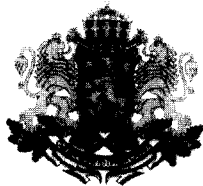


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 97068A

(51) A61K 45/06

A61K 31/535

A61K 31:40

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 97068

(22) Заявено на 10.11.1992

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 522360 (32) 11.05.1990 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 101 | 24.12.1993

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

PFIZER PRODUCTS INC. , , , 06340
GROTON , EASTER POINT ROAD
CONNECTICUT (US) ;

(72) Изобретател(и):

FOSSA , Anthony A . , 06355 Stonington
CONNECTICUT (US) ;

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул.
"Леонардо да Винчи" 3

(86) № на РСТ заявка:

PCT/ US91/0 / 2733 , 22.04.1991

(87) № и дата на РСТ публикация:

91/177 / 71 , 28.11.1991

(54) СИНЕРГЕТИЧНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СЪСТАВИ И МЕТОДИ

(57) Изобретението се отнася до фармацевтичен състав и до метод за постигане на синергичен ефект при понижаване на кръвното налягане и при лечение на конгестивната сърдечна недостатъчност при бозайници. Съставът съдържа достатъчни количества поне от две терапевтични средства от групата, включваща инхибитор на ренина и инхибитор на ензима, конвертиращ ангиотензин I, и антагонист на ангиотензин II. По ме тода последователно се подават в произволен ред или едновременно количества най-малко от две терапевтични средства, включени в състава до постигането на синергичен терапевтичен ефект.

13 претенции , 0

BG 97068A

СИНЕРГИТИЧНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СЪСТАВИ И МЕТОДИ

Предистория на изобретението

Това изобретение се отнася до състави и методи за постигане на терапевтичен ефект, такъв като понижено кръвно налягане и повлияване на артериална хиперемия при бозайници. По-специално това изобретение се отнася до синергитични състави, съдържащи количества от поне два терапевтични агента, избрани от групата, състояща се от ренин инхибитор, ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор и ангиотензин II антагонист, които инхибитори и антагонисти са налични в количества, достатъчни да причинят терапевтични ефекти, такива като понижено кръвно налягане и повлияване на артериална хиперемия при бозайници.

Освен това, това изобретение се отнася до методи за

постигане на синергитични терапевтични ефекти, такива като понижено кръвно налягане и повлияна артериална хиперемия при бозайници, които методи обединяват назначаване на споменатите бозайници или последователно по някакъв ред, или едновременно поне два терапевтични агента, подбрани от групата, състояща се от ренин инхибитор, ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор и ангиотензин II антагонист, в количества, достатъчни да се постигне синергитичен терапевтичен ефект.

Примери за ренин инхибитори, които потискат ангиотензиногенното задържащо действие на ензима ренин, са описани в пат.САЩ № 4 814 342 и пат. САЩ № 4 895 834. Заключениеята от тях са обединени тук за справка. Такива ренин инхибитори, освен това, са полезни за понижаване на кръвното налягане на бозайници и за повлияване на артериална хиперемия, също така и за постигане на други терапевтични ефекти.

Примери за инхибитори ангиотензин I превръщащи ензими са описани в пат. САЩ № 4 046 889 и № 4 374 829. Заключениеята от тях са обединени тук за справка. Сред известните ангиотензин I превръщащи ензим инхибитори, са: Каптоприл, Еналаприл, Лизиноприл и Рамиприл. Такива ангиотензин I превръщащи ензим (ACE) инхибитори, между другото, са полезни за понижаване на кръвно налягане на бозайници и повлияване на артериална хиперемия, също така и за постигане на други терапевтични ефекти.

Примери за ангиотензин II антагонисти (AII антагонисти) са описани в пат.САЩ № 4 355 040, № 4 880 804, EP № 253 310, № 323 841 и № 324 377.

Заклученията от тях са обединени тук за справка. Между известните AII антагонисти е Dup 753. Такива AII антагонисти, освен друго, са полезни за понижаване кръвното налягане на бозайници и повлияване на артериална хиперемия.

Докладвано е изследване, сравняващо ефектите на ренин инхибитор, известен като H 77, с ефектите на ACE инхибитор Каптоприл. /Tree, M., et al., J. Hypertension 7: 351-355 (1989). Изследването допуска , inter alia, вследствие на постигнат подобен ефект, че ренин инхибитор и ACE инхибитор имат еднакъв механизъм на действие на намаляване на ангиотензин II. Докладвано е друго изследване, сравняващо хемодинамичните ефекти на МК-22, ACE инхибитор и ренин инхибитор и заключенията за идентичното им действие: Sweet, C. S., et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 6: 1067-1075 (1984). Още едно друго изследване, сравняващо ефекта на ренин инхибитор H 77 с ACE инхибитор Каптоприл, е докладвано в: Oldham, A. A., et. al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 6: 672-677 (1984). В това изследване се докладва, че инжектирането на Каптоприл по време на вливане на H 77 има малък допълнителен хипотензивен ефект.

