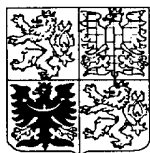


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 187

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997 - 2830**

(22) Přihlášeno: **26.11.1991**

(30) Právo přednosti:
27.11.1990 DE 1990/4037691

(40) Zveřejněno: **17.06.1992**
(Věstník č. 6/1992)

(47) Uděleno: **02.12.1999**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
A 61 K 38/55
A 61 K 31/275

(73) Majitel patentu:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce vynálezu:

Becker Reinhard, Wiesbaden, DE;
Henning Rainer, Hattersheim am Main, DE;
Teetz Volker, Hofheim am Taunus, DE;
Urbach Hansjörg, Kronberg/Taunus, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek pro aplikaci při proteinurii, který jako účinnou látku obsahuje kombinaci trandolaprilu a verapamilu.

CZ 286187 B6

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

5

Vynález se týká nového farmaceutického prostředku pro aplikaci při proteinurii, který obsahuje kombinaci inhibitoru angiotensintvorného enzymu (Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor = ACE-inhibitor) a antagonisty vápníku.

10

Dosavadní stav techniky

Inhibitory angiotensintvorného enzymu jsou sloučeniny, které potlačují přeměnu angiotensinu I na presoricky účinný angiotensin II. Takovéto sloučeniny jsou například popsány v následujících patentových spisech nebo zveřejněných přihláškách vynálezů.

15

US 4 350 633, US 4 344 949, US 4 294 832, US 4 350 704, EP-A 31741, EP-A 51020, EP-A 49 658, EP-A 29 488, EP-A 46 953, EP-A 52 870, US 4 129 571, US 4 154 960, US 4 374 829, EP-A 79 522, EP-A 79 022, EP-A 51301, US 4 454 292, US 4 374 847, EP-A 72 352, EP-A 84 164, US 4 470 972, EP-A 65 301 a EP-A 52 991.

20

Jejich účinky, snižující krevní tlak, jsou dobře dokumentovány.

Antagonisty vápníku jsou takové sloučeniny, které ovlivňují přívod iontů vápníku do buněk, obzvláště do buněk hladkého svalstva. Takovéto sloučeniny, jakož i jejich účinky snižující krevní tlak jsou doloženy ve velkém počtu publikací a patentů.

25

Kombinace ACE-inhibitorů a antagonistů vápníku a jejich použití při vysokém krevním tlaku jsou například známy z EP-A 180 785 a EP-A 265 685.

30

Vylučování bílkovin močí nastává obzvláště při onemocnění ledvinových tkání (nephritis, nefróza, smrštění ledvin) a při naplnění ledvin, způsobeném nedostatečnou funkcí srdce. Kromě albuminů se do moči dostávají také globuliny a bílé krvinky. Nejvyšší stupně proteinurie se vyskytují při nefróze a amyloidose. Konstantní proteinurie při diabetes mellitus poukazuje na vznik interkapilární sklerózy (glomeruloskleróza, Kimmelstiel-Wilsonův syndrom).

35

Podstata vynálezu

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že kombinace inhibitoru angiotensintvorného enzymu trandolaprilu a antagonisty vápníku verapamilu je obzvláště vhodná pro prevenci a terapii proteinurie, která se typicky může vyskytovat při diabetes mellitus a ztrátě hmotnosti ledvin (ledviny od dárce), ale také jako následek glomerulosklerózy v důsledku hyperfuse glomerulí.

40

Předmětem předloženého vynálezu tedy je farmaceutický prostředek, který jako účinnou látku obsahuje kombinaci trandolaprilu, což je kyselina 1-[N-(1-S-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-S-alanyl]-(2S,3aR,7aS)-oktahydro[1H]indol-2-karboxylová a verapamilu, což je 5-[(3,4-dimethoxyfenylethyl)-methylamino]-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-isopropylvaleronitril, přičemž vzájemný poměr hmotností těchto látek činí výhodně 1:15 až 30:1.

45

Zatímco uvedená kombinace drasticky redukuje proteinurii, jednotlivé látky jsou prakticky neúčinné. Dochází zde tedy ke značnému synergickému efektu.

Farmaceutický prostředek se může například vyrobit tak, že se obě komponenty ve formě prášků intenzivně smísí, nebo se rozpustí ve vhodném rozpouštědle, jako je například nižší alkohol, načež se rozpouštědlo odstraní.

- 5 Farmaceutický prostředek podle předloženého vynálezu obsahuje výhodně 0,5 až 99,5 % hmotnostních, obzvláště 4 až 96 % hmotnostních účinné látky.

- 10 Při aplikaci u savců, především u lidí, se pohybuje dávka trandolaprilu 0,05 až 100 mg/kg/den a dávka verapamilu 0,05 až 200 mg/kg/den. Prostředek podle předloženého vynálezu se může aplikovat parenterálně nebo orálně, výhodné jsou orální aplikační formy.

- 15 Obzvláště se používají tablety nebo želatinové kapsle, které obsahují účinné látky společně se zředovacími prostředky, jako je například laktóza, dextróza, třtinový cukr, manitol, sorbitol, celulóza a/nebo glycerol, a s mazivy, jako je například křemelina, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako je stearát hořečnatý nebo stearát vápenatý a/nebo propylenglykol. Tablety obsahují rovněž pojiva, jako je například salicylát hořečnatý, škrob, želatina, tragant, methylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon a pokud je třeba také barviva, chuťové látky a sladidla.

- 20 Jako injekční roztoky přicházejí v úvahu především isotonické vodné roztoky nebo suspense, které mohou být sterilizované.

Příklady provedení vynálezu

25

Příklad 1

Výroba orálního kombinačního preparátu

30

1000 tablet, obsahujících 3 mg trandolaprilu a 50 mg verapamilu se vyrobí následujícím způsobem:

35	trandolapril	3 g
	verapamil	50 g
	kukuřičný škrob	130 g
	želatina	8 g
	mikrokrystalická celulóza	2 g
40	stearát hořečnatý	2 g

Obě účinné látky se smísí s vodným roztokem želatiny. Směs se usuší a roztřepe se na granulát, který se smísí se stearátem hořečnatým a mikrokrystalickou celulózą. Z této směsi se vyrobí 1000 tablet, přičemž každá tableta obsahuje 3 mg trandolaprilu a 50 mg verapamilu.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Farmaceutický prostředek pro terapii a/nebo profylaxi proteinurie, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou látku obsahuje kombinaci trandolaprilu a verapamilu.

10

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že vzájemný poměr hmotnosti trandolaprilu a verapamilu činí 1:15 až 15:1.

15

Konec dokumentu
