethylendiamin), cholin, diethanolamin, ethylendiamin, meglumin (N-methylglukamin), benethamin (N-benzylfenylethylamin), diethylamin, piperazin, tromethamin (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol) a prokain. Termín "farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami" označuje soli jako je například hydrochlorid, hydrobromid, síran, hydrogensíran, fosforečnan, hydrogenfosforečnan, dihydrogenfosforečnan, octan, jantaran, citrat, methansulfonat (mesylat) a p-toluensulfonat (tosylat).

Kromě hemivápenatých solí mohou být snadno připraveny jiné farmaceuticky přijatelné kationtové soli atorvastatinu,

například reakcí atorvastatinu ve formě volné baze s vhodnou bazí, obvykle s jedním ekvivalentem, ve společném rozpouštědle. Typickými bazemi jsou hydroxid sodný, methoxid sodný, ethoxid sodný, hydrid sodný, methoxid draselný, hydroxid hořečnatý, hydroxid vápenatý, benzathin, cholin, diethanolamin, piperazin a tromethamin. Sůl se obvykle izoluje koncentrováním do sucha nebo adicí non-rozpouštědla. V mnoha případech jsou soli výhodně připraveny smísením roztoku kyseliny s roztokem jiné sole kationtu (například ethylhexanoatu sodného nebo draselného, magnesiumoleatu) a použitím rozpouštědla (například ethylacetatu), ve kterém se požadovaná kationtová sůl vysráží. Soli mohou být také izolovány koncentrováním reakčního roztoku a/nebo adicí non-rozpouštědla. Adiční soli atorvastatinu s kyselinou mohou být připraveny reakcí atorvastatinu ve formě volné baze s vhodnou kyselinou. Pokud se jedná o sůl monobazické kyseliny (například hydrochlorid, hydrobromid, p-toluensulfonat, octan), vodíkovou formu dibazické kyseliny (například hydrogensíran, jantaran), nebo dvojevodíkovou formu tribazické kyseliny (například dihydrogenfosforečnan, citrat), tak je použit alespoň jeden molární ekvivalent a obvykle je použit molární nadbytek kyseliny. Nicméně, pokud jsou připravovány soli jako je síran, hemisukcinat, hydrogenfosforečnan nebo fosforečnan, tak jsou obvykle použity vhodné a přesné chemické ekvivalenty kyseliny. Atorvastatin ve formě volné baze a kyselina jsou obvykle smíšeny ve společném rozpouštědle, ve kterém se požadovaná sůl sráží, nebo ze kterého může být jinak izolována koncentrováním a/nebo adicí non-rozpouštědla.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli antihypertenzních činidel s kyselinami a kationtové soli antihypertenzních činidel použité v kombinacích podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny způsobem analogickým k přípravě farmaceuticky

přijatelných adičních solí atorvastatinu s kyselinami a kationtových solí atorvastatinu, za substituce těchto sloučenin za atorvastatin.

Antihypertensní činidla, která mohou být použita v předkládaném vynálezu, patří do různých tříd, včetně blokátorů vápníkového kanálu (s výjimkou amlodipinu a jeho farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami), ACE inhibitorů, A-II antagonistů, diuretik, blokátorů β -adrenergního receptoru, vasodilatancií a blokátorů α -adrenergního receptoru.

Mezi blokátory vápníkového kanálu, které mohou být použity v předkládaném vynálezu, patří například: bepridil, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3962238 nebo U.S. Reissue č. 30577; clentiazem, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4567175; diltiazem, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3562; fendilin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3262977; gallopamin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3261859; mibefradil, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4808605; prenylamin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3152173; semotiadil, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4786635; terodilin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3371014; verapamil, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3261859; aranipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4572909; barnidipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4220649; benidipin, který může být připraven způsobem popsáným v Evropské patentové přihlášce č. 106275; cilnidipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4672068; efonidipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4885284; elgodipin, který

může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4952592; felodipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4264611; isradipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4466972; lacidipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4801599; lercanidipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4705797; manidipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4892875; nicardipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3985758; nifedipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3485847; nilvadipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4338322; nimodipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3799934; nisoldipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4154839; nitrendipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3799934; cinnarizin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 2882271; flunarizin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3773939; lidoflazin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3267104; lomerizin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4663325; bencyclan, který může být připraven způsobem popsáným v Maďarské patentové přihlášce č. 151865; etafenon, který může být připraven způsobem popsáným v Německé patentové přihlášce č. 1265758; a perhexilin, který může být připraven způsobem popsáným v Britské patentové přihlášce č. 1025578. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Mezi inhibitory angiotensin-konvertasy (ACE-inhibitory), které mohou být použity v předkládaném vynálezu, patří například: alacepril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4248883; benazepril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4410520; captopril, který

může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4046889 a 4105776; ceronapril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4452790; delapril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4385051; enalapril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4374829; fosinopril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4337201; imadapril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4508727; lisinopril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4555502; moveltopril, který může být připraven způsobem popsáným v Belgickém patentu č. 893553; perindopril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4508729; quinapril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4344949; ramipril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4587258; spirapril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4470972; temocapril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4699905; a trandolapril, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4933361. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Mezi antagonisty receptoru pro angiotensin II (AII-antagonisty), které mohou být použity v předkládaném vynálezu, patří například: candesartan, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 5196444; eprosartan, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 5185351; irbesartan, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 5270317; losartan, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 5138069; a valsartan, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 5399578. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Mezi blokátory β -adrenergních receptorů (β -blokátory), které

mohou být použity v předkládaném vynálezu, patří například: acebutolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3857952; alprenolol, který může být připraven způsobem popsáným v Holandské patentové přihlášce č. 6605692; amosulalol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4217305; arotinolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3932400; atenolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3663607; befunolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3853923; betaxolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4252984; bevantolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3857981; bisoprolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4171370; bopindolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4340541; bucumolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3663570; bufetolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3723476; bufuralol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3929836; bunitrolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3940489 a 3961071; buprandolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3309406; butiridin, který může být připraven způsobem popsáným ve Francouzském patentu č. 1390056; butofilol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4252825; carazolol, který může být připraven způsobem popsáným v Německém patentu č. 2240599; carteolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3910924; carvedilol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4503067; celiprolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4034009; cetamolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4059622; cloranolol, který může být připraven způsobem popsáným v Německém patentu č. 2213044; dilevalol, který může být připraven způsobem popsáným v Clifton

et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; epanolol, který může být připraven způsobem popsáním v Evropské patentové přihlášce č. 41491; indenolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 4045482; labetalol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 4012444; levobunolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 4463176; mepindolol, který může být připraven způsobem popsáním v Seeman et al., Helv. Chim. Acta, 1971, 54: 241; metipranolol, který může být připraven způsobem popsáním v Československé patentové přihlášce č. 128471; metoprolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 6873600; moprolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 3501769; nadolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 3935267; nadoxolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 3819702; nebivalol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 4654362; nipradilol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 4394382; oxprenolol, který může být připraven způsobem popsáním v Britském patentu č. 1077603; perbutolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 3551493; pindolol, který může být připraven způsobem popsáním ve Švýcarských patentech č. 469002 a 472404; practolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 3408387; pronethalol, který může být připraven způsobem popsáním v Britském patentu č. 909357; propranolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 3337628 a 3520919; sotalol, který může být připraven způsobem popsáním v Uloth et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88; sufinalol, který může být připraven způsobem popsáním v Německém patentu č. 2728641; talindol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 3935259 a 4038313; tertatolol, který může být připraven způsobem popsáním v U.S. patentu č. 3960891; tilisolol, který může být připraven způsobem

