

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

199302 B

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 37/64

A 61 K 31/44

(22) Bejelentés napja: 1987.10.01. (21) 4431/87)

(30) Bejelentés elsőbbsége:  
(P 36 33 496.0) 1986.10.02. DE

(40) Közzététel napja: 1989.01.30.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.



(72) Feltalálók:

BECKER Reinhard, Wiesbaden,  
HENNING Rainer, Hattersheim am Main,  
RÜGER Wolfgang, Kelkheim,  
TEETZ Volker, Hofheim am Taunus,  
URBACH Hansjörg, Kronberg/Taunus,  
(DE)

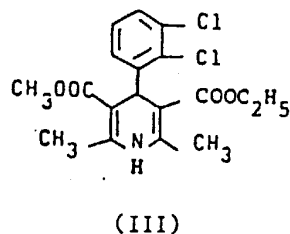
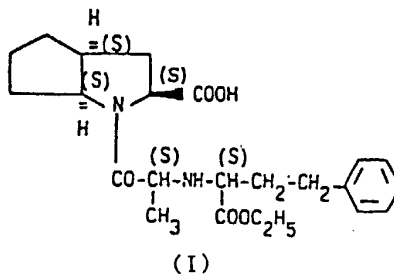
(73) Szabadalmaz:

Hoechst, AG.,  
Frankfurt am Main,  
(DE)

## (54) ELJÁRÁS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTŐ HATÁSÚ SZINERGETIKUS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás ACE-gátló hatású (I) képletű és kalciumantagonista hatású (III) képletű vegyületeket kombináltan tartalmazó szinergetikus gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik. A találmány szerinti eljárással nyert gyógyszerkészítmények vérnyomáscsökkentő hatásúak és alkalmasak szív-elégtelenségek kezelésére kisebb dózisban mint a két vegyületet külön-külön tartalmazó készítmények.



HU 199302 B

A leírás terjedelme: 4 oldal, 1 rajz, 3 ábra

A találmány tárgya eljárás vérnyomáscsökkentő hatású szinergetikus gyógyszerkészítmények előállítására, amelyekben hatóanyagként angiotenzint konvertáló enzim működését gátló és kalciumantagonista hatású vegyületek kombinációját alkalmazzuk.

Az angiotenzint konvertáló enzim működését gátló vegyületek (a továbbiakban ACE-gátlók) meggátolják az angiotenzin I preszor-hatású angiotenzin II-vé alakulását. Ilyen vegyületeket írunk le például a következő szabadalmi leírásokban: 4 350 633, 4 344 949, 4 294 832, 4 350 704 számú egyesült államokbeli és 50 800, 31 741, 51 020, 49 658, 49 605, 29 488, 46 953, 52 870 számú európai szabadalmi leírások, továbbá a 3 226 768.1, 3 151 690.4, 3 210 496.0, 3 211 397.8, 3 211 676.4, 3 227 055.0, 3 242 151.6, 3 246 503.3, 3 246 757.5 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírások.

A fenti leírások ismertetik a vegyületek vérnyomáscsökkentő hatását.

A kalciumantagonista vegyületek befolyásolják a kalcium-ionoknak a sejtekbe, különösen a simaizom-sejtekbe való behatolását. Ezen vegyületek vérnyomáscsökkentő hatása is számos irodalmi hivatkozásban, illetve szabadalmi leírásban ismertetve van.

Mivel a fenti típusú anyagok különböző vérnyomáscsökkentő rendszerbe avatkoznak, be, kombinált alkalmazásuk révén lehetővé válik a hatás növelése az önmagukban való felhasználáshoz képest. Ez azt jelenti, hogy a kombinált hatóanyagot tartalmazó készítményeket kisebb dózisban lehet alkalmazni, és így módon a mindkét típusú hatóanyag esetén fellépő mellékhatások csökkenthetők.

Az enalapril (I. II. képletű vegyület) dihidropirinek csoportjába tartozó kalciumantagonistával való kombinációja ismert a 180 785 számú európai szabadalmi leírásból.