До излагането на това изобретение тук не е докладвано за използването на ренин инхибитор заедно с ACE инхибитор за постигане на синергитичен ефект на понижаване на кръвно налягане или друг синергитичен терапевтичен ефект, такъв като повлияване на артериална хиперемия, чрез сумарна употреба на ренин инхибитор и ACE инхибитор.

Освен това, до описанието на това изобретение нямаше съобщение за употребата или намерението да се употребява ренин инхибитор заедно с AII антагонист, ACE инхибитор заедно с AII антагонист или ренин инхибитор заедно с ACE инхибитор и AII антагонист за постигане на синергитичен терапевтичен ефект, такъв като синергитичен понижаващ кръвно налягане ефект или синергитичен ефект, повлияващ артериална хиперемия.

Резюме на изобретението

Това изобретение се отнася до методи и състави, полезни за постигане на синергитични терапевтични ефекти, такива като понижаване на кръвното налягане при нужда от това и повлияване на артериална хиперемия на бозайници. По-специално това изобретение се отнася до методи за понижаване на кръвно налягане на бозайници при нужда от това, което обхваща назначаване на количества от поне два терапевтични агента, избрани от групата, състояща се от ренин инхибитор, ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор и ангиотензин II антагонист. Това изобретение също се отнася до състави, полезни за предписване на бозайници при нужда от тях на поне два терапевтични агента, избрани от групата, състояща се от ренин инхибитор, ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор и ангиотензин II антагонист. Това изобретение, освен това, се отнася до методи за повлияване на артериална хиперемия на бозайници, които включват назначаване на споменатите бозайници на поне два терапевтични агента, избрани от групата, състояща се от ренин инхибитор, ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор и ангиотензин II антагонист.

Подробно описание на изобретението

Терминът "синергитичен", както е употребен тук, означава, че постигнатият ефект с методите и съставите на това изобретение е по-голям от сумата на ефектите, които са резултат на методите и съставите, включващи инхибиторите и антагонистите на това изобретение поотделно и в количества, прилагани в методите и съставите тук.

Съгласно едно изложение на това изобретение сега е възможно да се постигне синергитичен терапевтичен ефект в бозайници с количества на ренин инхибитор и ACE инхибитор, които ако са дадени на споменатите бозайници самостоятелно, не са способни да постигнат упоменатия ефект и който ефект е по-голям, отколкото сумата на ефектите, постигнати за всеки инхибитор поотделно.

Повишените терапевтични ефекти, постигнати съгласно това описание на изобретението, са понижаване на кръвното налягане на бозайници при нужда от това и повлияване на артериална хиперемия на бозайници. Даването на ренин инхибитор и ACE инхибитор може да бъде последователно по време или едновременно, като е предпочитан методът на едновременното даване. При последователно даване ренин инхибитор може да бъде назначен преди или след даване на ACE инхибитор, но се предпочита даването на ренин инхибитор преди ACE инхибитор.

Съгласно друг аспект на това изобретение сега е възможно да се постигне синергитичен терапевтичен ефект при бозайници с количества на ренин инхибитор и AII антагонист, които ако са назначавани в споменатите количества самостоятелно, не са способни да постигнат

упоменатия ефект и който ефект е по-голям, отколкото сумата на ефектите, постигнати за инхибитора и антагониста поотделно. Повишените терапевтични ефекти, постигнати съгласно този аспект на изобретението, са понижаване на кръвното налягане при нужда от това и повлияване на артериална хиперемия при бозайници. Назначаването на ренин инхибитор и AII антагонист може да бъде последователно по време или едновременно, като методът на едновременното даване е предпочитан. При последователно назначаване ренин инхибитор може да бъде даван преди или след даване на AII антагонист, но е за предпочитане ренин инхибитор да се дава преди AII антагонист.

