

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

304 359

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2007-647**
(22) Přihlášeno: **09.07.1999**
(30) Právo přednosti:
10.07.1998 US 09/113893
(40) Zveřejněno: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)
(47) Uděleno: **12.02.2014**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku:
26.03.2014
(Věstník č. 13/2014)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/004842**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/002543**

(56) Relevantní dokumenty:

Cao Z. et al.: "Angiotensin converting enzyme inhibition and calcium antagonism attenuate streptozocin-diabetes-associated mesenteric vascular hypertrophy ..." J. Hypertens., 1998, vol. 16, str. 793-799 (celý dokument); Cífkova R. et al.: "Valsartan and atenolol in patients with severe essential hypertension" J. Human Hypertens., 1998, vol. 12, str. 563-567 (celý dokument); Mangat S. et al.: "A pharmacokinetic interaction between an angiotensin II receptor blocker (valsartan) and a calcium channel blocker (amlodipine)" AJH, 1997, vol. 10, no. 4, str. 107A (celý dokument); Corea L. et al.: "Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine" Clin. Pharmacol. Ther., 1996, vol. 60, no. 3, str. 341-346 (celý dokument).
EP 0 628 313 A1; 52787; 52788; 52789.

(73) Majitel patentu:
NOVARTIS AG, CH - 4058 Basel, CH

(72) Původce:
Marc de Gasparo, Rossemaison, CH
Randy Lee Webb, Flemington, NJ, US

(74) Zástupce:
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, 170 00 Praha 7

(54) Název vynálezu:
Farmaceutická kombináční kompozice

(57) Anotace:
Kompozice obsahuje v jednotkové dávkové formě
(i) AT₁-antagonistu valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl,
(ii) blokátor kalciového kanálu, kterým je amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

CZ 304359 B6

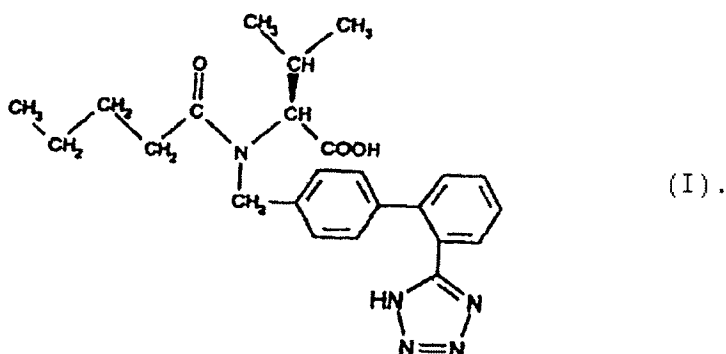
Farmaceutická kombinační kompozice

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutické kombinační kompozice obsahující AT₁-antagonistu valsartan.

Dosavadní stav techniky

Valsartan byl specificky a genericky popsán v evropském patentovém dokumentu EP 0443983 A. Valsartan je (S)-N-(1-karboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bi-fenyl-4-ylmethyl]amin vzorce I



Je známa skupina blokátorů kalciového kanálu (CCB) v podstatě zahrnující dihydropyridinové blokátory (DHP), mezi které patří amlodipin, a blokátory jiné než dihydropyridinové blokátory (non-DHP).

Vazokonstrikční účinky angiotensinu II jsou vyvolány jeho působením na nepruhované buňky hladkého svalstva, stimulací tvorby adrenergních hormonů epinefrinu a norepinefrinu, jakož i zvýšením aktivity sympatického nervového systému v důsledku tvorby epinefrinu. Angiotensin II má také vliv na rovnováhu elektrolytů, například působí na ledviny antinatriureticky a antidiureticky a tudíž podporuje na jedné straně uvolnění peptidu vasopresinu z hypofýzy a na druhé straně uvolnění aldosteronu ze zona glomerulosa nadledvin. Všechny tyto účinky hrají důležitou úlohu v regulaci krevního tlaku, ve zvyšování jak cirkulujícího objemu, tak i periferní rezistence. Angiotensin I se také zapojuje do růstu buněk a migrace a do tvorby mezibuněčné hmoty.

Angiotensin II interaguje se specifickými receptory na povrchu cílové buňky. Bylo možné identifikovat subtypy receptorů, které byly nazvány například receptory AT₁ a AT₂. V současné době je veliké úsilí věnováno identifikaci látek, které se vážou na AT₁ receptor. Tyto aktivní složky jsou často označovány jako antagonisté angiotensinu II. Díky inhibici AT₁ receptoru mohou být tyto antagonisté použity například jako antihypertenziva nebo pro léčbu městnavého srdečního selhání.