A találmány szerinti eljárásnál ACE-gátlóként (I) képletnek megfelelő 2-[N-(1-S-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-S-alanil]-(1S, 3S, 5S)-2-azabicyclo(3.3.0)oktán-3-karbonsavat (Remipril) és kalciumantagonista hatású vegyületként (III) képletnek megfelelő 4-(2,3-diklór-fenil)-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-5-etoxi-karbonil-1,4-dihidropiridint (Felodipin) alkalmazunk kombináltan.

Az (I) képletű ACE-gátló vegyületet úgy állítjuk elő, hogy megfelelő fragmenseit alkalmas oldószerben, adott esetben bázis és/vagy kapcsolási segédanyag jelenlétében egymással reagáltatjuk, adott esetben a kapott telítetlen köztiterméket, így például Schiff-bázist redukáljuk, az adott esetben jelenlévő védőcsoportokat lehasítjuk, a szabad karboxilcsoportokat adott esetben észterezzük és a kapott (I) képletű vegyületet adott esetben fiziológiásan elfogadható sókká alakítjuk.

A találmány szerinti kombinációban az egyes vegyületek fiziológiásan elfogadható sóik formájában is alkalmazhatók.

A találmány szerinti eljárással a gyógyszerkészítményeket úgy állítjuk elő, hogy vagy az egyes komponenseket porformában intenzív kezeléssel összekeverjük, vagy az egyes komponenseket alkalmas oldószerben, így például rövidszénláncú alkoholban, oldjuk, majd az oldószert eltávolítjuk.

A hatóanyagok egymáshoz viszonyított aránya (1-15) tömegrész (I) képletű vegyület (15-1) tömegrész (III) képletű vegyülethez viszonyítva. A gyógyszerkészítmények az ilyen arányú hatóanyagkeveréket 0,5-99,5 tömeg%, előnyösen 4-96 tömeg% mennyiségben tartalmazzák.

Mint azt már a fentiekben említettük a találmány szerinti gyógyszerkészítményeket magas vérnyomás, szívelégtelenségek és koronáris megbetegedések kezelésére alkalmazhatjuk.

A fenti készítményeket előállíthatjuk orális vagy parenterális adagolásra alkalmas formában. Orális készítmények esetében a hatóanyagot az ezen készítményekhez szokásosan alkalmazott adalékanyagokkal, így például hordozóanyagokkal, stabilizátorokkal vagy inert oldószerekkel keverjük el, és a kapott keveréket adagolásra alkalmas formára alakítjuk, így például tablettá, drázsé, kapszula, vizes, alkoholos vagy olajos szuszpenzió vagy vizes, alkoholos vagy olajos oldatkészítménnyé alakítjuk. Inert hordozóanyagként például gumi arábikumot, magnézium-karbonátot, kálium-foszfátot, tejcukrot, glükózt vagy keményítőt, előnyösen kukoricakeményítőt alkalmazunk. A készítményeket száraz vagy nedves granulátum formájában is előállíthatjuk. Olajos hordozóanyagként például növényi vagy állati eredetű olajokat, így például napraforgóolajat alkalmazhatunk.

Szubkután vagy intravénás adagoláshoz az aktív hatóanyagokat vagy azok fiziológiásan elfogadható sóit kívánt esetben az ilyen készítményekhez szokásos anyagokkal, így például oldásközvetítőanyagokkal, emulgeátorokkal, vagy további egyéb segédanyagokkal visszük oldatba, szuszpenzióba vagy emulzióba. Oldószerként például a következő anyagokat használhatjuk: víz, fiziológiás konyhasóoldat, vagy alkoholos, így például etanol, propándion vagy glicerin, valamint cukor oldatok, így például glükóz- vagy mannit-oldat vagy fenti anyagok keveréke.

Az (I) és (III) képletű vegyületek sói, azok savas vagy bázikus karakterétől függően, lehetnek alkálifém- vagy földalkáli fém-sók fiziológiásan elfogadható aminokkal, vagy szervesen vagy szerves savakkal, így például sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval, maleinsavval, bórkősavval, citromsavval képzett sók.

A következő példákkal a találmány szerinti eljárást közelebbről illusztráljuk.