Съгласно друг аспект на това изобретение сега е възможно да се постигне синергитичен ефект при бозайници с количества на ACE инхибитор и AII антагонист, които ако се дават в споменатите количества самостоятелно, не могат да постигнат упоменатия ефект и който ефект е по-голям, отколкото сумата от ефектите, постигнати за инхибитора и антагониста поотделно. Повишените терапевтични ефекти, постигнати съгласно този аспект на изобретението, са понижаване на кръвното налягане на бозайници при нужда от това и повлияване на артериална хиперемия на бозайници. Даването на ACE инхибитор и AII антагонист може да бъде последователно по време или едновременно, като се предпочита методът на едновременното даване. При последователно назначаване ACE инхибитор може да бъде даван преди или след AII антагонист, но се предпочита да се дава преди AII антагонист.

Съгласно още един друг аспект на това изобретение сега е възможно да се постигне синергитичен терапевтичен ефект при бозайници с количества на ренин инхибитор, ACE инхибитор и AII антагонист, които ако се дават в споменатите количества самостоятелно, не могат да постигнат упоменатия ефект и който ефект е по-голям от сумата на ефектите, постигнати за инхибиторите и антагониста поотделно. Повишените терапевтични ефекти, постигнати съгласно този аспект на изобретението, са понижаване на кръвното налягане на бозайници при нужда от това и повлияване на артериална хиперемия на бозайници. Назначаването на ренин инхибитор, ACE инхибитор и AII антагонист може да бъде последователно по време, едновременно за всеки два от тях или едновременно за всичките три. Предпочита се назначаването да бъде едновременно, като се имат предвид всичките три. За последователно назначаване инхибиторите и антагонистът могат да бъдат давани по какъвто и да е ред. Все пак обаче се предпочита при такова назначаване ренин инхибитор да бъде даван преди ACE инхибитор, който на свой ред да бъде даван преди AII антагонист.

Заради синергитичните терапевтични ефекти, постигнати чрез предписване на ренин инхибитор и/или ACE инхибитор, и/или AII антагонист, това изобретение осигурява особено благоприятни методи за постигане на терапевтичен ефект на понижаване на кръвното налягане или ефект на повлияване на артериална хиперемия с по-малки терапевтични нива от ренин инхибитор и/или ACE инхибитор, и/или AII антагонист. Следователно много е

възможно в практиката това изобретение да доведе до намаляване на нежелателни странични ефекти, които могат да бъдат свързани с по-големи терапевтични дози на ренин инхибитор, ACE инхибитор и/или AII антагонист, и все пак да постига терапевтичен ефект на намаляване на кръвното налягане или повлияване на артериална хиперемия.

Съставите на това изобретение съдържат известно количество ренин инхибитор или известно количество ACE инхибитор; или количество на AII антагонист; или количество ренин инхибитор и количество ACE инхибитор; или количество ренин инхибитор и количество AII антагонист; или количество ACE инхибитор и количество AII антагонист; или количество ренин инхибитор, количество ACE инхибитор и количество AII антагонист и възприет във фармацевтиката разредител или носител. Количествата на ренин инхибитор, ACE инхибитор и AII антагонист в такива състави са такива, че всеки компонент поотделно не е в количество, достатъчно да достигне нивото на терапевтичния ефект, постигнат, когато се дава на бозайници комбинация от два или повече от тях.

Съгласно това изобретение съставите, включващи ренин инхибитор, са полезни за предписване на бозайници в комбинация с назначаване на състав, включващ ACE инхибитор или AII антагонист или ACE инхибитор и AII антагонист.

Съгласно това изобретение съставите, включващи ACE инхибитор, са полезни за предписване на бозайници в комбинация с назначаване на състав, включващ ренин инхибитор или AII антагонист или ренин инхибитор и

AII антагонист.

Съгласно това изобретение съставите, включващи AII антагонист, са полезни за предписване на бозайници в комбинация с назначаване на състав, включващ ренин инхибитор или ACE инхибитор или ренин инхибитор и ACE инхибитор.

Особено предимство на настоящото изобретение е това, че съставите тук могат да включват количества на ренин инхибитор и/или ACE инхибитор, и/или AII антагонист, които са по-малки от тези, изисквани за състави, съдържащи само ренин инхибитор или ACE инхибитор, или AII антагонист. Следователно съставите, включващи намалени количества ренин инхибитор и/или ACE инхибитор, и/или AII антагонист, съгласно това изобретение, осигуряват намалени странични ефекти, които могат да бъдат свързани с количествата на ренин инхибитор или ACE инхибитор, или AII антагонист, необходими да се постигне същият терапевтичен ефект, както съставите на това изобретение.

