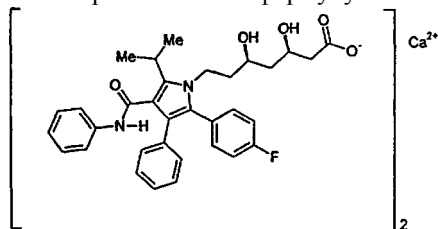


Данное изобретение относится к фармацевтическим комбинациям амлодипина и его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты и аторвастатина и его фармацевтически приемлемых солей, к наборам, включающим в себя такие комбинации, и к способам использования таких комбинаций для лечения субъектов, страдающих стенокардией, атеросклерозом, сочетанием гипертензии и гиперлипидемии, и для лечения субъектов, имеющих симптомы риска нарушения сердечной деятельности, включая людей. Данное изобретение также относится к аддитивным и синергическим комбинациям амлодипина и аторвастатина, в силу чего эти аддитивные и синергические комбинации используют в лечении субъектов, страдающих стенокардией, атеросклерозом, сочетанием гипертензии и гиперлипидемии, и субъектов, имеющих симптомы или признаки риска нарушения сердечной деятельности, включая людей.

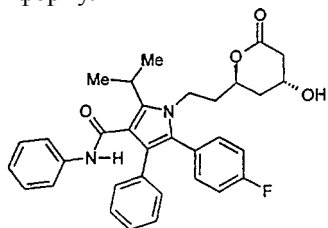
### Предпосылки изобретения

Превращение 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермента А (ГМГ-КоА) в мевалонат является ранним и ограничивающим скорость этапом пути биосинтеза холестерина. Этот этап катализируется ферментом ГМГ-КоА-редуктазой. Статины ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу при катализе ею этого превращения. Как таковые, все статины являются сильными агентами, снижающими уровень липидов.

Кальциевая соль аторвастатина, раскрытая в патенте США № 5273995, который включен сюда ссылкой на него, в настоящее время продается как Lipitor® и имеет формулу



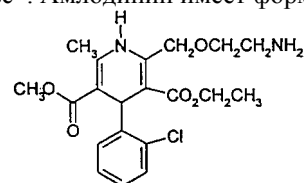
Кальциевая соль аторвастатина является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА. Как таковая, кальциевая соль аторвастатина является соединением, сильно снижающим уровень липидов. Аторвастатин в форме свободной кислоты существует преимущественно как лактон формулы



и он раскрыт в патенте США № 4681893, который включен сюда ссылкой на него.

Амлодипин и родственные дигидропиридиновые соединения раскрыты в патенте США № 4572909, который включен сюда ссылкой на

него, как сильные антиишемические и антигипертензивные агенты. В патенте США № 4879303, который включен сюда ссылкой на него, раскрыта соль, представляющая собой амлодипина бензолсульфонат (также называемую амлодипина бесилатом). Амлодипин и амлодипина бесилат являются сильными и длительно действующими блокаторами кальциевых каналов. Как таковые, амлодипин, амлодипина бесилат и другие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты амлодипина находят применение в качестве антигипертензивных и антиишемических агентов. Амлодипин и его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты также раскрыты в патенте США № 5155120 как находящие применение в лечении застойной сердечной недостаточности. Амлодипина бесилат в настоящее время продается как Norvasc®. Амлодипин имеет формулу



Атеросклероз является состоянием, которое характеризуется нерегулярно распределенными липидными отложениями в интима артерий, в том числе коронарных, сонных и периферических артерий. Атеросклеротическая коронарная болезнь сердца (именуемая здесь ниже "КБС") является причиной 53% всех смертей, считающихся следствием эпизодов нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Ежегодно КБС является причиной почти половины (около 50-60 млрд. долларов США) общих расходов США на сердечно-сосудистые заболевания и около 6% всех медицинских расходов. Несмотря на попытки модифицировать вторичные факторы риска, такие как, среди прочих, курение, ожирение и недостаток физической нагрузки, и лечение дислипидемии с использованием модификации диеты и лекарственной терапии, КБС остается наиболее распространенной причиной смерти в США.

Высокие уровни холестерина в крови и липидов в крови являются состояниями, участвующими в инициировании атеросклероза. Общеизвестно (Brown and Goldstein, New England Journal of Medicine, 1981, 305, No. 9, 515-517), что ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) эффективны в снижении уровня холестерина в плазме крови, особенно холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛНП), у человека. В настоящее время установлено, что снижение уровня ХЛНП обеспечивает защиту от коронарной болезни сердца (The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lancet, 1994, 344, 1383-98; и

Shepherd, J. et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, *New England Journal of Medicine*, 1995, 333, 1301-07).

Стенокардия представляет собой сильную сжимающую боль в груди, часто распространяющуюся от перикарда к левому плечу и вниз по левой руке. Часто стенокардия является следствием ишемии сердца и в большинстве случаев причиной ее является коронарное заболевание.

В настоящее время лечение симптоматической стенокардии в разных странах значительно различается. В США пациентов с симптоматической стабильной стенокардией часто лечат при помощи хирургических процедур или чрескожной катетерной коронарной ангиопластики (ЧККА). Пациенты, подвергнутые этой или другим хирургическим процедурам, предназначенным для лечения стенокардии, часто имеют осложнения, такие как рестеноз. Этот рестеноз может проявляться либо как кратковременная пролиферативная реакция на вызванную ангиопластикой травму, либо как длительная прогрессия атеросклеротического процесса как в трансплантированных сосудах, так и в сегментах, подвергнутых ангиопластике.

