

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.08.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9903028**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/08341**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/15673**

(21) Číslo dokumentu:

2002 -644

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/401

A 61 K 31/41

A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;

(72) Původce:

Schoelkens Bernward, Kelkheim, DE;
Bender Norbert, Hofheim, DE;
Rangoonwala Badrudin, Hofheim, DE;
Dagenais Gilles, Montreal, CA;
Gerstein Hertz, Hamilton, CA;
Ljunggren Anders, Mölndal, SE;
Yusuf Salim, Hamilton, CA;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutické prostředky obsahující inhibitory
renin-angiotensinového systému a jejich použití k
prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého
srdečního selhávání

(57) Anotace:

Použití inhibitorů reninangiotensinového systému (RAS),
nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů k přípravě
léčiva k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého
srdečního selhávání (CHF).

CZ 2002 - 644 A3

Farmaceutické prostředky obsahující inhibitory renin-angiotensinového systému a jejich použití k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití inhibitorů renin-angiotensinového systému (RAS) nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů k přípravě léčiva k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání (CHF). Předkládaný vynález se dále týká způsobu prevence a/nebo léčení mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství inhibitoru RAS nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu pacientovi, který takovou prevenci nebo takové léčení vyžaduje.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny, které zasahují do RAS jsou v oboru dobře známé, a používají se k léčení kardiovaskulárních onemocnění, zejména arteriální hypertenze a srdečního selhávání. V principu lze RAS ovlivňovat pomocí inhibice enzymů, které syntetizují angiotensiny, nebo pomocí blokování odpovídajících míst na receptorech či efektoech. Dnes jsou dostupné inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté receptoru pro angiotensin II typu 1 (AT II).

ACE inhibitory jsou sloučeniny, které inhibují konverzi angiotensinu I na aktivní angiotensin II, jakož i rozpad aktivního vasodilatátoru bradikyninu. Oba tyto mechanismy vedou k vasodilataci. Tyto sloučeniny jsou popsány například v EP 158927, EP 317878, US 4,743,450, a US 4,857,520.

Ramipril (zveřejněný v EP-A-079022) je dlouho působící ACE inhibitor. Jeho účinným metabolitem je volný ramipralát se dvěma karboxylovými skupinami, který se získá při podávání

21.02.00

ramiprilu *in vivo*. Je známo, že u pacientů s hypertensí působí podávání ramiprilu snížení periferního arteriálního odporu, a tím snížení krevního tlaku, bez kompenzačního zvýšení srdeční frekvence. V současné době se ramipril používá k léčení hypertenze a městnavého srdečního selhávání. Dále se ukázalo, že ramipril snižuje úmrtnost u pacientů s klinickými známkami městnavého srdečního selhávání po přežití akutního infarktu myokardu. Předpokládá se, že ramipril má další výhody oproti mnohým jiným ACE inhibitorům, díky jeho zřetelné inhibici ACE ve tkáních, vedoucí v orgán-protektivní účinky např. u srdce, ledvin, a krevních cév.

Sloučeniny, které ovlivňují RAS, zahrnující ACE inhibitory a AT II antagonisty, se v současné době používají k léčení rozličných kardiovaskulárních onemocnění, zejména u pacientů s vysokým krevním tlakem. Použití uvedených sloučenin k prevenci kardiovaskulárních onemocnění je o mnoho méně obvyklé, a použití uvedených sloučenin k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání je doposud neznámé.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká použití inhibitoru RAS nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k přípravě léčiva k prevenci mrtvice, zejména u pacientů s normálním nebo nízkým krevním tlakem.

Předkládaný vynález se dále týká použití inhibitoru RAS nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k přípravě léčiva k prevenci diabetu.

Předkládaný vynález se týká také použití inhibitoru RAS nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k přípravě léčiva k prevenci vyvinutí městnavého srdečního selhávání u

pacientů, u nichž nebylo diagnostikováno, tj. pacientů bez známek a příznaků městnavého srdečního selhávání.