popsaným v U.S. patentu č. 4129565; timolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3655663; toliprolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3432545; a xibenolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4018824. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Mezi blokátory α -adrenergních receptorů (α -blokátory), které mohou být použity v předkládaném vynálezu, patří například: amosulalol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4217307; arotinolol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3932400; dapiprazol, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4252721; doxazosin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4188390; fensiprid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3399192; indoramin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3527761; labetolol, který může být připraven způsobem popsáným výše; naftopidil, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3997666; nicergolin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3228943; prazosin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3511836; tamsulosin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4703063; tolazolin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 2161938; trimazosin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3669968; a yohimbin, který může být izolován z přírodních zdrojů způsobem dobře známými v oboru. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Termín "vasodilatans", jak je zde použit, zahrnuje cerebrální vasodilatancia, vasodilatancia koronárních arterií a periferní vasodilatancia. Mezi cerebrální vasodilatancia, která mohou být

použita v předkládaném vynálezu, patří například: bencyklan, který může být připraven způsobem uvedeným výše; cinnarizin, který může být připraven způsobem uvedeným výše; citicolin, který může být izolován z přírodních zdrojů způsobem uvedeným v Kennedy et al., Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 250, nebo který může být syntetizován způsobem uvedeným v Kennedy, Journal of Biological Chemistry, 1956, 222, 185; cyclandelat, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3663597; ciclonicat, který může být připraven způsobem popsáným v Německém patentu č. 1910481; diisopropylamindichloracetat, který může být připraven způsobem popsáným v Britském patentu č. 862248; eburnamonin, který může být připraven způsobem popsáným v Hermann et al., Journal of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540; fasudil, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4678783; fenoxedil, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3818021; flunarizin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3773939; ibudilast, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3850941; ifenprodil, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3509164; lomerizin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4663325; nafronyl, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3334096; nicametat, který může být připraven způsobem popsáným v Blicke et al., Journal of the American Chemical Society, 1942, 64, 1722; nicergolin, který může být připraven způsobem popsáným výše; nimodipin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3799934; papaverin, který může být připraven způsobem popsáným v Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17: 371; pentifyllin, který může být připraven způsobem popsáným v Německém patentu č. 860217; tinofedrin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3563997; vincamin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3770724;

vinpocetin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4035750; a viquidil, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 2500444. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Mezi vasodilatancia koronárních arterií, která mohou být použita v předkládaném vynálezu, patří například: amotriphen, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3010965; bendazol, který může být připraven způsobem popsáným v J. Chem. Soc. 1958, 2426; benfurodilhemisukcinat, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3355463; benziodaron, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3012042; chloracizin, který může být připraven způsobem popsáným v Britském patentu č. 740932; chromonar, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3282938; clobenfural, který může být připraven způsobem popsáným v Britském patentu č. 1160925; clonitrat, který může být připraven z propandiolu způsobem dobře známým v oboru, viz například Annalen, 1870, 155, 165; cloricromen, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4452811; dilazep, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3532685; dipyridamol, který může být připraven způsobem popsáným v Britském patentu č. 807826; droprenilamin, který může být připraven způsobem popsáným v Německém patentu č. 2521113; efloxat, který může být připraven způsobem popsáným v Britském patentu č. 803372 a 824547; erythrityltetranitrat, který může být připraven nitrací erythritolu provedenou způsobem v oboru dobře známým; etafenon, který může být připraven způsobem popsáným v Německém patentu č. 1265758; fendilin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3262977; floredil, který může být připraven způsobem popsáným v Německém patentu č. 2020464; ganglefen, který může být připraven způsobem popsáným v Sovětském patentu č. 115905; hexestrol, který může být připraven

způsobem popsaným v U.S. patentu č. 2357985; hexobendin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3267103; itramintosylat, který může být připraven způsobem popsaným ve Švédském patentu č. 168308; khellin, který může být připraven způsobem popsaným v Baxter et al., Journal of the Chemical Society, 1949, S 30; lidoflazin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3267104; mannitolhexanitrat, který může být připraven nitrací mannitolu provedenou způsobem v oboru dobře známým; medibazin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3119826; nitroglycerin; pentaerithryoltetranitrat, který může být připraven nitrací pentaerithrytolu provedenou způsobem v oboru dobře známým; pentrinitrol, který může být připraven způsobem popsaným v Německém patentu č. 638422-3; perxexilin, který může být připraven způsobem popsaným výše; pimefyllin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3350400; prenylamin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3152173; propatylnitrat, který může být připraven způsobem popsaným ve Francouzském patentu č. 1103113; trapidil, který může být připraven způsobem popsaným ve Východoněmeckém patentu č. 55956; tricromyl, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 2769015; trimetazidin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3262852; trolnitratfosfat, který může být připraven nitrací triethanolaminu, po které následuje srážení s kyselinou fosforečnou, které jsou provedeny způsobem v oboru dobře známým; visnadin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 2816118 a 2980699. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Mezi vasodilatancia koronárních arterií, která mohou být použita v předkládaném vynálezu, patří například: nikotinat hlinitý, který může být připraven způsobem popsaným v U.S.

patentu č. 2970082; bamethan, který může být připraven způsobem popsaným v Corrigan et al., Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1894; bencyclan, který může být připraven způsobem popsaným výše; betahistin, který může být připraven způsobem popsaným v Walter et al., Journal of the American Chemical Society, 1941, 63, 2771; bradykinin, který může být připraven způsobem popsaným v Hamburg et al., Arch. Biochem. Biophys., 1958, 76, 252; brovincamin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 4146643; bufeniod, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3542870; buflomedil, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3895030; butalamin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3338899; cetiedil, který může být připraven způsobem popsaným ve Francouzském patentu č. 1460571; ciclnicat, který může být připraven způsobem popsaným v Německém patentu č. 1910481; cinepazid, který může být připraven způsobem popsaným v Belgickém patentu č. 730345; cinnarizin, který může být připraven způsobem popsaným výše; cyclandelat, který může být připraven způsobem popsaným výše; diisopropylamindichloracetat, který může být připraven způsobem popsaným výše; eledoisin, který může být připraven způsobem popsaným v Britském patentu č. 984810; fenoxedil, který může být připraven způsobem popsaným výše; flunarizin, který může být připraven způsobem popsaným výše; hepronicat, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3384642; ifenprodil, který může být připraven způsobem popsaným výše; iloprost, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 4692464; inositolniacinat, který může být připraven způsobem popsaným v Badgett et al., Journal of the American Chemical Society, 1947, 69, 2907; isoxsuprin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3056836; kallidin, který může být připraven způsobem popsaným v Biochem. Biophys. Commun., 1961, 6, 210; kallikrein, který může být připraven