Antagonisté angiotensinu II jsou tudíž chápány jako aktivní složky, které se vážou na subtyp AT₁ receptoru, ale nemají za následek aktivaci receptoru.

Déle trvající a nekontrolovaná hypertenzní vaskulární nemoc nakonec vede k celé řadě patologických změn v cílových orgánech, jako například srdci a ledvinách. Trvalá hypertenze může vést ke zvýšenému výskytu mozkové mrtvice. Proto tedy existuje silná potřeba vyhodnotit účinnost antihypertenzní léčby, vyšetřovat další kardiovaskulární parametry, a to nejen snižování krevního tlaku, aby se získal úplnější pohled na prospěšnost kombinační léčby.

Povaha hypertenzní vaskulární nemoci je multifaktoriální. Za jistých okolností se mohou kombinovat léky s odlišným mechanismem působení. Avšak pouhé zvažování libovolných kombinací léků, které mají odlišný způsob účinku, nevede nutně ke kombinacím s výhodnými účinky.

- 5 AT₁ antagonisté a blokátory kalciového kanálu snižují intracelulární kalcium různými a komplementárními mechanismy a napomáhají vazodilatačnímu účinku oxidu dusného, což je obzvláště účinné při reverzi dysfunkce endotelu.

10 Ve specifikaci výrobku Diovan[™] (valsartan) schválené institucí Food and Drug Administration se uvádí (strana 4, levý sloupec dole) zlepšení valsartanové monoterapie společným podáním s diuretikem hydrochlorthiazidem HCTH. Obdobně WO 97/49393 (strana 2, druhý odstavec) uvádí samotný valsartan a zmiňuje, že jeho účinek může být zlepšen kombinací s HCTC.

Cílem vynálezu je takto ještě dále zlepšit účinnost monoterapie valsartanu.

15 Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je farmaceutická kombinační kompozice, jejíž podstata spočívá v tom, že obsahuje v jednotkové dávkové formě

- (i) AT₁-antagonistu valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl,
20 (ii) blokátor kalciového kanálu, kterým je amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

25 Výhodně uvedená farmaceutická kombinační kompozice pro orální podání obsahuje 10 až 200 mg valsartanu.

Výhodněji uvedená farmaceutická kombinační kompozice pro orální podání obsahuje 40 až 80 mg valsartanu.

30 Výhodně farmaceutická kombinační kompozice pro orální podání obsahuje 1,0 až 180 mg blokátoru kalciového kanálu.

Výhodněji uvedená farmaceutická kombinační kompozice pro orální podání obsahuje 2,5 až 50 mg blokátoru kalciového kanálu.

35 Výhodně uvedená farmaceutická kombinační kompozice jako blokátor kalciového kanálu obsahuje amlodipin–besylát.

40 Valsartan a amlodipin se mohou vyskytovat ve formě farmaceuticky přijatelných solí. Jestliže tyto sloučeniny mají například alespoň jedno bazické centrum, mohou tvořit kyselé adiční soli. Odpovídající kyselé adiční soli mohou být také tvořeny tak, že mají, je-li to žádoucí, další přítomné bazické centrum. Sloučeniny, které mají alespoň jednu kyselou skupinu (například COOH) mohou také tvořit soli s bázemi. Odpovídající vnitřní sole mohou být dále tvořeny, jestliže sloučenina obsahuje obě skupiny a to jak karboxylovou skupinu, tak i aminoskupinu.

45 V rámci vynálezu bylo učiněno překvapující zjištění, že kombinované podání valsartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a amlodipinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli má za následek nejenom synergický terapeutický účinek, ale také další přínos plynoucí z kombinované léčby, jako je překvapující prodloužení účinnosti a širší řada terapeutického použití. Ta zahrnuje hemodynamické, renální, antiproliferativní, antitrombotické a antiaterogenní vlastnosti.

50 Měření srdeční hmoty pro stanovení regrese hypertrofie navozené léčbou poskytlo data pro podporu supraaditivního (synergického) účinku kombinace podle vynálezu. Hypertrofie levé komory je nezávislý rizikový faktor pro rozvoj infarktu myokardu. Tedy účinné snížení krevního tlaku

spojené se schopností regredovat hypertrofii levé komory nebo zabránit jejímu rozvoji má dopad na dva důležité faktory přispívající k srdečnímu selhání.