Jiným aspektem předkládaného vynálezu je způsob prevence mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství inhibitoru RAS, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, pacientovi, který takovou prevenci vyžaduje.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek pro použití k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání, obsahující terapeuticky účinné množství inhibitoru RAS nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je použití inhibitoru RAS nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání, prostřednictvím podávání inhibitoru RAS, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, pacientovi, který takovou léčbu vyžaduje.

Detailní popis vynálezu

Zjistilo se překvapivě, že k prevenci kardiovaskulárních a metabolických onemocnění, jako jsou mrtvice, diabetes a městnavé srdeční selhávání, lze použít inhibitor RAS, zejména ACE inhibitor, který ovlivňuje syntézu angiotensinu II. Překvapivost předkládaného vynálezu spočívá zejména v tom, že z preventivního účinku inhibitorů RAS značně profitují obzvláště pacienti s v podstatě udržovanou funkcí srdce a/nebo a normálním nebo nízkým krevním tlakem. Předkládaný vynález popisuje nový způsob, jak předcházet onemocněním, jako jsou mrtvice, diabetes a/nebo městnavé srdeční selhávání, pomocí podávání inhibitoru RAS.

21.02.00

Pacienti s normálním nebo nízkým krevním tlakem jsou známi jako pacienti normotenzivní. Mezi příklady směrnic, které definují hodnoty krevního tlaku pro různé skupiny pacientů, zahrnující různé stáří, patří směrnice vydané WHO a JNC (USA). Pro účely tohoto vynálezu lze vhodné definice normálního nebo nízkého krevního tlaku nalézt v JNC VI, která je tímto zahrnuta zmínkou.

Termín „mrtvice“, používaný v předkládaném vynálezu, slouží k označení jak mrtvice smrtelné, tak i k označení mrtvice, která nemá za následek smrt.

Termín „diabetes“, používaný v předkládaném vynálezu, zahrnuje jak diabetes I typu, též známý jako insulin-dependentní diabetes mellitus (IDDM), tak i diabetes II typu, také známý jako non-insulin-dependentní diabetes mellitus (NIDDM).

Termín „inhibitor renin-angiotensinového systému (RAS) nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát“, používaný v předkládaném vynálezu, zahrnuje libovolnou sloučeninu, která, jako taková nebo při podávání, zabraňuje negativním účinkům angiotensinu II na cévy, a to buď prostřednictvím snížení syntézy angiotensinu II, nebo zabráněním jeho účinku na receptoru.

Termín „inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát“, používaný v předkládaném vynálezu, zahrnuje libovolnou sloučeninu, která, jako taková nebo při podávání, ovlivňuje syntézu angiotensinu II.

Pokud má inhibitor RAS, používaný podle předkládaného vynálezu, několik asymetrických uhlíkových atomů, pak se může vyskytovat v několika stereochemických formách. Předkládaný vynález zahrnuje směs isomerů, tak jako i jednotlivé

stereoisomery. Předkládaný vynález dále zahrnuje geometrické isomery, rotační isomery, enantiomery, racemáty a diastereomery.

Pokud jsou použitelné, lze inhibitory RAS použít v neutrální formě, např. jako karboxylovou kyselinu, nebo ve formě soli, výhodně ve formě farmaceuticky přijatelné soli, jako jsou sodné, draselné, amonné, vápenaté a hořečnaté soli dané sloučeniny. Pokud jsou použitelné, lze sloučeniny zmíněné výše použít ve formě hydrolyzovatelného esteru.

Podle předkládaného vynálezu patří mezi inhibitory RAS všechna jejich profarmaka, ať již jsou účinná nebo neúčinná *in vitro*. Proto, ačkoliv tyto chráněné deriváty nevykazují farmakologickou účinnost samy o sobě, lze je podávat např. parenterálně nebo orálně, a poté jsou *in vivo* metabolizovány na farmakologicky účinné inhibitory RAS. Výhodnými příklady jsou ramipril, který je metabolizován na ramiprilát, a candesartan-cilexetil, který je metabolizován na candesartan.

Inhibitory RAS zahrnují ACE inhibitory, AT II antagonisty, též známé jako blokátory angiotensinových receptorů (ARBs), antagonisty reninu, a inhibitory vasopeptidázy (VPIs).