Настоящото изобретение не е ограничено в никакъв случай към специфичните ренин инхибитори и/или ACE инхибитори, и/или AII антагонисти, но е приложимо към всички такива ренин инхибитори, ACE инхибитори и AII антагонисти, известни сега или открити, или разработени по-късно. Съвместното предписване на ренин инхибитор и ACE инхибитор или ренин инхибитор и AII антагонист, или ACE инхибитор и AII антагонист, или ренин инхибитор, ACE инхибитор и AII антагонист, както учи това изобретение, а не индивидуално ренин инхибитор или ACE инхибитор, или AII антагонист, причинява синергитичния ефект на

изобретението. Въпреки всичко, предпочитаният за приложение ренин инхибитор в методите и съставите на това изобретение е: изопропилов естер на [алфа-R[алфа-R*,бета-S*(S*,S*)]-алфа-хидрокси-бета-[[2-[[2-(4-морфолин-1-карбоксамидо)-1-окси-3-фенил-пропил]амино]-3-метилтио-1-окси-пропил]амино]циклохексанбутанова киселина; предпочитани ACE инхибитори са: Каптоприл, Еналаприл, Лизиноприл и Рамиприл; предпочитан AII антагонист е Dup 753. Особено предпочитани ACE инхибитори за приложение в методите и съставите на това изобретение са Каптоприл и Еналаприл.

Както беше обсъдено по-горе, сега е възможно чрез прилагане в практиката на това изобретение да се постигне известен желан терапевтичен ефект, като се използва по-малко количество ренин инхибитор и/или ACE инхибитор, и/или AII антагонист, отколкото беше възможно до сега. Желаните терапевтични ефекти, постигнати чрез прилагане в практиката на това изобретение, включват, но не се ограничават само с, понижаване на кръвно налягане и/или повлияване на артериална хиперемия на бозайници. До това изобретение беше известно, че известно количество ACE инхибитор или известно количество AII антагонист, или известно количество ренин инхибитор, е необходимо да се постигнат желаните терапевтични ефекти. Сега съгласно това изобретение известно количество ренин инхибитор, по-малко от необходимото за постигане на споменатите терапевтични ефекти, може да бъде предписано съвместно с количество ACE инхибитор и/или количество AII антагонист, което количество или количества са по-малки

от необходимите за постигане на споменатите терапевтични ефекти, като резултатът е, че синергитичните терапевтични ефекти са равни или по-големи от постиганите споменати терапевтични ефекти. Освен това, съгласно това изобретение количество ACE инхибитор, по-малко от необходимото за постигане на споменатите терапевтични ефекти, може да бъде предписано съвместно с количество AII антагонист и/или ренин инхибитор, което количество или количества са по-малки от необходимите за постигане на споменатите терапевтични ефекти, като резултатът е, че синергитичните терапевтични ефекти са равни или по-големи от постиганите споменати терапевтични ефекти. Освен това, синергитичните терапевтични ефекти, постигати чрез приложение на методите и съставите на това изобретение, са значително по-големи от сумата на ефектите, постигати посредством методи и състави, използващи или ренин инхибитор, или ACE инхибитор, или AII антагонист самостоятелно в количества, равни на количествата, използвани в методите и съставите тук.

Прилагайки на практика методите на това изобретение, които включват предписване едновременно или последователно по някакъв ред на два или повече от ренин инхибитор, и/или ACE инхибитор, и/или AII антагонист на бозайници, такова назначаване може да бъде орално, букално, парентерално, чрез инхалационен спрей, ректално или локално. Предпочита се такова назначаване да бъде орално. Дори се предпочита повече такова назначаване да бъде орално и едновременно. Терминът "парентерално", както се употребява тук, включва, но не се ограничава

само с, подкожни, интравенозни, интранускулни, интратернални инжекции и инфузионни техники. Когато ренин инхибитор и/или ACE инхибитор, и/или AII антагонист се предписват последователно, даването на всеки от тях може да бъде по същия или други методи.

Фармацевтичните състави на това изобретение включват смеси, които съдържат или ренин инхибитор, или ACE инхибитор, или AII антагонист в количество, по-малко от необходимото, за постигане на желаня терапевтичен ефект заедно с използван във фармацията разредител или носител и смеси, които съдържат два или повече от ренин инхибитор и ACE инхибитор, и AII антагонист, всеки от които е в налично количество, по-малко от необходимото за постигане на желаня терапевтичен ефект самостоятелно заедно с използван във фармацевтиката разредител или носител.