5 Dalším přínosem je to, že mohou být použity nižší dávky jednotlivých účinných látek kombinovaných v rámci vynálezu, a to ke snížení celkové dávky, například tak, že dávky nemusí být pouze nižší, ale také se podávají méně často, nebo jsou použity pro zmenšení výskytu vedlejších účinků. To je v souladu s přáním a požadavky léčených pacientů.

10 Byly provedeny studie s kombinací valsartanu a amlodipinu používající například následující metodologie. Všechny pokusy byly prováděny na spontánně hypertenzivních laboratorních potkanech (SHR – spontaneously hypertensive rat) dodávaných společností Tconis Farms, Germantown, New York (Tac:N(SHR)fBR). Všem testovaným zvířatům ve stáří 14 až 16 týdnů bylo implantováno do spodní části břišní aorty radiotelemetrické zařízení (Data Sciences International, In, St. Paul, Minnesota). Všem SHR potkanům bylo umožněno se zotavit z chirurgického implantačního výkonu dva týdny před začátkem pokusu. Radiovysilač je upevněn ventrálně ke svalům vnitřní strany břišní stěny hedvábným stehem tak, aby se zabránilo jeho pohybu. Kardiovaskulární parametry byly kontinuálně monitorovány prostřednictvím radiovysilače a přenášeny na přijímač, kde byl snímán digitalizovaný signál a uložen pomocí počítačového systému získávání dat. Krevní tlak (průměrný arteriální, systolický a diastolický tlak) a srdeční frekvence byly sledovány na laboratorních potkanech, kteří byli při vědomí, volně se pohybovali a nebyli ve svých klecích rušeni. Arteriální krevní tlak a srdeční frekvence byly měřeny každých 10 minut po dobu 10 sekund a zaznamenávány. Data uváděná pro každého potkana představují průměrné hodnoty zprůměrované pro časové období 24 hodin a jsou vytvořena ze 144 časových bodů desetiminutových vzorků odebíraných každý den. Výchozí hodnoty krevního tlaku a srdeční frekvence sestávají z průměrů tří po sobě jdoucích 24hodinových záznamů odebraných před počátkem ošetření léky. Všichni potkani byli jednotlivě umístěni v místnosti s kontrolovanou teplotou a vlhkostí a byli ponecháni při dvanáctihodinovém cyklu světlo/tma.

30 Kromě kardiovaskulárních parametrů bylo u všech potkanů také zaznamenáno týdenní hodnocení tělesné hmotnosti. Protože všechna léčiva byla podávána v pitné vodě, měřila se pětkrát týdně spotřeba vody. Dávky valsartanu a amlodipinu pro jednotlivé potkany pak byly vypočítány na základě spotřeby vody pro každého potkana, koncentrace léku v pitné vodě a tělesné hmotnosti jednotlivců. Všechny roztoky léků v pitné vodě byly připraveny čerstvě každé tři až čtyři dny.

35 Po dokončení 6týdenního ošetření byla potkanům podána anestezie a rychle jim bylo vyňato srdce. Po oddělení a odstranění srdečních síní byla levá a pravá komora (celkově) zváženy a hodnota byla zaznamenána. Hmotnost levé komory a celková hmotnost obou komor pak byly normalizovány k tělesné hmotnosti a hodnoty byly zaznamenány. Všechny hodnoty uvedené pro krevní tlak a srdeční hmotnost představují skupinový průměr + sem (střední chyba průměru).

40 Valsartan a amlodipin byly podávány prostřednictvím pitné vody buď jednotlivě, nebo v kombinaci potkanům SHR se začátkem v 10 týdnech života a podávání pokračovalo 6 týdnů. Na základě faktorového uspořádání experimentu sedm (7) ošetřovaných skupin bylo použito pro vyhodnocení účinku kombinované terapie na krevní tlak a srdeční frekvenci. Složení ošetřených skupin spočívalo v samotném valsartanu v pitné vodě v koncentraci 240 mg/l (vysoká dávka) samotného amlodipinu v koncentraci 120 mg/l (vysoká dávka), valsartanu (120 mg/l) + amlodipinu (60 mg/l), valsartanu (120 mg/l) + amlodipinu (120 mg/l), valsartanu (240 mg/l) + amlodipinu (60 mg/l), valsartanu (240 mg/l) + amlodipinu (120 mg/l) a kontrolní skupina s nosičem, která pila pouze obyčejnou pitnou vodu. Tudíž 4 skupiny potkanů SHR dostaly kombinovanou terapii.