Termín „inhibitory vasopeptidázy“ zahrnuje tzv. NEP/ACE inhibitory (též označované jako selektivně nebo duálně účinné inhibitory neutrální endopeptidázy), které vykazují inhibiční účinnost vůči neutrální neuropeptidáze (NEP) a inhibiční účinnost vůči angiotensin konvertujícímu enzymu (ACE).

Termín „antagonisté reninu“ zahrnuje reninové inhibitory.

Podle předkládaného vynálezu mohou inhibitory RAS vykazovat dlouhou dobu trvání účinku, střední dobu trvání účinku nebo krátkou dobu trvání účinku.

Mezi ACE inhibitory, nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, jež zahrnují účinné metabolity, které lze použít k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání, patří, aniž by tím byl omezován rozsah předkládaného vynálezu, následující sloučeniny: alacepril, alatriopril, altiopril-calcium, ancovenin, benazepril, benazepril-hydrochlorid, benazeprilát, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cystein, captopril-glutathion, ceranopril, ceranopril, ceronopril, cilazapril, cilazaprilát, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilát, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril-natrium, fosinoprilát, kyselina fosinoprilová, glycopril, hemorphin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilát, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanopril, moexipril, moexiprilát, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilát, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril-hydrochlorid, quinaprilát, ramipril, ramiprilát, spirapril, spirapril-hydrochlorid, spiraprilát, spiropril, spiropril-hydrochlorid, temocapril, temocapril-hydrochlorid, teprotid, trandolapril, trandolaprilát, utibapril, zabicipril, zabiciprilát, zofenopril a zofenoprilát.

Výhodnými ACE inhibitory, které lze použít podle předkládaného vynálezu, jsou ramipril, ramiprilát, lisinopril, enalapril a enalaprilát. Výhodnějšími ACE inhibitory, které lze použít podle předkládaného vynálezu jsou ramipril a ramiprilát. Informace o ramiprilu a ramiprilátu lze získat např. z *Merck Index.*, 12. ed., 1996, str. 1394-1395.

Mezi AT II antagonisty nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, jež zahrnují účinné metabolity, které lze použít k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání, patří, avšak rozsah předkládaného vynálezu tím není nijak omezen, AT II antagonisté, popsání v evropských patentových přihláškách, publikovaných pod č. 253310, 323841,

324377, 399731, 400974, 401030, 403158, 403159, 407102,
407342, 409332, 411507, 411766, 412594, 412848, 415886,
419048, 420237, 424317, 425211, 425921, 426021, 427463,
429257, 430300, 430709, 432737, 434038, 434249, 435827,
437103, 438869, 442473, 443568, 443983, 445811, 446062,
449699, 450566, 453210, 454511, 454831, 456442, 456442,
456510, 459136, 461039, 461040, 465323, 465368, 467207,
467715, 468372, 468470, 470543, 475206, 475898, 479479,
480204, 480659, 481448, 481614, 483683, 485929, 487252,
487745, 488532, 490587, 490820, 492105, 497121, 497150,
497516, 498721, 498722, 498723, 499414, 499415, 499416,
500297, 500409, 501269, 501892, 502314, 502575, 502725,
503162, 503785, 503838, 504888, 505098, 505111, 505893,
505954, 507594, 508393, 508445, 508723, 510812, 510813,
511767, 511791, 512675, 512676, 512870, 513533, 513979,
514192, 514193, 514197, 514198, 514216, 514217, 515265,
515357, 515535, 515546, 515548, 516392, 517357, 517812,
518033, 518931, 520423, 520723, 520724, 521768, 522038,
523141, 526001, 527534, a 528762. Mezi další AT II antagonisty
patří AT II antagonisté, popsaní v mezinárodních patentových
příhláškách, publikovaných pod č. WO 91/00277, WO 91/00281,
WO 91/11909, WO 91/11999, WO 91/12001, WO 91/12002, WO
91/13063, WO 91/15209, WO 91/15479, WO 91/16313, WO 91/17148,
WO 91/18888, WO 91/19697, WO 91/19715, WO 92/00067, WO
92/00068, WO 92/00977, WO 92/02510, WO 92/04335, WO 92/04343,
WO 92/05161, WO 92/06081, WO 92/07834, WO 92/07852, WO
92/09278, WO 92/09600, WO 92/10189, WO 92/11255, WO 92/14714,
WO 92/16523, WO 92/16552, WO 92/17469, WO 92/18092, WO
92/19211, WO 92/20651, WO 92/20660, WO 92/20687, WO 92/21666,
WO 92/22533, WO 93/00341, WO 93/01177, WO 93/03018, WO
93/03033 a WO 93/03040. Obsah výše uvedených evropských a
mezinárodních patentových přihlášek je tímto do předkládaného
vynálezu zahrnut zmínkou.