## 1. példa

Orális adagolásra alkalmas tabletták készítményt állítunk elő Ramipril-ből és Felodipin-ből a következő összetétel szerint:

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| Ramipril                 | 2 g   |
| Felodipin                | 6 g   |
| Kukoricakeményítő        | 140 g |
| Zselatin                 | 7.5 g |
| Mikrokristályos cellulóz | 2.5 g |
| Magnézium-sztearát       | 2.5 g |

A két hatóanyagot vizes zselatin oldattal keverjük el, szárítjuk és granuláljuk, majd a kapott granulátumot a mikrokristályos cellulózzal és a magnézium-sztearáttal elkeverjük és fenti mennyiségből 1000 db tablettát sajtolunk. A tabletták mindegyike 2 mg Ramipril-t és 6 mg Felodipin-t tartalmaz.

## 2. példa

## Biológiai példa

Kifejlett, spontán magas vérnyomású, 290-330 g tömegű patkányokat (SHR, Mollegaard, Shensved, Dánia) 4-5 fős csoportokban tartottunk, az élelemhez (AltrominR 1324 standard lúp) való hozzáférést nem gátoltuk és az ivóvizet is csak mérés idején vontuk meg.

A vizsgálatok előtt 12-15 állatot 3 hélen át gyomorszondán át etettünk. A vizsgálandó vegyületeket 3 tömeg%-os metil-cellulóz (tylóz) oldatban szuszpendáltuk, és naponta

egyszer 1 ml/kg mennyiségben adagoltuk. Kontrollként különböző korú és tömegű állatot alkalmaztunk, amelyeknek csak hordozóanyagot adagoltunk. (CON1, CON2). A Ramipril önmagában 1 mg/kg mennyiségben (RA1, RA10) a Felodipint önmagában 1 mg és 3 mg/kg (FE1, FE3) mennyiségben adagoltunk. A találmány szerinti kombinációban 1 mg és 3 mg/kg Felodipint 1 mg/kg Ramiprillel kombináltan (RA1FE1, RA1FE3), és összehasonlításként 3 mg/kg Felodipint 1 mg/kg Enalapril-maleáttal (EN1FE3) kombináltan adagoltuk.

A vérnyomás közvetlen méréséhez az állatok felszálló aortájába a jobb nyaki verőéren keresztül 3 hetes kezelés után pentobarbitonos altatás alatt Intramedic PE-50 csövet vezetünk be és a nyaknál rögzítjük. Két nappal a sebészeti beavatkozás után az állatokat külön-külön helyeztük el. A műtétek során néhány állat elpusztult, így a vizsgálatokat 10-13 állaton végeztük.

A mérésekhez az állatokat metabolikus ketrecekbe helyeztük és az artériába vezetett csövet Statham P23Db nyomás-átalakítóra kötöttük. A csöveken 1 ml/óra mennyiségben infúziós sóoldatot vezetünk át. A szívverést és a pulzus-nyomást folyamatosan mértük két egymást követő napon 1 órán át 24 órával az utolsó adag beadagolása után. A vérmintákat a plazma CE-aktivitás meghatározás érdekében radioenzimatikusan vizsgáltuk <sup>3</sup>H-HIP-GLY-GLY szubsztrátum alkalmazásával. A vérmintákat a pentobarbitonos altatást követő napon vettük.

A kapott eredményeket a következő 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

| Minta  | dózis<br>(mg/kg) | MBP<br>(mmHg) | CE<br>(nmól/ml*min) | n  | testtömeg<br>(g) |
|--------|------------------|---------------|---------------------|----|------------------|
| CON 1  | -                | 181±5         | 75±3                | 12 | 338±4            |
| CON 2  | -                | 159±7         | 102±5               | 12 | 291±4            |
| RA1    | 1                | 151±6         | 28±5 §              | 12 | 289±3            |
| RA10   | 10               | 113±4 §       | 9±2 §               | 12 | 319±3            |
| FE1    | 1                | 161±5         | 135±4 §             | 11 | 272±3            |
| FE3    | 3                | 150±5         | 142±3 §             | 13 | 283±3            |
| RE1FE1 | 1+1              | 159±7         | 53±5 §              | 10 | 307±5            |
| RA1FE3 | 1+3              | 137±4 §       | 38±4 §              | 13 | 329±6            |
| EN1FE3 | 1+3              | 160±6         | 54±8 §              | 10 | 331±5            |