50 Studie byly prováděny na potkanech SHR a dokázaly, že přidání uvedeného blokátoru kalciového kanálu vede k vyššímu účinku ve srovnání s monoterapií valsartanem. Plocha pod křivkou (AUC) krevního tlaku odráží změny v odezvě po 6týdenním ošetření potkanů SHR při vědomí. Po dokončení 6týdenního ošetřovacího období byla vyňata srdce pro stanovení hmoty levé komory, která byla normalizována na tělesnou hmotnost.

Dostupné výsledky ukazují neočekávaný prospěšný účinek kombinace podle vynálezu.

Vynález byl veden snahou poskytnout kombinační farmaceutickou kombinaci užitečnou například pro léčbu nebo prevenci stavu nebo nemoci zvolené ze souboru zahrnujícího hypertenzi, (akutní a chronické) městnavé srdeční selhání, dysfunkci levé komory a hypertrofickou kardiomyopatii, diabetickou kardiomyopatii, supraventrikulární a ventrikulární arytmiie, síňovou fibrilaci nebo síňový flutter, infarkt myokardu a jeho následky, angínu (ať stabilní nebo nestabilní), renální selhání (diabetické a nediabetické), srdeční selhání, angínu pectoris, diabetes, například hypertenzi u diabetických pacientů, zejména u hypertenzních pacientů s NIDDM, sekundární aldosteronismus, primární a sekundární plicní hyperaldosteronismus, primární a plicní hypertenzi, stavy selhání ledvin, jako například diabetickou nefropatii, glomerulonefritidu, sklerodermii, glomerulosklerózu, proteinurii při primárním onemocnění ledvin, a také renální vaskulární hypertenzi, diabetickou retinopatii, léčení dalších vaskulárních poruch jako migrény, Raynaudovy nemoci, lumenální hyperplázie, kognitivní dysfunkce (jako například Alzheimerovy nemoci) a mozkové mrtvice, přičemž tento přípravek obsahuje i) AT₁-antagonistu valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a ii) blokátor kalciového kanálu, kterým je představitel jiný než dihydropyridinový blokátor, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.

V tomto přípravku složky i) a ii) mohou být získány a podávány dohromady, jedna po druhé nebo odděleně, v jedné kombinované dávkové formě nebo oddělených jednotkových dávkových formách. Jednotková dávková forma může také být stálá kombinace.

Vynález se tedy týká léčení nebo prevence stavu nebo nemoci vybrané ze skupiny obsahující hypertenzi, (akutní a chronické) městnaté srdeční selhání, dysfunkci levé komory a hypertrofickou kardiomyopatii, infarkt myokardu a jeho následky, supraventrikulární a ventrikulární arytmiie, síňovou fibrilaci nebo síňový flutter, aterosklerózu, angínu (ať stabilní, nebo nestabilní), renální selhání (diabetické a nediabetické), srdeční selhání, angínu pectoris, diabetes, např. hypertenzi u diabetických pacientů, zejména u hypertenzních pacientů s NIDDM, sekundární aldosteronismus, primární a sekundární plicní hyperaldosteronismus, primární a plicní hypertenzi, stavy selhání ledvin, jako například diabetickou nefropatii, glomerulonefritidu, sklerodermii, glomerulosklerózu, proteinurii při primárním onemocnění ledvin, a také renální vaskulární hypertenzi, diabetickou retinopatii, léčení dalších vaskulárních poruch, jako například migrény, Raynaudovy nemoci, lumenální hyperplázie, kognitivní dysfunkce (jako například Alzheimerovy nemoci) a mozkové mrtvice, obsahující podávání terapeuticky účinného množství kombinace i) AT₁-antagonisty valsartanu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a ii) blokátoru kalciového kanálu, kterým je představitel jiný než dihydropyridinový blokátor, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelného nosiče savci, který tuto léčbu potřebuje.

Terapeuticky účinné množství každé složky kombinace podle předkládaného vynálezu může být podáváno současně nebo po sobě a v jakémkoliv pořadí.