Mezi výhodné AT II antagonisty, nebo jejich farmaceuticky
přijatelné deriváty, pro použití podle předkládaného vynálezu,

patří, čímž však rozsah předkládaného vynálezu není nijak omezen, sloučeniny s následujícím generickým názvy: candesartan, candesartan-cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan a eprosartan.

Obzvláště výhodnými AT II antagonisty, nebo jejich farmaceuticky přijatelnými deriváty, pro použití podle předkládaného vynálezu, jsou candesartan a candesartan-cilexetil. Candesartan a candesartan-cilexetil jsou známe z EP 459 136 B1, US 5,196,444 a US 5,703,110, vlastněných Takeda Chemical Industries.

Candesartan-cilexetil je v současné době vyráběn a celosvětově prodáván firmami AstraZeneca a Takeda, např. pod obchodními názvy Atacand®, Amias® a Blopress®.

Mezi NEP/ACE inhibitory, nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, jež zahrnují účinné metabolity, které lze použít k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání, patří, avšak rozsah předkládaného vynálezu tím není nijak omezen, sloučeniny popsané v US patentových spisech č. 5,508,272, 5,362,727, 5,366,973, 5,225,401, 4,722,810, 5,223,516, 5,552,397, 4,749,688, 5,504,080, 5,612,359, 5,525,723, 5,430,145, a 5,679,671, a evropských patentových přihláškách č. 0481522, 0534263, 0534396, 0534492, a 0671172.

Výhodnými NEP/ACE inhibitory pro použití podle předkládaného vynálezu jsou ty, které jsou ve výše uvedených US patentových spisech a evropských patentových přihláškách označeny jako výhodné, a tímto jsou do předkládaného vynálezu zahrnuty zmínkou. Obzvláště výhodným NEP/ACE inhibitorem je omapatrilát (zveřejněný v US patentovém spise č. 5,508,272), nebo MDL100240 (zveřejněný v US patentovém spise č. 5,430,145).

21.02.02

Mezi reninové inhibitory nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, jež zahrnují účinné metabolity, které lze použít k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání, patří, avšak rozsah předkládaného vynálezu tím není nikterak omezen, následující sloučeniny: enalkrein; RO 42-5892; A 65317; CP 80794; ES 1005; ES 8891; SQ 34017; CGP 29287; CGP 38560; SR 43845; U-71038; A 62198; a A 64662.

Farmaceutické prostředky

Podle jednoho provedení se předkládaný vynález týká farmaceutických prostředků obsahujících, jako účinnou složku, inhibitor RAS, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, nebo jeho profarmakum, což zahrnuje i metabolity, k použití pro prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání.

Pro klinické použití je inhibitor RAS vkomponován do farmaceutického prostředku pro orální, intravenózní, subkutánní, tracheální, bronchiální, intranasální, pulmonární, transdermální, bukalní, rektální, parenterální, nebo některý jiný způsob podávání. Tento farmaceutický prostředek může tento inhibitor obsahovat ve směsi s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, ředidlem a/nebo nosičem.