Съединенията от това изобретение могат да бъдат предписвани орално в голямо разнообразие от форми с различна дозировка; напр., те могат да бъдат смесвани с различни инертни носители под форма на таблетки, капсули, дражета, свещички, прахове, водни суспензии, тинктури, сиропи и др. подобни. Такива носители включват твърд разредител или пълнител, стерилна водна среда или различни нетоксични органични разтворители и пр. Нещо повече, такива орални фармацевтични препарати могат да бъдат подходящо подслаждани и/или ароматизирани посредством различни вещества от типа на обикновено ползваните за такива цели. Общо взето съединенията от това изобретение са налични във формите за орално

приложение с нива на концентрацията, изменящи се от около 0,5% до около 90 тегл.% от целия състав, в количества, които са достатъчни да осигурят желаната единица доза. Други подходящи форми за дозировка на съединенията на това изобретение включват, но не се ограничават с, контролирано отделящ се препарат и средства, добре познати на работещите в тази област.

За целите на орално назначение таблетите, съдържащи различни инертни пълнители, такива като натриев цитрат, калциев карбонат и калциев фосфат, могат да бъдат използвани заедно с различни дезинтегранти, такива като нишесте и за предпочитане картофено или от тапиока, алгинова киселина и някои комплексни силикати заедно със свързващи вещества, такива като поливинилпиролон, захар, желатин и акация. Допълнително могат да бъдат използвани смазващи вещества, такива като магнезиев стеарат, натриев лаурилсулфат и талк или състави от подобен тип, като пълнители в меки и твърди напълнени желатинови капсули, включващи лактоза или млечна захар, така както и полиетиленгликоли с високо молекулно тегло. Когато водните суспензии и/или тинктури са желани за орално приложение, съответната активна съставка в тях може да се комбинира с различни подсладителни или ароматизиращи вещества, оцветяващи вещества или багрила и ако е необходимо емулсифициращи агенти и/или вода, етанол, пропиленгликол, глицерин и различни подобни комбинации от тях.

Въпреки че най-предпочитаният вид на назначаване на съставите от това изобретение е оралният, те могат да

бъдат предписвани също така и парентерално.

За целите на парентералното назначаване могат да бъдат ползвани разтвори на съставите в сусаново или фъстъково масло или във воден разтвор на пропиленгликол, също така и стерилни водни разтвори на съответстващите приети във фармацевтиката соли. Такива водни разтвори би трябвало да се стабилизират с буфер, ако е необходимо и течният разредител да се направи изотоничен с достатъчно физиологичен разтвор или глюкоза. Тези специални водни разтвори са особено подходящи за интравенозни, интранускулни и подкожни инжекционни приложения. В тази връзка използваната стерилна водна среда се получава със стандартната добре известна техника. Например, обикновено използваната дестилирана вода като течен разредител и крайната ѝ подготовка, е прекарване през подходящ бактериален филтър, такъв като синтерован стъклен филтър или инфузорна пръст или неглазиран порцеланов филтър. Предпочитани филтри от този тип са Беркефелд, Чамбърленд и азбестово дисково-метални Зайтц филтри, в които потокът се засмуква в стерилен приемник с помощта на смукателна помпа. При приготвянето на тези инжектируеми разтвори трябва да се вземат необходимите мерки крайните продукти да се получават в стерилни условия. За целите на кожно приложение формите за дозиране на по-специална смес или смеси могат да включват напр. разтвори, лосиони, помади, кремове, гелове, супозитории, състави за контролирано отделящ се препарат и средства за това. Такива форми за дозиране обхващат по-специална смес или смеси и могат да съдържат етанол, вода, усилител на пенетрацията и инертни

носители, такива като гелообразуващи вещества, минерално масло, емулсифициращи агенти, бензилалкохол и др. подобни. Специфичните усилващи трансдермалния поток състави са описани в Европейски патент приложение № 271 983 и Европейски патент приложение № 331 382 и са заведени на името на пълномощниците на това изобретение, като заключенията от тях са включени тук за справка.

Дозирането на ренин инхибитор и/или ACE инхибитор, и/или AII антагонист, необходимо да се достигне желания терапевтичен ефект, е във възможностите на работещите в тази област, като имат привилегията от направеното тук описание. Съобщават се обхватите за дозиране на някои ренин инхибитори с представени дози от 0,250 mg/kg до 1,4 mg/kg I.V. и 40 mg/ден до 1200 mg/ден орално. Съобщават се обхватите за дозиране на някои ACE инхибитори с представени дози от 40 mg/ден до 450 mg/ден орално и 20 mg/ден парентерално. Съобщават се обхватите на някои AII антагонисти с представени дози от около 0,5 до 500 mg/kg p.o., предпочитана доза от 2 до 80 mg/kg p.o. и 3 mg/kg I.V. Прилаганите съгласно това изобретение дози могат да се изменят в зависимост от изискванията на пациента, от тежестта на заболяването на пациента и от назначените смеси. Освен това предписаните дневни дози могат да се разпределят и дават на порции през деня. Дозата или дозите, които имат оптимални синергитични ефекти, се постигат чрез съгласуване на фармакокинетичните свойства, такива като обем на раздаване и T_{max} на терапевтичните агенти на това изобретение, така че терапевтичните възможности на всеки агент да се използват до

максималната възможна степен. Такива дози се определят лесно от работещите в тази област, улеснени от описанието тук.