způsobem popsaným v Německém patentu č. 1102973; moxisylyt, který může být připraven způsobem popsaným v Německém patentu č. 905738; nafronyl, který může být připraven způsobem popsaným výše; nicametat, který může být připraven způsobem popsaným výše; nicergolin, který může být připraven způsobem popsaným výše; nicofuranosa, která může být připravena způsobem popsaným ve Švýcarském patentu č. 366523; nylidrin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 2661372 a 2661373; pentifyllin, který může být připraven způsobem popsaným výše; pentoxyfillin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3422107; piribedil, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3299067; prostaglandin E₁, který může být připraven jedním ze způsobů uvedených v Merck Index, 12. vydání, Budaveri, ed., New Jersey, 1996, str. 1353; suloctidil, který může být připraven způsobem popsaným v Německém patentu č. 2334404; tolazolin, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 2161938; a xanthinol, který může být připraven způsobem popsaným v Německém patentu č. 1102750 nebo v Korbonits et al., Acta Pharm. Hung. 1968, 38, 98. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Mezi diuretika, která mohou být použita v předkládaném vynálezu, patří například diuretické deriváty benzothiadiazinu, diuretické organické sloučeniny rtuti, diuretické puriny, diuretické steroidy, diuretické sulfonamidové deriváty, diuretické uracily a jiná diuretika, jako je amanozin, který může být připraven způsobem popsaným v Rakouském patentu č. 168063; amilorid, který může být připraven způsobem popsaným v Belgickém patentu č. 639386; arbutin, který může být připraven způsobem popsaným v Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303; chlorazanil, který může být připraven způsobem popsaným v Rakouském patentu č. 168063; kyselina ethakrynová, která může být připravena způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3255241;

etozolin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3072653; hydrakarbazin, který může být připraven způsobem popsáným v Britském patentu č. 856409; isosorbid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3160641; mannitol, který může být připraven způsobem popsáným v Freudenberg et al., Ber., 1957, 90, 957; muzolimin, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 4018890; perhexilin, který může být připraven způsobem popsáným výše; ticrynafen, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3758506; triamteren, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3081230; a močovina. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Mezi diuretické deriváty benzothiadiazinu, které mohou být použity v předkládaném vynálezu, patří například althiazid, který může být připraven způsobem popsáným v Britském patentu č. 902658; bendroflumethiazid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3265573; benzthiazid, McManus et al., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, September 1959), Abstract of Papers, str. 13-0; benzylhydrochlorthiazid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3108097; buthiazid, který může být připraven způsobem popsáným v Britském patentu č. 861367 a 885078; chlorothiazid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 2809194 a 2937169; chlorthalidon, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3055904; cyklopenthiazid, který může být připraven způsobem popsáným v Belgickém patentu č. 587225; cyklothiazid, který může být připraven způsobem popsáným v Whitehead et al., Journal of Organic Chemistry, 1961, 26, 2814; epithiazid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3009367; fenquizon, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3870720; indapamid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3565911; hydrochlorthiazid, který

může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3164588; hydroflumethiazid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3254076; methylclothiazid, který může být připraven způsobem popsáným v Close et al., Journal of American Chemical Society, 1960, 82, 1132; meticran, který může být připraven způsobem popsáným ve Francouzském patentu č. M2790 a 1365504; metolazon, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3360518; paraflutizin, který může být připraven způsobem popsáným v Belgickém patentu č. 620829; polythiazid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3009911; quinethazon, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 2976289; teclothiazid, který může být připraven způsobem popsáným v Close et al., Journal of American Chemical Society, 1960, 82, 1132; a trichlormethiazid, který může být připraven způsobem popsáným v deStevens et al., Experientia, 1960, 16, 113. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Mezi diuretické sulfonamidové deriváty, které mohou být použity v předkládaném vynálezu, patří například acetazolamid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 2980679; ambusid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3188329; azosemid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3665002; bumetanid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3634583; butazolamid, který může být připraven způsobem popsáným v Britském patentu č. 769757; chloraminofenamid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 2809194, 2965655 a 2965656; clofenamid, který může být připraven způsobem popsáným v Olivier, Rec. Trav. Chim. 1918, 37, 307; clopamid, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3459756; clorexolon, který může být připraven způsobem popsáným v U.S. patentu č. 3183243; disulfamid, který může být připraven

způsobem popsaným v Britském patentu č. 851287; ethoxolamid, který může být připraven způsobem popsaným v Britském patentu č. 795174; furosemid, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3058882; mefrusid, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3356692; methazolamid, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 2783241; piretanid, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 4010273; torasemid, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 4018929; tripamid, který může být připraven způsobem popsaným v Japonském patentu č. 7305585; a xipamid, který může být připraven způsobem popsaným v U.S. patentu č. 3567777. Objevy všech takových U.S. patentů jsou zde uvedeny jako odkaz.

Kromě toho, atorvastatin a jeho farmaceuticky přijatelné soli mohou existovat jako hydraty nebo solvaty. Dále, antihypertensní činidla, která mohou být použita ve způsobech podle předkládaného vynálezu, mohou existovat jako hydraty nebo solvaty. Uvedené hydraty nebo solvaty patří také do rozsahu předkládaného vynálezu.

Farmaceutické kombinace a způsoby podle předkládaného vynálezu jsou všechny upraveny pro terapeutické použití při léčbě atherosklerosy, anginy pectoris, a stavů charakterizovaných přítomností jak hypertense, tak hyperlipidemie u savců, zejména u lidí. Dále, protože tato onemocnění úzce souvisejí se vznikem srdečních onemocnění, jsou tyto kombinace a způsoby - díky svému účinku antiatherosklerotickému, antianginosnímu, antihypertensnímu a antihyperlipidemickému - užitečná v prevenci srdečních onemocnění.

Užitečnost sloučenin podle předkládaného vynálezu jako léčiv

pro léčbu atherosklerosy u savců (například lidí) je demonstrována aktivitou sloučenin podle předkládaného vynálezu v běžné studii a klinickém protokolu popsaném dále.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Efekt atorvastatinu a antihypertensního činidla, samostatně a v kombinaci, při léčbě atherosklerosy

Tato studie je prospektivní randomizovaná studie hodnotící efekt kombinace atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a antihypertensního činidla na progresi/regresi postižení koronárních arterií a karotid. Studie je použita pro prokázání toho, že kombinace atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a antihypertensního činidla jsou účinné ve zpomalení nebo zastavení progresu nebo ve způsobení regrese existujícího onemocnění koronárních arterií (CAD), jak je prokázáno změnami v koronární angiografii nebo ultrazvukovém vyšetření karotid, u jedinců s pokročilým onemocněním.

Tato studie je angiografickou dokumentací postižení koronárních arterií a je provedena jako dvojitě slepá, placebem-kontrolovaná studie na minimálně 500 jedincích a výhodně na přibližně 780 až 1200 jedincích. Je výhodné, aby se studie účastnilo přibližně 1200 jedinců. Jedinci jsou zařazeni do studie, pokud splňují vstupní kritéria uvedená dále.