Během přípravy farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu lze účinnou složku smíchat s pevnými, práškovými složkami, jako jsou laktóza, sacharóza, sorbitol, mannitol, škrob, amylopektin, deriváty celulózy, želatina, a nebo jinou vhodnou složkou, tak jako i s desintegračními činidly a lubrikačními činidly, jako jsou stearát hořečnatý, stearát vápenatý, natriumstearyl-fumarát a polyethylenglykolové vosky. Směs lze poté zpracovat do podoby granulí nebo stlačit do podoby tablet.

Účinnou složku lze předtím, než se smíchá do určité podoby prostředku, předmísit s další, neúčinnou složkou.

Měkké želatinové kapsle lze připravit jako kapsle obsahující směs účinné látky podle vynálezu, rostlinného oleje, tuku, nebo jiné vhodné pomocné látky pro měkké želatinové kapsle. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule z účinných látek. Tvrdé želatinové kapsle mohou též obsahovat účinné látky ve směsi s pevnými práškovými složkami, jako jsou laktóza, sacharóza, sorbitol, mannitol, bramborový škrob, kukuřičný škrob, amylopektin, deriváty celulózy nebo želatina.

Dávkovací jednotky k rektálnímu podávání lze připravit

- (i) ve formě čípků obsahujících účinnou látku smíchanou s neutrálním tukovým základem;
- (ii) ve formě želatinové rektální kapsle obsahující účinnou látku ve směsi s rostlinným olejem, parafínovým olejem nebo jinou vhodnou pomocnou látkou pro želatinové rektální kapsle;
- (iii) ve formě již připraveného mikroklyzmatu; nebo
- (iv) ve formě suchého mikroklyzmatu, které se pomocí vhodného rozpouštědla připraví k podání až před použitím.

Tekuté prostředky lze připravit ve formě sirupů nebo suspenzí, např. roztoků nebo suspenzí obsahujících účinné látky a zbytek, jenž se například skládá z cukru nebo cukerných alkoholů a směsi ethanolu, vody, glycerolu, propylenglykolu a polyethylenglykolu. Pokud je to žádoucí, mohou tyto tekuté prostředky obsahovat barviva, aromatická činidla, konzervační prostředky, sacharin a karboxymethylcelulózu či jiná zahušťovadla. Tekuté prostředky lze také připravit ve formě suchého prášku, který se pomocí vhodného rozpouštědla připraví k podání až před použitím.

Roztoky k parenterálnímu podávání lze připravit jako roztoky přípravků podle vynálezu ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační činidla, konzervační prostředky a/nebo pufovací složky. Roztoky k parenterálnímu podávání lze připravit také jako suché přípravky, které se před podáním připraví pomocí vhodného rozpouštědla k podání.

Celkové množství účinné látky se vhodně pohybuje přibližně v rozmezí od 0,1 % (hmotn./hmotn.) do 95 % (hmotn./hmotn.) prostředku, vhodně od 0,5 % do 50 % (hmotn./hmotn.), a výhodně od 1 % do 25 % (hmotn./hmotn.).

Farmaceutické prostředky mohou obsahovat přibližně 0,1 mg až 1000 mg účinné látky, výhodně 1 mg až 100 mg účinné látky.

Dávka účinné látky pro podávání závisí na konkrétní indikaci, věku, hmotnosti a pohlaví pacienta, a může ji stanovit ošetřující lékař. Dávkování se bude vhodně pohybovat přibližně v rozmezí od 0,01 mg/kg do 20 mg/kg, výhodně od 0,1 mg/kg do 10 mg/kg.

Obvyklá denní dávka účinných látek se pohybuje v širokém rozmezí a závisí na rozličných faktorech, jako jsou konkrétní indikace, způsob podávání, věk, hmotnost a pohlaví pacienta, a může ji stanovit ošetřující lékař. Obecně se mohou dávky, a zejména orální a parenterální dávky, pohybovat přibližně v rozmezí od 0,1 do 100mg účinné látky na den, výhodně od 1 do 50 mg účinné látky na den.

Následující příklad provedení vynálezu slouží k ilustraci předkládaného vynálezu, avšak nikterak neomezuje rozsah předkládaného vynálezu.