Синергитичният ефект върху понижаване на кръвното налягане, постигнат чрез едновременно предписване на ренин инхибитор и ACE инхибитор беше демонстриран, както е описано по-долу. Използваният ренин инхибитор беше: изопропилов естер на [алфа-R[алфа-R*,бета-S*(S*,S*)]-алфа-хидрокси-бета-[[2-[[2-(4-морфолин-1-карбоксамидо)-1-окси-3-фенилпропил]амино]-3-метилтио-1-окси-пропил]амино]циклохексанбутанова киселина и е описан в патент USA № 4 814 342. Използваният ACE инхибитор беше Каптоприл.

Мъжки морски свинчета Хартли, тежащи между 250 и 300 g, бяха получени от Charles River Laboratories, Lakeview, Ню Джърси. Морските свинчета бяха оставени да се аклиматизират поне две седмици в тяхната среда. Тогава бяха подложени на диета с ниско съдържание на натрий (Purina Modified Guinea Pig Chow без добавка на натрий) за 14 дни и им бяха направени инжекции от фуросемид (Lasix R 2 mg/kg, i.m.) в продължение на три непоследователни дни. Поне 24 ч. преди експеримента животните бяха анестезирани с ксилазин (Rompun R, 10 mg/kg, s.c.) и кетамин (Vetalar R, 80 mg/kg, i.m.) и с помощта на асептична техника канюли (PE-50) бяха вкарани в аортата през дясната сънна артерия за директно измерване на централното артериално налягане (MAP). Канюли (PE 50) бяха също поставени в лявата ягуларна вена за интравенозно вливане. Двата катетъра бяха

екстериоризирани в интраскапуларната област на животинския гръб и промити с разтвор на хепаринсъдържаща декстроза. За да се предотврати образуването на съсиреци, всяка канюла беше напълнена с хепарин с концентрация 1000 units/ml. След хирургическата намеса на животните беше дадено антибактериално средство триметоприм/сулфанетоксазол (Di-Trim R, 30 mg/kg, s.c.). Животните бяха възстановени с вода и несъдържаща натрий храна ad libitum. В деня на експеримента на всяко морско свинче беше направена допълнителна инжекция фуросемид (6 mg/kg, i.m.), за да се ускори изхвърлянето на натрий и животното беше поставено в звукозащитена вентилирана кутия с едноръчно стъкло за наблюдение. Централното артериално налягане беше контролирано с улавящ измерителен прибор датчик на налягането Statham 23DB, предварително калибриран с живачен манометър. Вълнообразната линия на кръвното налягане и сърдечният ритъм бяха записвани непрекъснато на осцилограф Grass Model 7D. Модели на вълнообразна линия на артериалното налягане бяха получени приблизително на всеки 20 sec, като се използваше компютър IBM PS/2 модел 30, снабден с обичайния алгоритъм и проектиран да пресмята централното артериално налягане от интегрирани криви. Стойностите бяха получени за период от поне 1 ч. преди и 2 ч. (обикновено 4 ч.) след даване на дозата. Тестваните съединения бяха влети интравенозно, последвани от 250 µl поток разтвор на хепаринизирана декстроза.

Съответстващите на дозата криви за ренин инхибитор (RI) (0,3 до 3,0 mg/kg, i.v.) и Каптоприл (0,03 до 1,0

mg/kg, i.v.) бяха получени ($n = 4$ до 8), за да се оцени количествено базовата линия съответствия на всяко лекарство. В експериментите, в които ренин инхибитор и Каптоприл бяха назначавани едновременно, ренин инхибитор беше даван пръв, последван веднага от Каптоприл. Дозите на ренин инхибитор и ангиотензин превръщащ ензим инхибитор, давани едновременно, бяха избрани на основа постигане на близки до максималните хипотензивни ефекти. Следователно допринасящият ефект на всяко лекарство може да бъде оценен количествено чрез интегриране и сравняване с очаквания ефект, за да се определи дали има добавъчна или синергитична реакция.