Vstupní kritéria: Jedinci zařazení do této studie musejí splňovat určitá vstupní kritéria. Musí se jednat o dospělého jedince, muže nebo ženu, věku 18-80 let, u něhož je klinicky indikována koronární angiografie. U jedince musí být

angiograficky prokázaná významná ložisková léze, jako je například 30% až 50% na hodnocení kvantitativní koronární angiografie (QCA) v minimálně jednom segmentu (non-PTCA, non-by-pass, non-MI céva), o které se soudí, že nebude vyžadovat intervenci během následujících 3 let. Je vyžadováno, aby analyzovaný segment nebyl předmětem interference. Protože perkutánní transluminální srdeční angioplastika (PTCA) interferuje se segmenty z důvodů inserce balonkového katetru, jsou pro analýzu vyžadovány non-PTCA segmenty. Je také nutné, aby analyzované segmenty nebyly trombotizované, jak je tomu u infarktu myokardu (MI). Proto jsou vyžadovány non-MI cévy. Analyzované segmenty zahrnují: levý hlavní, proximální, střední a levý distální přední sestupný, první a druhé diagonální větvení, proximální a distální levý okruh, první nebo největší marginální, proximální, střední a distální segment pravé koronární arterie. Jedinci musí mít ejekční frakci vyšší než 40% určenou katetrizací nebo radionuklidovou ventrikulografií nebo ECHO-kardiogramem v době kvalifikačního angiogramu nebo v průběhu předchozích 3 měsíců před kvalifikačním angiogramem, s podmínkou, že nedošlo k žádné intervenci, jako je trombosa nebo postup jako je například PTCA.

Vzhledem k počtu pacientů a fyzikálním omezením jakékoliv vyšetřovny je studie provedena na více místech. Při vstupu do studie je u jedinců provedena kvantitativní koronární angiografie, stejně jako ultrasonografie karotid provedená v B-modu a je provedeno hodnocení "komplience" karotid v označených testovacích centrech. Tak jsou stanoveny výchozí hodnoty pro každého jedince. Po vstupu do studie jsou jedinci randomizováni do skupin, kterým je podáváno antihypertenzní činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl (dávka je závislá na typu použitého antihypertenzního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli) a placebo nebo vápenatá sůl

atorvastatinu (80 mg) a placebo nebo antihypertensní činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl (dávka je závislá na typu použitého antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli) a vápenatá sůl atorvastatinu (80 mg).

Odborníkům v oboru je známo, že ve způsobu podle předkládaného vynálezu může být amlodipin použit ve formě volné baze nebo jiné soli a že statin může být použit ve formě volné baze nebo jiné soli. Výpočet dávek pro tyto jiné formy amlodipinu a statinu může být snadno proveden pomocí poměru molekulových hmotností použitých sloučenin. Dávky antihypertensního činidla se mohou podle potřeby lišit. Dávka statinu může být způsobem snižována z počátečních 80 mg, pokud ošetřující lékař rozhodne, že je to nejlepší pro pacienta. Jedinci jsou sledováni po dobu 1 až 3 let, obvykle po dobu 3 let. Ultrazvukové hodnocení atherosklerosy karotid v B-modu a poddajnost karotid jsou prováděny v pravidelných intervalech v průběhu studie.

Obecně jsou vhodné 6-měsíční intervaly. Obvykle je toto hodnocení provedeno ultrazvukovým přístrojem vybaveným B-modem. Nicméně, odborníci v oboru mohou provést toto hodnocení jinými způsoby. Koronární angiografie je provedena v závěru tříleté léčby. Výchozí a poléčebné angiogramy a ultrasonogramy karotid v B-modu provedené v mezechase jsou hodnoceny na nové léze nebo na progresi existujících atherosklerotických lézí. Měření poddajnosti arterií jsou hodnocena na změny od výchozí hodnoty a od hodnot získaných v 6-měsíčních intervalech.

Primárním předmětem této studie je důkaz toho, že kombinace antihypertensního činidla a atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli s kyselinou redukuje progresi atherosklerotických lézí, jak jsou měřeny kvantitativní koronární angiografií (QCA) u jedinců s klinickým postižením koronárních arterií. QCA měří rozšíření průsvitu měřených

arterií.

Primárním hodnoceným parametrem ve studii je průměrná změna průměru segmentu koronární arterie. Proto je průměr arteriálního segmentu měřen v různých místech v celé délce segmentu. Potom je stanoven průměrný průměr segmentu. Po určení průměrného průměru mnoha segmentů se vypočítá průměrný průměr všech segmentů. Průměrný průměr segmentů u jedinců užívajících atorvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a antihypertensní činidlo se bude proto snižovat pomaleji, nebude se snižovat vůbec nebo se bude zvyšovat. Tyto výsledky jsou důkazem zpomalené progresse atherosklerosy, stabilizace atherosklerosy a regrese atherosklerosy, v příslušném pořadí.

Druhým předmětem této studie je důkaz toho, že kombinace antihypertensního činidla a atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli s kyselinou redukuje rychlost progresse atherosklerosy v karotidách, jak je měřeno sklonem hodnot maximální tloušťky intimy-medie stanovených z 12 separátních segmentů stěny (MeanMax) v závislosti na čase, kde tento sklon je větší než sklon křivky pro antihypertensní činidlo samostatně nebo pro atorvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl samostatně. Tloušťka intimy-medie se u jedinců užívajících atorvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou zvyšuje pomaleji, zvyšování se zastaví nebo se tloušťka sníží. Tyto výsledky jsou důkazem zpomalené progresse atherosklerosy, stabilizace atherosklerosy a regrese atherosklerosy, v příslušném pořadí.

Použitelnost sloučenin podle předkládaného vynálezu jako léků pro terapii anginy pectoris u savců (například lidí) je demonstrována aktivitou sloučenin podle předkládaného vynálezu v

běžné studii a klinickém protokolu popsáném dále.

Příklad 2: Efekt atorvastatinu a antihypertensního činidla, samostatně a v kombinaci, při léčbě anginy pectoris

Tato studie je dvojitě zaslepená studie s paralelními rameny, která je randomizovaná a která ukazuje účinnost atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a antihypertensního činidla, když jsou podány v kombinaci, pro léčbu symptomatické anginy pectoris.

Vstupní kritéria: Jedinci jsou muži nebo ženy věku 18-80 let s anamnesou typické bolesti na hrudi spojené s jedním z následujících objektivních příznaků srdeční ischemie: (1) elevace stresového segmentu o přibližně jeden milimetr nebo více na EKG; (2) pozitivní námahový test; (3) nová abnormální pohyblivost stěny na ultrazvukovém vyšetření; (4) koronární angiogram se signifikantními stenosami. Obvykle je za významnou považována stenosa na přibližně 30-50%.

Každý jedinec je sledován po dobu 10 až 32 týdnů. Pro dokončení studie se vyžaduje minimálně 10 týdnů. V této studii je použito dostatečného množství jedinců, aby bylo zajištěno, že přibližně 200-800 jedinců, lépe 400 jedinců dokončí studii. Jedinci jsou vyšetřováni na to, zda odpovídají vstupní kritériím, jak jsou uvedena dále, během čtyř týdnů. Pokud jsou splněna vstupní kritéria, tak jsou jedinci zbaveni své dosavadní anti-anginosní medikace a jsou stabilizováni na dlouhodobě působících nitrátech, jako je například nitroglycerin, isosorbit-5-mononitrat, nebo isosorbitdinitrat. Termín "zbavení" v této souvislosti znamená odebrání dosavadní antianginosní medikace tak, že v podstatě všechen lék je eliminován z těla jedince. Pro vyloučení dosavadní medikace a

pro stabilizaci jedince na stabilních dávkách nitrátů je ponechána obvykle doba 8 týdnů. Jedinci mající jednu nebo dvě ataky anginy pectoris za týden na stabilních dávkách dlouhodobě působících nitrátů obvykle vynechávají vylučovací fázi. Po stabilizaci jedinců na nitrátech jsou jedinci zařazeni do randomizační fáze pod podmínkou, že mají stále jednu nebo dvě ataky anginy pectoris za týden. V randomizační fázi jsou jedinci náhodně rozděleni do čtyř ramen studie, která jsou popsána dále. Po dokončení vylučovací fáze je proveden u jedinců splňujících vstupní kritéria 24-hodinové ambulantní elektrokardiografické vyšetření (EKG), jako je například Holterovo monitorování, námahový test, například na pohyblivém chodníku, a hodnocení perfuse myokardu pomocí PET (pozitronové emisní tomografie), čímž jsou stanoveny základní hodnoty pro každého jedince. Při provádění stresového testu je rychlost a sklon pohyblivého pásu kontrolována technikem. Rychlost a sklon pohyblivého pásu se obvykle v průběhu testu zvyšují. Časové intervaly mezi každou rychlostí a vyšším sklonem jsou obvykle určeny podle modifikovaného Bruce Protokolu.