Příklad provedení vynálezu

Byla provedena rozsáhlá klinická studie k prokázání účinku ACE inhibitoru ramiprilu, oproti placebu, na snížení kardiovaskulárních příhod

Studie byla prováděna ve 267 centrech v 19 zemích po dobu 6 let a zahrnovala 9541 účastníků, u nichž bylo vysoké riziko pro kardiovaskulární příhody, kvůli anamnéze předcházející ischemické choroby srdeční, mrtvice, periferních arteriálních poruch, nebo jednotlivců s diabetem.

Systolický krevní tlak při přijetí pacientů činil průměrně 138 mm rtuťového sloupce, a proto byli tito pacienti na počátku studie normotenzivní. Po jednom měsíci léčby buď pomocí ramiprilu, nebo placeba, došlo ke snížení systolického krevního tlaku o 5,48 mm rtuťového sloupce resp. 1,59 mm rtuťového sloupce.

V rámci studie byly posuzovány infarkt myokardu (MI), mrtvice a kardiovaskulární (CV) úmrtí (úmrtnost).

K ukončení studie došlo dříve, neboť u pacientů užívajících ramipril došlo k velmi zřetelnému snížení, pokud se týká kardiovaskulárních úmrtí, srdečních příhod a mrtvic. Kromě výše uvedených prospěšných účinku, bylo pozorováno také snížení o čtvrtinu až pětinu, pokud se týká potřeby revaskularizačních postupů (jako jsou transplantační chirurgie koronárního arteriálního bypassu, balónková angioplastika, atd.) a diabetických komplikací.

U skupiny užívající ramipril bylo pozorováno zřetelné 32% snížení počtu pacientů, u nichž se vyskytla mrtvice, a to je, vzhledem k tomu, že pacienti byli na počátku studie normotenzivní, překvapivé.

Počet pacientů, u nichž se vyskytlo městnavé srdeční selhávání, se u skupiny užívající ramipril značně snížil, a to o 21 %, což je vzhledem k tomu, že pacienti na počátku studie nevykazovali žádné známky nebo příznaky městnavého srdečního selhávání, neočekávané.

Stejně překvapivé je značné, 36% snížení v počtu pacientů skupiny užívající ramipril, u nichž se vyvinul diabetes.

Přehled zkratek

ACE	angiotensin konvertující enzym
AT II	receptor pro angiotensin II typu 1
CHF	městnavé srdeční selhávání
IDMM	insulin-dependentní diabetes mellitus
JNC	Společná národní komise (Joint National Committee)
MI	infarkt myokardu
NIDMM	non-insulin-dependentní diabetes mellitus
WHO	Světová zdravotnická organizace

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, k přípravě farmaceutického prostředku k prevenci mrtvice.
2. Použití inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, k přípravě farmaceutického prostředku k prevenci mrtvice u pacientů s normálním nebo nízkým krevním tlakem.
3. Použití inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, k přípravě farmaceutického prostředku k prevenci diabetu.
4. Použití inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, k přípravě farmaceutického prostředku k prevenci vyvinutí městnavého srdečního selhávání u pacientů, u nichž nebylo diagnostikováno.
5. Použití podle jakéhokoliv z nároků 1 až 4, při němž inhibitorem renin-angiotensinového systému je inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, nebo antagonist receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo farmaceuticky přijatelný derivát libovolného z nich.
6. Použití podle nároku 5, při němž se inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, zvolí ze skupiny zahrnující alacepril, alatriopril, altiopril-calcium, ancovenin, benazepril, benazepril-hydrochlorid, benazeprilát, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cystein, captopril-glutathion, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilát, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilát, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fose-

nopril, fosenopril-natrium, fosinoprilát, kyselina fosinoprilová, glycopril, hemorphin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilát, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilát, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilát, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril-hydrochlorid, quinaprilát, ramipril, ramiprilát, spirapril, spirapril-hydrochlorid, spiraprilát, spiropril, spiropril-hydrochlorid, temocapril, temocapril-hydrochlorid, teprotid, trandolapril, trandolaprilát, utibapril, zabicipril, zabiciprilát, zofenopril a zofenoprilát.