Като се използва описаната по-горе процедура, промените във централното артериално налягане (Δ MAP) за ренин инхибитор (RI), ACE инхибитор (Каптоприл) и ренин инхибитор (RI) плюс ACE инхибитор (Каптоприл), бяха получени за различни дози и са показани в Табл.1 долу. AOC-MAP е областта над кривата, съответстваща на дозата за всяка доза, пресметната като се използва трапецоидалния метод.

		Табл.1
Инхибитор	Доза (mg/kg)	AOC-MAP
RI	0,3	-256
	1,0	-496
	3,0	-1829
Каптоприл	0,03	-99
	0,10	-289
	0,30	-1263
RI	1,0	-3272
	0,5	
	+	-973
Каптоприл	0,05	
RI	1,5	
+	+	-4238
Каптоприл	0,15	

Както е показано в Табл.1, съвместното даване на ренин инхибитор и ACE инхибитор има за резултат синергитичен ефект, който е много по-голям, отколкото сумата от ефектите, постигнати за всеки инхибитор поотделно.

Данните в Табл.1 бяха получени чрез осредняване на Δ MAP на всички животни за всяка доза преди пресмятане на AOC-MAP. Когато данните, съдържащи се в Табл.1, бяха разгледани с цел пресмятане на AOC-MAP чрез усредняване на областта над кривата, съответстваща на дозата за всяко животно за доза, беше установено, че AOC-MAP за 0,5 mg/kg RI плюс 0,05 mg/kg Каптоприл неумишлено отразяват данните, получени за трите от шесте животни, подложени на този тест. В Табл.2 по-долу са показани данните AOC-MAP за експериментите, докладвани в Табл.1, които данни сега са резултат от определяне на областта над кривата, съответстваща на дозата за всяко животно за доза и усредняване на AOC-MAP, също така и определяне на всяко отклонение. Като добавка данните за 0,5 mg/kg RI плюс

0,05 mg/kg Каптоприл сега отразяват резултатите за всичките шест тествани животни, получаващи такава доза. Областите над кривата, съответстваща на дозата, бяха пресметнати като се използва трапецоидалния метод.

		Табл.2
Инхибитор	Доза (mg/kg)	AOC-MAP
RI	0,3	-310 (± 47)
	1,0	-568 (± 158)
	3,0	-1990 (± 408)
Каптоприл	0,03	-96 (± 16)
	0,10	-283 (± 24)
	0,30	-1036 (± 145)
	1,0	-3272 (± 350)
RI	0,5	
+	+	-1629 (± 259)
Каптоприл	0,05	
RI	1,5	
+	+	-3877 (± 426)
Каптоприл	0,15	

Както е показано в Табл.2, съвместното даване на ренин инхибитор и ACE инхибитор има за резултат синергитичен ефект, който е много по-голям от сумата на ефектите, постигнати за всеки инхибитор поотделно.

Като използване обикновената процедура, описана горе, промените на централното артериално налягане, изразени като AOC-MAP, за ACE инхибитор Каптоприл, AII антагонист Dup 753 и ACE инхибитор Каптоприл плюс AII антагонист Dup 753 бяха получени и са показани в Табл.3 долу. В експеримента, в който Каптоприл и Dup 753 бяха назначавани едновременно, Каптоприл беше даван пръв, следван веднага от Dup 753. Дозите Каптоприл и Dup 753, давани заедно, бяха подбрани на основа постигане поотделно на близки до максималните хипотензивни ефекти. Както е показано в Табл.2, AOC-MAP е средната област над

кривата, съответстваща на дозата за всяко животно за доза. Областите над кривата, съответстваща на дозата, бяха изчислени по трапецоидалния метод

Табл. 3

Инхибитор/ антагонист	Доза (mg/kg)	AOC-MAP
Каптоприл	0,03	-96 (± 16)
	0,10	-269 (± 18)
	0,30	-826 (± 128)
	1,0	-3272 (± 350)
Dip 753	0,3	-125 (± 31)
	1,0	-549 (± 96)
	3,0	-1575 (± 281)
Каптоприл +	0,05 +	-685 (± 79)
Dip 753	0,5	

Табл. 3 показва, че съвместното даване на ACE инхибитор и AII антагонист има за резултат синергитичен ефект, който е по-голям от сумата на ефектите, постигнати за ACE инхибитор и AII поотделно.

Патентни претенции

1. Фармацевтичен състав за постигане на терапевтичен ефект при бозайници при нужда от това, който включва количества на поне два терапевтични агента, избрани от групата, състояща се от:

а/ ренин инхибитор;

б/ ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор;

в/ ангиотензин II антагонист

в който количествата на а/, б/ и в/ самостоятелно са недостатъчни за постигане на терапевтичен ефект и в който обединеният ефект на терапевтичните агенти е по-голям от сумата на терапевтичните ефекти, постигнати с количествата на индивидуалните терапевтични агенти с използван във фармацевтиката разредител или носител.