Po dokončení vstupního vyšetření zahájí jedinci léčbu v jednom ze čtyřech ramen studie: (1) placebo; (2) atorvastatin (přibližně 10 mg až přibližně 80 mg); (3) antihypertensní činidlo (dávka je závislá na druhu antihypertensního činidla) ; nebo (4) kombinace výše uvedených dávek atorvastatinu a antihypertensního činidla. Odborníkům v oboru je známo, že ve způsobu podle předkládaného vynálezu může být amlodipin použit ve formě volné baze nebo jiné soli a že statin může být použit ve formě volné baze nebo jiné soli. Výpočet dávek pro tyto jiné formy amlodipinu a atorvastatinu může být snadno proveden pomocí poměru molekulových hmotností použitých sloučenin. Jedinci jsou potom sledováni po dobu dvou až dvaceti čtyř týdnů.

Po dokončení sledovacího období jsou u jedinců provedena následující vyšetření: (1) 24-hodinové ambulantní elektrokardiografické vyšetření (EKG), jako je například Holterovo monitorování; (2) námahový test (například na pohyblivém chodníku za použití uvedeného modifikovaného Bruce protokolu); a (3) hodnocení perfuse myokardu pomocí PET. Pacienti mají diáň bolestivých ischemických atak a spotřeby nitroglycerinu. Je důležité, aby existovaly přesné záznamy počtu anginosních atak u pacienta během trvání testu. Protože si pacient při anginosních bolestech obvykle vezme nitroglycerin, je počet užití nitroglycerinu dostatečně přesným odrazem počtu anginosních atak.

Pro demonstrování účinnosti kombinace léčiv podle předkládaného vynálezu a pro určení dávek kombinace léčiv podle předkládaného vynálezu hodnotí osoba provádějící test jedince podle popsanych testů. Úspěšná léčba povede k menšímu počtu ischemických atak, jak jsou detekovány EKG, umožní delší dobu cvičení nebo cvičení vyšší intenzity na pohyblivém chodníku, nebo k lepší perfusi nebo k menšímu počtu defektů perfuse na fotoemisní tomografii (PET).

Použitelnost sloučenin podle předkládaného vynálezu jako léků pro terapii hypertense a hyperlipidemie u savců (například lidí) trpících kombinací hypertense a hyperlipidemie je demonstrována aktivitou sloučenin podle předkládaného vynálezu v běžné studii a klinickém protokolu popsaném dále.

Příklad 3: Efekt atorvastatinu a antihypertensního činidla, samostatně a v kombinaci, při léčbě jedinců trpících jak hypertensí, tak hyperlipidemií

Tato studie je dvojitě zaslepená studie s paralelními rameny,

kteřá je randomizovaná a kteřá ukazuje účinnost atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a antihypertensního činidla, když jsou podány v kombinaci, v léčbě jak hypertense, tak hyperlipidemie u jedinců trpících mírnou, střední nebo těžkou hypertensí a hyperlipidemií.

Každý jedinec je sledován po dobu 10 až 20 týdnů, výhodně po dobu 14 týdnů. V této studii je použito dostatečného množství jedinců, aby bylo zajištěno, že přibližně 400-800 jedinců dokončí studii.

Vstupní kritéria: Jedinci jsou muži a ženy věku 18 až 80 let, u kterých je prokázána jak hypertense, tak hyperlipidemie. Přítomnost hyperlipidemie je prokázána hodnocením hladiny lipoproteinu o nízké densitě (LDL) ve vztahu k některým pozitivním rizikovým faktorům. Pokud nemá jedinec onemocnění koronárních cév (CHD) a má méně než dva pozitivní rizikové faktory, pak se považuje za jedince s hyperlipidemií tehdy, pokud je hladina LDL u jedince vyšší nebo rovna 190. Pokud nemá jedinec CHD a má dva nebo více pozitivních rizikových faktorů, pak se považuje za jedince s hyperlipidemií tehdy, pokud je hladina LDL u jedince vyšší nebo rovna 160. Pokud má jedinec CHD, pak se považuje za jedince s hyperlipidemií tehdy, pokud je hladina LDL u jedince vyšší nebo rovna 130.

Pozitivními rizikovými faktory jsou: (1) muž nad 45 let věku, (2) žena nad 55 let věku, u které neprobíhá hormonální substituční terapie (HRT), (3) rodinná anamnesa kardiovaskulárního onemocnění v časném věku, (4) jedinec je kuřák, (5) jedinec je diabetik, (6) HDL menší než 45, a (7) jedinec má hypertensi. HDL vyšší než 60 je považován za negativní rizikový faktor a ruší jeden z výše uvedených pozitivních rizikových faktorů.

Hypertenze je prokázána diastolickým krevním tlakem v sedě vyšším než 90 a systolickým tlakem v sedě vyšším než 140. Všechny hodnoty krevního tlaku jsou stanoveny jako průměr tří měření provedených s odstupem 5 minut.

Jedinci jsou vyšetřováni na to, zda odpovídají vstupní kritériím, jak jsou uvedena výše. Pokud jsou splněna vstupní kritéria, tak jsou jedinci zbaveni své dosavadní antihypertensí a hypolipidemické medikace a je jim naordinována NCEP ATP II Step 1 dieta. NCEP ATP II (léčba dospělých, 2. revize) Step 1 dieta určuje množství nasycených a nenasycených tuků, které může být konzumováno jako podíl celkového kalorického příjmu. Termín "zbavení" v této souvislosti znamená odebrání dosavadní antihypertensí a hypolipidemické medikace tak, že v podstatě všechna medikace je eliminován z těla jedince. Nově diagnostikovaní jedinci zůstávají bez léčby do začátku testu. Těmto jedincům je také naordinována NCEP Step 1 dieta. Po čtyřtýdenní vylučovací periodě, při které se jedinci stabilizují na dietě, se provedenou následující výchozí vyšetření: (1) krevní tlak, a (2) lipidový profil na lačno. Lipidový profil na lačno určuje výchozí koncentrace lipidů u jedince na lačno. Obvykle jedinci lační 12 hodin a potom se provede měření lipidů.