7. Použití podle nároku 6, při němž se inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu zvolí ze skupiny zahrnující ramipril, ramiprilát, lisinopril, enalapril a enalaprilát.
8. Použití podle nároku 5, při němž se antagonist receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, zvolí ze skupiny zahrnující candesartan, candesartan-cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan a eprosartan.
9. Použití podle nároku 8, při němž se antagonist receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, zvolí ze skupiny zahrnující candesartan a candesartan-cilexetil.
10. Způsob prevence mrtvice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, pacientovi, který takovou prevenci vyžaduje.

11. Způsob prevence mrtvice u pacientů s normálním nebo nízkým krevním tlakem, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, pacientovi, který takovou prevenci vyžaduje.
12. Způsob prevence diabetu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, pacientovi, který takovou prevenci vyžaduje.
13. Způsob prevence vyvinutí městnavého srdečního selhávání u pacientů, u nichž nebylo diagnostikováno, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, pacientovi, který takovou prevenci vyžaduje.
14. Způsob prevence podle jakéhokoliv z nároků 10 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem renin-angiotensinového systému je inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, nebo antagonist receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo farmaceuticky přijatelný derivát libovolného z nich.
15. Způsob prevence podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, zvolí ze skupiny zahrnující alacepril, alatriopril, altiopril-calcium, ancovenin, benazepril, benazepril-hydrochlorid, benazeprilát, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-glutathion, ceranapril, ceranopril, cernapril, cilazapril, cilazaprilát, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilát, enapril, epicaptopril,

21.02.02

foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril-natrium, fosinoprilát, kyselina fosinoprilová, glycopril, hemorphin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilát, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilát, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilát, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril-hydrochlorid, quinaprilát, ramipril, ramiprilát, spirapril, spirapril-hydrochlorid, spiraprilát, spiropril, spiropril-hydrochlorid, temocapril, temocapril-hydrochlorid, teprotid, trandolapril, trandolaprilát, utibapril, zabicipril, zabiciprilát, zofenopril a zofenoprilát.

16. Způsob prevence podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu zvolí ze skupiny zahrnující ramipril, ramiprilát, lisinopril, enalapril a enalaprilát.
17. Způsob prevence podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se antagonist receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, zvolí ze skupiny zahrnující candesartan, candesartan-cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan a eprosartan.
18. Způsob prevence podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se antagonist receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, zvolí ze skupiny zahrnující candesartan a candesartan-cilexetil.
19. Farmaceutický prostředek pro použití k prevenci mrtvice, diabetu a/nebo městnavého srdečního selhávání, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 19, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že inhibitorem renin-angiotensinového systému je inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, nebo antagonist receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo farmaceuticky přijatelný derivát libovolného z nich.
21. Farmaceutický prostředek podle nároku 20, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu zvolí ze skupiny zahrnující ramipril, ramiprilát, lisinopril, enalapril a enalaprilát.
22. Farmaceutický prostředek podle nároku 20, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se antagonist receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, zvolí ze skupiny zahrnující candesartan, candesartan-cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan a eprosartan.
23. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 19 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve směsi s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou, rozpouštědlem a/nebo nosičem.
24. Farmaceutický prostředek podle jakéhokoliv z nároků 19 až 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je v jednotkové dávkovací formě.
25. Použití inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, k prevenci mrtvice, diabetu, a/nebo městnavého srdečního selhávání, pomocí podávání inhibitoru renin-angiotensinového systému, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, pacientovi, který takovou prevenci vyžaduje.

26. Použití podle nároku 25, při němž inhibitorem renin-angiotensinového systému je inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, nebo antagonistu receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo farmaceuticky přijatelný derivát libovolného z nich.
27. Použití podle nároku 26, při němž se inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu zvolí ze skupiny zahrnující ramipril, ramiprilát, lisinopril, enalapril a enalaprilát.
28. Použití podle nároku 26, při němž se antagonistu receptoru pro angiotensin II typu 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, zvolí ze skupiny zahrnující candesartan, candesartan-cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan a eprosartan.