## Jelölések:

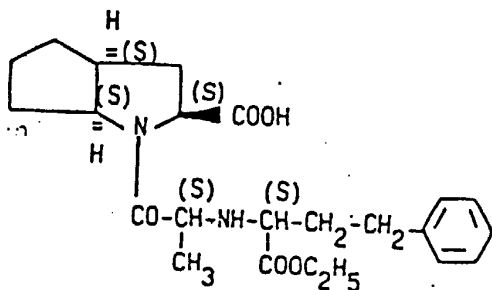
CON1, 2: kontroll; RA: Ramipril; EN: Enalapril maleat; FE: Felodipin; 1, 3, 10: 1, 3 és 10 mg/kg orálisan, naponta 1x3 héten át adagolva; MDP: artériás vérnyomás átlagértéke; CE: plazma konvertáló enzim-aktivitás; §: p<0,05 a kontrollhoz viszonyítva.

A vérnyomás a kísérleti állatok korával és testtömegével nő. A hordozóanyaggal való kezelés a kontroll-esetekben a vérnyomást nem befolyásolja. A Ramipril önmagában adagolva a dózistól függően csökkentette a vérnyomást. Az 1 mg/kg-os alacsony Ramipril dózis - az adagolási idők között részlegesen javítva a plazma CE-aktivitását - kismértékben csökkentette a vérnyomást, míg a 10 mg/kg Ramipril dózis közel 24 órán át teljesen visszaszorítva a plazma CE-aktivitást, a vérnyomás értékét a normál szintre csökkentette. A Felodipin 1 mg/kg dózisban gyakorlatilag hatástalan, 3 mg/kg dózisban kismértékben csökkenti a vérnyomást. A Felodipin egyik dózisban sem csökkentette a plazma CE-aktivitást. Az 1 mg/kg Ramipril+1 mg/kg Felodipin kombináció szinergikus hatást nem mutatott, az 1 mg/kg Ramipril+3 mg/kg Felodipin kombináció azonban az önmagukban alkalmazott dózisokhoz képest tovább csökkentette a vérnyomást. Az 1 mg/kg Enalapril+3 mg/kg Felodipin összehasonlítható kombináció észrevehető mértékben nem befolyásolja a vérnyomást.

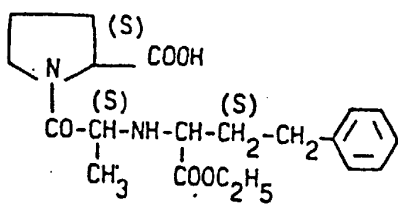
A találmány szerinti Ramipril+Felodipin kombináció egyedülálló szinergikus hatását bizonyítja, hogy a plazma CE-aktivitást csökkentő hatása az EN1FE3 kombinációéval azonos, amely utóbbi viszont szinergikus vérnyomáscsökkentő hatást nem mutat.

## SZABADALMI IGÉNYPONT

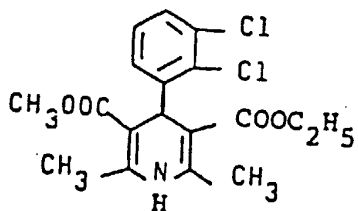
Eljárás vérnyomáscsökkentő hatású szinergikus gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként (I) képletű 2-[N-(1-S-etoxi-karbonil-3-fenilpropil)-S-alanil]-(1S, 3S, 5S)-2-azabiciklo-(3.3.0)oktán-3-karbonsavat vagy fiziológiásan elfogadható sóját és(III) képletű 4-(2,3-diklór-fenil)-2,6-dimetil-3-metoxi-karbonil-5-etoxi-karbonil-1,4-dihidro-piridint vagy fiziológiásan elfogadható sóját (1-15):(15-1) arányban kombinálva gyógyszerészileg elfogadható hordozóanyaggal és adott esetben egyéb segédanyaggal összekeverjük és adagolásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



(I)



(II)



(III)