Po provedení výchozích měření se zahájí jedna z následujících terapií: (1) fixní dávka antihypertensního činidla, která je určena podle typu vybraného činidla; (2) fixní dávka atorvastatinu, obvykle 10 až 80 mg; nebo (3) kombinace výše uvedených dávek atorvastatinu a antihypertensního činidla. Odborníkům v oboru je známo, že ve způsobu podle předkládaného vynálezu může být amlodipin použit ve formě volné baze nebo jiné soli a že statin může být použit ve formě volné baze nebo jiné soli. Výpočet dávek pro tyto jiné formy amlodipinbesylatu

a statinu může být snadno proveden pomocí poměru molekulových hmotností použitých sloučenin. Tyto dávky se podávají jedincům po dobu minimálně 6 týdnů, obvykle ne déle než 8 týdnů. Na konci šestého až osmého týdne se jedinci vrátí do testovacího centra a opakují se výchozí měření. Krevní tlak jedince na konci studie se srovnává s krevním tlakem jedince při vstupu do studie. Při lipidovém vyšetření se stanoví celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy, apoB, VLDL (lipoprotein o velmi nízké densitě) a další složky lipidového profilu jedince. Zlepšení hodnot získaných po léčbě vzhledem k výchozím hodnotám ukazuje na užitečnost kombinace léčiv.

Použitelnost sloučenin podle předkládaného vynálezu jako léků pro prevenci vzniku srdeční příhody u savců (například lidí), u kterých je vysoké riziko vzniku srdeční příhody, je demonstrována aktivitou sloučenin podle předkládaného vynálezu v běžné studii a klinickém protokolu popsáném dále.

Příklad 4: Efekt atorvastatinu a antihypertensního činidla, samostatně a v kombinaci, u jedinců s rizikem vzniku srdeční příhody

Tato studie je dvojitě zaslepená studie s paralelními rameny, která je randomizovaná a která ukazuje účinnost atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a antihypertensního činidla, když jsou podány v kombinaci, v redukci celkového vypočítaného rizika vzniku srdeční příhody u pacientů, u kterých je vysoké riziko vzniku srdeční příhody. Toto riziko je vypočítáno pomocí Framingham Risk Equation. Jedinec je považován za rizikového z hlediska srdeční příhody, pokud se liší o více než jednu standardní odchylku od průměru vypočítaného Framingham Risk Equation. Studie je použita pro hodnocení účinnosti fixní kombinace atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole

a antihypertenzního činidla v kontrole rizika vzniku srdeční příhody tím, že při této terapii je kontrolována jak hypertenze, tak hyperlipidemie u jedinců trpících mírnou, nebo středně těžkou hypertensí a hyperlipidemií.

Každý jedinec je sledován po dobu 10 až 20 týdnů, výhodně po dobu 14 týdnů. V této studii je použito dostatečného množství jedinců, aby bylo zajištěno, že přibližně 400-800 jedinců dokončí studii.

Vstupní kritéria: Jedinci jsou muži a ženy věku 18 až 80 let, u kterých existuje při vstupu do studie riziko, které je vyšší než median pro daný věk a pohlaví, jak je definováno Framingham Heart Study, což je prospektivní probíhající studie na dospělých mužích a ženách, která ukazuje, že některé rizikové faktory mohou být použity pro stanovení pravděpodobnosti vzniku ischemické choroby srdeční. Při stanovení toho, je-li u pacienta vyšší riziko vzniku srdeční příhody se hodnotí věk, pohlaví, systolický a diastolický krevní tlak, kuřáctví, přítomnost nebo nepřítomnost intolerance uhlohydrátů, přítomnost nebo nepřítomnost hypertrofie levé komory, sérový cholesterol a lipoprotein o vysoké hustotě (HDL), které se liší o více než jednu standardní odchylku od normy pro Framingham populaci. Hodnoty pro tyto rizikové faktory jsou dosazeny do Framingham risk rovnice, která stanoví riziko vzniku srdeční příhody pro jedince.

Jedinci jsou vyšetřováni na to, zda odpovídají vstupní kritériím, jak jsou uvedena výše. Pokud jsou splněna vstupní kritéria, tak jsou jedinci zbaveni své dosavadní antihypertenzí a hypolipidemické medikace a jakékoliv jiné medikace, která by mohla ovlivňovat výsledky testu. Je jim naordinována NCEP ATP II Step 1 dieta, jak byla popsána výše. Nově diagnostikovaní

jedinci zůstávají bez léčby do začátku testu. Těmto jedincům je také naordinována NCEP Step 1 dieta. Po čtyřtýdenní vylučovací periodě, při které se jedinci stabilizují na dietě, se provedenou následující výchozí vyšetření: (1) krevní tlak; (2) lačnění; (3) lipidový profil; (4) glukosový toleranční test; (5) EKG; a (6) ultrazvuk srdce. Tyto testy jsou provedeny standardními způsoby, které jsou v oboru známé. EKG a ultrazvuk srdce jsou obvykle použity pro měření přítomnosti nebo nepřítomnosti hypertrofie levé komory.

Po provedení výchozích měření se zahájí jedna z následujících terapií: (1) fixní dávka antihypertensního činidla, která je určena podle typu vybraného činidla; (2) fixní dávka atorvastatinu, obvykle 10 až 80 mg; nebo (3) kombinace výše uvedených dávek atorvastatinu a antihypertensního činidla. Odborníkům v oboru je známo, že ve způsobu podle předkládaného vynálezu může být amlodipin použit ve formě volné baze nebo jiné soli a že atorvastatin může být použit ve formě volné baze nebo jiné soli. Výpočet dávek pro tyto jiné formy amlodipinu a atorvastatinu může být snadno proveden pomocí poměru molekulových hmotností použitých sloučenin. Tyto dávky užívají pacienti po dobu 6 - 8 týdnů a potom se vrátí do testovacího centra a opakují se výchozí vyšetření. Tehdy se do Framingham risk rovnice vloží nové hodnoty a určí se, zda má jedinec nižší, vyšší nebo stejné riziko srdeční příhody.

Výše uvedené testy prokazují účinnost antihypertensního činidla a atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli v léčbě anginy pectoris, aterosklerosy, kombinované hypertenze a hyperlipidemie a v prevenci vzniku srdečních příhod a také jsou prostředek, pomocí kterého mohou být aktivity sloučenin podle předkládaného vynálezu srovnávány navzájem a s aktivitami jiných známých sloučenin. Výsledky takových srovnání jsou

důležité pro stanovení dávek u savců, včetně lidí, vhodných pro léčbu takových onemocnění.

Následující dávky a jiné dávky uvedené kdekoli v této přihlášce a v připojených patentových nárocích jsou dávkami pro průměrného člověka o hmotnosti 65 až 70 kg. Odborníci v oboru snadno určí dávky pro jedince, kteří nespádají do uvedeného rozmězí 65 až 70 kg, na základě anamnesy a přítomnosti jiných onemocnění, jako je například diabetes, u jedince. Všechny dávky uvedené v přihlášce a připojených nárocích jsou denní dávky.