2. Състав съгласно претенция 1. включва количество ренин инхибитор и количество ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор.

3. Състав съгласно претенция 2., в която ренин инхибитор е [алфа-R[алфа-R*,бета-S*(S*,S*)]-алфа-хидрокси-бета-[[2-[[2-(4-морфолин-1-карбоксамидо)-1-окси-3-фенилпропил]амино]-3-метилтио-1-окси-пропил]амино]циклохексанбутанова киселина и ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор е Каптоприл, Еналаприл, Лизиноприл или Рамиприл.

4. Първи фармацевтичен състав за употреба с втори фармацевтичен състав за постигане на терапевтичен ефект при бозайници при нужда от това, който ефект е по-голям от сумата на терапевтичните ефекти, постигнати от споменатите първи и втори състав поотделно и който втори

фармацевтичен състав включва количество ангиотензин I, превръщащ ензим инхибитор или количество ангиотензин II антагонист или количество ангиотензин I, превръщащ ензим инхибитор и количество ангиотензин II антагонист; споменатият първи фармацевтичен състав включва количество на ренин инхибитор и приет във фармацевтиката разредител или носител.

5. Първи фармацевтичен състав за употреба с втори фармацевтичен състав за постигане на терапевтичен ефект при бозайници при нужда от това, който ефект е по-голям от сумата на терапевтичните ефекти, постигнати от споменатия първи и втори състав поотделно и който втори фармацевтичен състав включва количество ренин инхибитор или количество ангиотензин II антагонист или ренин инхибитор и количество ангиотензин II антагонист; споменатият първи фармацевтичен състав включва количество ангиотензин I, превръщащ ензима инхибитор и приет във фармацевтиката разредител или носител.

6. Първи фармацевтичен състав за употреба с втори фармацевтичен състав за постигане на терапевтичен ефект при бозайници при нужда от това, който ефект е по-голям от сумата на терапевтичните ефекти, постигнати от споменатите първи и втори фармацевтични състави поотделно и който втори фармацевтичен състав включва количество ренин инхибитор или количество ангиотензин I, превръщащ ензим инхибитор, или ренин инхибитор и количество ангиотензин I, превръщащ ензим инхибитор; споменатият първи фармацевтичен състав включва количество ангиотензин II антагонист и приет във фармацевтиката разредител или

носител.

7. Първи фармацевтичен състав за употреба с втори фармацевтичен състав за постигане на терапевтичен ефект при бозайници при нужда от това, който ефект е по-голям от сумата на терапевтичните ефекти, постигнати от споменатия първи и втори фармацевтични състави поотделно и който втори фармацевтичен състав включва количество ангиотензин II антагонист; споменатият първи фармацевтичен състав включва количество ренин инхибитор, количество ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор и приет във фармацевтиката разредител или носител.

8. Първи фармацевтичен състав за употреба с втори фармацевтичен състав за постигане на терапевтичен ефект при бозайници при нужда от това, който ефект е по-голям от сумата на терапевтичните ефекти, постигнати от споменатите първи и втори фармацевтични състави поотделно и който втори фармацевтичен състав включва количество ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор; споменатият първи фармацевтичен състав включва количество ренин инхибитор, количество ангиотензин II антагонист и приет във фармацевтиката разредител или носител.

9. Първи фармацевтичен състав за употреба с втори фармацевтичен състав за постигане на терапевтичен ефект при бозайници при нужда от това, който ефект е по-голям от сумата на терапевтичните ефекти, постигнати от споменатия първи и втори фармацевтичен състав поотделно и който втори фармацевтичен състав включва количество ренин инхибитор; споменатият първи фармацевтичен състав включва количество ангиотензин I превръщащ ензим инхибитор,

количество ангиотензин II антагонист и приет във фармацевтиката разредител или носител.

10. Състав съгласно претенция 1., включващ количество ренин инхибитор и количество ангиотензин II антагонист.

11. Състав съгласно претенция 10., в която ангиотензин II антагонист е Dup 753.

12. Състав съгласно претенция 1., включващ количество ангиотензин I: превръщащ ензим инхибитор и количество ангиотензин II антагонист.

13. Състав съгласно претенция 12., в която ангиотензин I: превръщащ ензим инхибитор, е Каптоприл, Еналаприл, Лизиноприл или Рамиприл и ангиотензин II е Dup 753.