Odpovídající aktivní složka nebo její farmaceuticky přijatelná sůl může být také použita ve formě hydrátu nebo může také obsahovat další rozpouštědla použitá ke krystalizaci.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu mohou být připraveny způsobem známým *per se* a jsou vhodné pro enterální podávání, jako například perorální nebo rektální podávání, a parenterální podávání savcům (teplokrevným zvířatům) včetně člověka, obsahující terapeuticky účinné množství farmakologicky aktivní sloučeniny, samotné nebo v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči, vhodnými zejména pro enterální nebo parenterální aplikaci.

Nové farmaceutické přípravky obsahují například přibližně 10 % až přibližně 100 %, výhodně 80 %, výhodně přibližně 20 % až přibližně 60 % aktivní složky. Farmaceutické přípravky podle vynálezu pro enterální nebo parenterální podávání jsou například přípravky v jednotkových lékových formách, jako například tableta potažená sacharidem, tablety, tobolky, nebo čípky a dále ampule. Ty jsou připravovány způsobem známým *per se*, například prostředky obvyklého mí-

chání, granulace, potahování sacharidy, rozpouštěcími nebo lyofilizačními procesy. Tudíž farmaceutické přípravky pro perorální použití mohou být získány spojením aktivní složky s pevnými nosiči, jestliže je žádoucí získat granulační směs, a zpracováním směsi nebo granulí, je-li nutné nebo žádoucí, po přidání vhodných excipientů za vzniku tablet nebo tabletových jader potažených sacharidy.

Určení dávky aktivních složek nezbytné pro dosažení požadovaného terapeutického účinku je v kompetenci odborníka. Dávka závisí na druhu léčeného teplokrevného zvířete, věku a stavu jednotlivce a na způsobu podávání. V normálním případě je přibližná denní dávka pro případ perorálního podávání pacientovi o hmotnosti přibližně 75 kg pro perorální aplikaci je přibližně 10 až 200 mg, zejména přibližně 20 až 120 mg, nejvýhodněji přibližně 40 mg až přibližně 80 mg pro valsartan a přibližně 1,0 mg až přibližně 180 mg, výhodně 2,5 až přibližně 50 mg pro CCB, v závislosti na konkrétním CCB.

Následující příklad ilustruje vynález popsany výše, ale žádným způsobem rozsah vynálezu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Formulace tablety valsartan 80 mg + amlodipin 5 mg (rotační tabletovací zařízení)

Dávka (mg)	80 mg valsartanu + 5 mg amlodipinu
Průměr (mm)	9
Tvar	Kulatý
Zlomová čára	Bez
Hmotnost tablety (mg)	215

Formulace tablety valsartan 80 mg + amlodipin 5 mg

	Dávka	Funkce excipientu	80 mg valsartanu + 5 mg amlodipinu
I.	Výlisek:		mg:
1.	Valsartan DS	účinná látka	80,0
2.	Amlodipin DS	účinná látka	5,0
3.	Avicel PH 102	plnivo	104,0
4.	PVPP-XL	rozvolňovadlo	20,0
5.	Aerosil 200	kluzná látka	0,75
6.	Stearát hořečnatý	mazivo	2,5
II.	Povrch		
7.	Aerosil 200	kluzná látka	0,75
8.	Stearát hořečnatý	mazivo	2,0
	celkem		215,0

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Farmaceutická kombinační kompozice, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje v jednotkové dávkové formě
- (i) AT₁-antagonistu valsartan nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl,
- (ii) blokátor kalciového kanálu, kterým je amlodipin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a farmaceuticky přijatelný nosič.
- 10 2. Farmaceutická kombinační kompozice podle nároku 1 pro orální podání, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje 10 až 200 mg valsartanu.
3. Farmaceutická kombinační kompozice podle nároku 1 pro orální podání, **v y z n a ě n á**
- 15 **t í m**, že obsahuje 40 až 80 mg valsartanu.
4. Farmaceutická kombinační kompozice podle nároku 1 pro orální podání, **v y z n a ě n á**
- t í m**, že obsahuje 1,0 až 180 mg blokátoru kalciového kanálu.
- 20 5. Farmaceutická kombinační kompozice podle nároku 1 pro orální podání, **v y z n a ě n á**
- t í m**, že obsahuje 2,5 až 50 mg blokátoru kalciového kanálu.
6. Farmaceutická kombinační kompozice podle nároku 1, **v y z n a ě n á t í m**, že jako blokátor kalciového kanálu obsahuje amlodipin–besylát.
- 25

30

Konec dokumentu