Obyčejně jsou ve způsobech podle předkládaného vynálezu podány následující dávky uvedených antihypertenzních činidel:

- diltiazem, obvykle přibližně 120 mg až přibližně 480 mg;
- verapamil, obvykle přibližně 20 mg až přibližně 48 mg;
- felodipin, obvykle přibližně 2,5 mg až přibližně 40 mg;
- isradipin, obvykle přibližně 2,5 mg až přibližně 40 mg;
- lacidipin, obvykle přibližně 1 mg až přibližně 6 mg;
- nicardipin, obvykle přibližně 32 mg až přibližně 120 mg;
- nifedipin, obvykle přibližně 10 mg až přibližně 120 mg;
- nimodipin, obvykle přibližně 120 mg až přibližně 480 mg;
- nisoldipin, obvykle přibližně 5 mg až přibližně 80 mg;
- nitrendipin, obvykle přibližně 5 mg až přibližně 20 mg;
- benazepril, obvykle přibližně 10 mg až přibližně 80 mg;
- captopril, obvykle přibližně 50 mg až přibližně 150 mg;
- enalapril, obvykle přibližně 5 mg až přibližně 40 mg;
- fosinopril, obvykle přibližně 10 mg až přibližně 80 mg;
- lisinopril, obvykle přibližně 10 mg až přibližně 80 mg;
- quinapril, obvykle přibližně 10 mg až přibližně 80 mg;
- losartan, obvykle přibližně 25 mg až přibližně 100 mg;
- valsartan, obvykle přibližně 40 mg až přibližně 640 mg;
- doxazosin, obvykle přibližně 0,5 mg až přibližně 16 mg;

prazosin, obvykle přibližně 1 mg až přibližně 40 mg;
trimazosin, obvykle přibližně 1 mg až přibližně 20 mg;
amilorid, obvykle přibližně 5 mg až přibližně 20 mg.

Odborníkům v oboru bude jasné, že dávky uvedených antihypertenzních činidel musí být individualizovány pro každého jedince. Tato individualizace musí být provedena na základě anamnesy každého jedince a na základě toho, zda jedinec užívá jinou medikaci, která by mohla interferovat nebo která by mohla mít nežádoucí účinky při kombinaci s výše uvedenými antihypertenzními činidly. Dávkování je určeno tak, že se zahájí nižší dávkou a potom se tato dávka zvyšuje do dosažení terapeutického účinku.

Obyčejně je ve způsobech podle předkládaného vynálezu podána vápenatá sůl atorvastatinu v dávce přibližně 2,5 až přibližně 160 mg. Výhodně je vápenatá sůl atorvastatinu podána v dávce přibližně 10 až přibližně 80 mg.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou obyčejně podány ve formě farmaceutického prostředku obsahujícího alespoň jednu sloučeninu podle předkládaného vynálezu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem. Tak mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu podány buď individuálně nebo společně, v jakékoliv běžné orální, parenterální nebo transdermální dávkové formě.

Pro orální podání mohou být farmaceutické prostředky ve formě roztoků, suspenzí, pilulek, tablet, kapslí, prášků a podobně. Tablety obsahující různé přísady, jako je citrat sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý jsou použity s různými činidly podporujícími rozpádivost, jako je škrob, výhodně bramborový nebo tapiokový škrob, a některými komplexními

křemičitany, společně s pojivy jako je například polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a akacia. Dále, pro tabletování jsou obvykle užitečná lubrikační činidla jako je stearan hořečnatý, lauryl síran sodný a talek. Pevné prostředky podobného typu mohou být také použity jaké náplně do kapslí z tuhé a měkké želatiny; výhodnými materiály pro tento účel jsou laktosa nebo mléčný cukr, stejně jako polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Pokud jsou orálními prostředky suspenze nebo elixíry, tak mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu kombinovány s různými sladidly, chuťovými korigens, barvivy, emulgačními činidly a/nebo suspenzačními činidly, stejně jako s různými ředidly, jako je voda, ethanol, propylenglykol, glycerin a jejich různé kombinace.

Kombinace podle předkládaného vynálezu mohou být také podány v prostředku s kontrolovaným uvolňováním, jako jsou prostředky se zpomaleným nebo se zrychleným uvolňováním. Takové dávkové formy s kontrolovaným uvolňováním obsahující kombinaci podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny za použití způsobů dobře v oboru známých. Výhodný způsob podání bude určen ošetřujícím lékařem nebo jiným odborníkem po vyhodnocení stavu a požadavků jedince.

Pro parenterální podání mohou být použity roztoky připravené v sesamovém nebo podzemnicovém oleji, stejně jako sterilní vodné roztoky příslušných solí rozpustných ve vodě. Takové vodné roztoky mohou být vhodně pufrovány, pokud je to nutné, a izotonicita kapaliny může být upravena dostatečným množstvím soli nebo glukosy. Tyto vodné roztoky jsou zejména vhodné pro intravenosní, intramuskulární, subkutánní nebo intraperitoneální podání. Pro tento účel použitá sterilní vodná media je možno snadno získat standardními technikami, které jsou v oboru dobře známé.

Způsoby přípravy různých farmaceutických prostředků s určitým množstvím aktivních činidel jsou známy, nebo jsou jasné z této přihlášky. Pro příklady způsobů viz Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15. vydání (1975).

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat 0,1% až 95% sloučenin podle předkládaného vynálezu, výhodně 1% až 70%. V jakémkoliv případě obsahuje podaný prostředek podle předkládaného vynálezu takové množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které je účinné pro léčbu onemocnění léčeného jedince.

Protože se předkládaný vynález týká léčby onemocnění a stavů pomocí kombinace aktivních složek, které mohou být podány separovaně, týká se vynález také kombinování jednotlivých farmaceutických prostředků v kitu. Kit obsahuje dva jednotlivé farmaceutické prostředky: antihypertenzní činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, kde uvedeným antihypertenzním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou; a atorvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. Kit obsahuje kontainer pro jednotlivé prostředky, jako je například rozdělená lékovka nebo rozdělené balení; tyto jednotlivé prostředky mohou být, nicméně, obsaženy v jediném, nerozděleném kontaineru. Obvykle obsahuje kit návod pro podání jednotlivých složek. Kit je zejména výhodný tehdy, pokud je výhodné podání jednotlivých složek v různých dávkových formách (například orální a parenterální), pokud je výhodné jejich podání v různých dávkovacích intervalech, nebo pokud je žádoucí titrace dávky jednotlivých složek ošetřujícím lékařem.

Je třeba si uvědomit, že vynález není omezen popsány provedeními, ale že do rozsahu připojených nároků spadají různé změny a modifikace těchto provedení.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

- a) množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli;
- b) množství antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli; a
- c) farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo,
s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu vybraný ze skupiny zahrnující verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipin, lacidipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin a felodipin a farmaceuticky přijatelné sole uvedených blokátorů vápníkového kanálu.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený blokátor vápníkového kanálu je felodipin, nifedipin nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že antagonist A-II vybraný ze skupiny zahrnující losartan, irbesartan, valsartan a farmaceuticky přijatelné sole uvedených antagonistů A-II.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je diuretikum vybrané ze skupiny zahrnující amilorid, bendroflumethiazid a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor β -adrenergních receptorů, kterým je carvedilol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je ACE inhibitor vybraný ze skupiny zahrnující benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril a trandolapril a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor α -adrenergních receptorů vybraný ze skupiny zahrnující doxazosin, prazosin, trimazosin a jejich farmaceuticky přijatelné sole.

11. První farmaceutický prostředek pro použití společně s druhým farmaceutickým prostředkem pro dosažení terapeutického účinku u savců, kde tento účinek je vyšší než součet terapeutických účinků dosažených podáním uvedeného prvního a uvedeného druhého farmaceutického prostředku samostatně v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhý farmaceutický prostředek obsahuje množství

atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo, a uvedený první farmaceutický prostředek obsahuje množství antihypertenzního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo s podmínkou, že uvedeným antihypertenzním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11
v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertenzním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

13. Farmaceutický prostředek podle nároku 12
v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený druhý farmaceutický prostředek obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

14. Farmaceutický prostředek podle nároku 13
v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertenzním činidlem je blokátor vápníkového kanálu vybraný ze skupiny zahrnující verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipin, lacidipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin a felodipin.

15. Farmaceutický prostředek podle nároku 14
v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený blokátor vápníkového kanálu je felodipin nebo nifedipin.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 13
v y z n a č u j í c í s e t í m, že antagonist A-II vybraný ze skupiny zahrnující losartan, irbesartan a valsartan.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 13

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je diuretikum vybrané ze skupiny zahrnující amilorid a bendroflumethiazid.

18. Farmaceutický prostředek podle nároku 13

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor β -adrenergických receptorů, kterým je carvedilol.

19. Farmaceutický prostředek podle nároku 13

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je ACE inhibitor vybraný ze skupiny zahrnující benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril a trandolapril.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 13

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor α -adrenergických receptorů vybraný ze skupiny zahrnující doxazosin, prazosin, trimazosin.

21. První farmaceutický prostředek pro použití společně s druhým farmaceutickým prostředkem pro dosažení terapeutického účinku u savců, kde tento účinek je vyšší než součet terapeutických účinků dosažených podáním uvedeného prvního a uvedeného druhého farmaceutického prostředku samostatně v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhý farmaceutický prostředek obsahuje množství antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo, a uvedený první farmaceutický prostředek obsahuje množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky

přijatelná adiční sůl s kyselinou.

22. Farmaceutický prostředek podle nároku 21

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

23. Farmaceutický prostředek podle nároku 22

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený druhý farmaceutický prostředek obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

24. Farmaceutický prostředek podle nároku 23

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu vybraný ze skupiny zahrnující verapamil, diltiazem, mibefradil, isradipin, lacidipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin a felodipin.

25. Farmaceutický prostředek podle nároku 24

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený blokátor vápníkového kanálu je felodipin nebo nifedipin.

26. Farmaceutický prostředek podle nároku 23

v y z n a č u j í c í s e t í m, že antagonist A-II vybraný ze skupiny zahrnující losartan, irbesartan a valsartan.

27. Farmaceutický prostředek podle nároku 23

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je diuretikum vybrané ze skupiny zahrnující amilorid a bendroflumethiazid.

28. Farmaceutický prostředek podle nároku 23

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor β -adrenergních receptorů, kterým je carvedilol.

29. Farmaceutický prostředek podle nároku 23

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je ACE inhibitor vybraný ze skupiny zahrnující benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril a trandolapril.

30. Farmaceutický prostředek podle nároku 23

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor α -adrenergních receptorů vybraný ze skupiny zahrnující doxazosin, prazosin, trimazosin.

31. Farmaceutický prostředek podle nároku 11

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický, antihypertensní a hypolipidemický; nebo kde uvedeným účinkem je prevence vzniku srdeční příhody.

32. Farmaceutický prostředek podle nároku 13

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický, antihypertensní a hypolipidemický; nebo kde uvedeným účinkem je prevence vzniku srdeční příhody.

33. Farmaceutický prostředek podle nároku 21

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický, antihypertensní a hypolipidemický; nebo kde uvedeným účinkem je prevence vzniku srdeční příhody.

34. Farmaceutický prostředek podle nároku 23

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický, antihypertensní a hypolipidemický; nebo kde uvedeným účinkem je prevence vzniku srdeční příhody.

35. První farmaceutický prostředek pro použití společně s druhým

farmaceutickým prostředkem pro dosažení terapeutického účinku

u savců, kde tento účinek je vyšší než terapeutický účinek

dosažený při podání uvedeného prvního nebo uvedeného druhého

farmaceutického prostředku samostatně v y z n a č u j í c í

s e t í m, že druhý farmaceutický prostředek obsahuje množství

atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli

a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo, a uvedený první

farmaceutický prostředek obsahuje množství antihypertensního

činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky

přijatelný nosič nebo ředidlo s podmínkou, že uvedeným

antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky

přijatelná adiční sůl s kyselinou.

36. Farmaceutický prostředek podle nároku 35

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním

činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II

antagonista, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo

blokátor α -adrenergního receptoru.

37. Farmaceutický prostředek podle nároku 36

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený druhý farmaceutický

prostředek obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

38. Farmaceutický prostředek podle nároku 35

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený terapeutický účinek

je antianginosní; antiatherosklerotický, antihypertensní a

hypolipidemický; nebo kde uvedeným účinkem je prevence vzniku srdeční příhody.

39. Farmaceutický prostředek podle nároku 37

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický, antihypertensní a hypolipidemický; nebo kde uvedeným účinkem je prevence vzniku srdeční příhody.

40. První farmaceutický prostředek pro použití společně s druhým farmaceutickým prostředkem pro dosažení terapeutického účinku u savců, kde tento účinek je vyšší než terapeutický účinek dosažený při podání uvedeného prvního nebo uvedeného druhého farmaceutického prostředku samostatně v y z n a č u j í c í s e t í m, že druhý farmaceutický prostředek obsahuje množství antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo, a uvedený první farmaceutický prostředek obsahuje množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

41. Farmaceutický prostředek podle nároku 40

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedeným antihypertensním činidlem je blokátor vápníkového kanálu, ACE inhibitor, A-II antagonist, diuretikum, blokátor β -adrenergního receptoru nebo blokátor α -adrenergního receptoru.

42. Farmaceutický prostředek podle nároku 41

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

43. Farmaceutický prostředek podle nároku 40

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický, antihypertensní a hypolipidemický; nebo kde uvedeným účinkem je prevence vzniku srdeční příhody.

44. Farmaceutický prostředek podle nároku 42

v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený terapeutický účinek je antianginosní; antiatherosklerotický, antihypertensní a hypolipidemický; nebo kde uvedeným účinkem je prevence vzniku srdeční příhody.

45. Kit pro dosažení terapeutického účinku u savců

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

a) množství atorvastatinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo v první jednotkové dávkové formě;

b) množství antihypertensního činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo ve druhé jednotkové dávkové formě; a

c) kontainer určený pro uvedenou první a uvedenou druhou dávkovou formu,

s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

46. Kit podle nároku 45 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje hemivápenatou sůl atorvastatinu.

47. Způsob léčby savců vyžadujících terapii v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedenému savci je podáno:

(a) množství první sloučeniny, kterou je atorvastatin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl; a

(b) množství druhé sloučeniny, kterou je antihypertensní činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl; kde uvedená první sloučenina a uvedená druhá sloučenina jsou každá volitelně a nezávisle podány společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem, s podmínkou, že uvedeným antihypertensním činidlem není amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

48. Způsob podle nároku 47 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání hemivápenaté soli atorvastatinu.

49. způsob podle nároku 47 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená terapeutická léčba zahrnuje antihypertensní léčbu a antihyperlipidemickou léčbu.

50. Způsob podle nároku 47 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená terapeutická léčba zahrnuje antianginosní léčbu.

51. Způsob podle nároku 47 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená terapeutická léčba zahrnuje prevenci vzniku srdeční příhody.

52. Způsob podle nároku 47 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená terapeutická léčba zahrnuje antiatherosklerotickou léčbu.