Симптоматическое лечение стенокардии включает в себя применение множества лекарственных средств, часто в виде комбинации двух или более чем двух, относящихся к следующим классам: бета-блокаторы, нитраты и блокаторы кальциевых каналов. Большинству из таких пациентов, если не всем, также требуется лечение агентами, снижающими уровень липидов. Национальная программа просвещения по холестерину (НППХ) выделяет пациентов с наличием заболевания коронарной артерии в специальный класс, требующий активного лечения повышенного ХЛНП.

Амлодипин способствует предотвращению ишемии миокарда у пациентов со стенокардией напряжения, снижая общее периферическое сопротивление или постнагрузку, что уменьшает величину произведения частоты сердцебиения на давление и, таким образом, потребность миокарда в кислороде при любом конкретном уровне физической нагрузки. Показано, что у пациентов с вазоспастической стенокардией амлодипин блокирует сужение сосудов и таким образом восстанавливает снабжение миокарда кислородом. Кроме того, показано, что амлодипин повышает снабжение миокарда кислородом, расширяя коронарные артерии.

Гипертензия часто сосуществует с гиперлипидемией, и оба эти состояния считаются существенными факторами риска развития болезни сердца, в конечном счете, приводящей к нежелательному эпизоду нарушения сердечной деятельности. Это группирование факторов риска, возможно, является следствием общего механизма. Кроме того, соблюдение пациентом

лечения гипертензии обычно бывает лучше, чем соблюдение пациентом лечения гиперлипидемии. Поэтому пациентам полезна единая терапия, которая лечит оба этих состояния.

Коронарная болезнь сердца является многофакторным заболеванием, причем на заболеваемость и тяжесть болезни влияют профиль липидов, наличие диабета и пол субъекта. На заболеваемость также влияют курение и гипертрофия левого желудочка, которая является вторичной относительно гипертензии. Для того чтобы полноценно снизить риск коронарной болезни сердца, важно контролировать весь спектр факторов риска. Например, испытания по вмешательству в гипертензию не продемонстрировали полной нормализации смертности от сердечно-сосудистых расстройств, которые связаны с коронарной болезнью сердца. Лечение пациентов с коронарной болезнью сердца или без нее ингибиторами синтеза холестерина снижает риск заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистых заболеваний.

Фрамингемское кардиологическое исследование, которое представляет собой продолжающееся в настоящее время перспективное исследование взрослых мужчин и женщин, показало, что некоторые факторы риска можно использовать для того, чтобы предсказывать развитие коронарной болезни сердца (Wilson et al., *Am. J. Cardiol.* 1987, 59(14):91G-94G). Эти факторы включают в себя возраст, пол, суммарный уровень холестерина, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП), систолическое давление крови, курение сигарет, непереносимость глюкозы и увеличение сердца (гипертрофию левого желудочка на электрокардиограмме или эхокардиограмме или увеличение сердца на рентгенограмме грудной клетки). Вычислительные машины и компьютеры без труда можно запрограммировать, используя логистическую функцию со множеством случайных величин, которая позволяет рассчитывать условную вероятность эпизодов нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Эти расчеты, основанные на опыте с 5209 мужчинами и женщинами, участвующими во Фрамингемском исследовании, дают возможность оценить риск коронарной болезни на протяжении изменяемых периодов наблюдения. Смоделированные показатели заболеваемости находятся в пределах от менее 1 до более 80% в течение произвольно выбранного шестилетнего интервала. Однако эти показатели обычно составляют менее 10% и редко превышают 45% у мужчин и 25% у женщин.

Известно (Kramsch et al., *Journal of Human Hypertension* (1995) (Suppl. 1), 53-59) применение блокаторов кальциевых каналов, в том числе амлодипина, для лечения атеросклероза. Из этой ссылки также следует, что атеросклероз можно лечить комбинацией амлодипина и агента, снижающего уровень липидов. Испытания

на людях показали, что блокаторы кальциевых каналов имеют благотворные эффекты в лечении ранних атеросклеротических поражений (Lichten, R.P. et al., Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine, *Lancet*, 1990, 335, 1109-13; и Waters, D. et al., A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis, *Circulation*, 1990, 82, 1940-53). Известно (патент США № 4681893), что некоторые статины, в том числе аторвастатин, являются гиполипидемическими агентами и как таковые полезны при лечении атеросклероза. Доказано (Jukema et al., *Circulation*, 1995 (Suppl. 1), 1-97), что блокаторы кальциевых каналов действуют синергически в комбинации с агентами, снижающими уровень липидов (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы), конкретно с правастатином. Известно (Orekhov et al., *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 1997, 11 350) применение амлодипина в комбинации с ловастатином для лечения атеросклероза.

#### **Сущность изобретения**

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей

а) некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты;

б) некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли; и

в) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В частности, данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей амлодипина бесилат.

В частности, данное изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей амлодипина бесилат и гемикальциевую соль аторвастатина.

Данное изобретение также относится к применению одной фармацевтической композиции в комбинации с другой фармацевтической композицией, где первая из композиций содержит некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, а вторая фармацевтическая композиция содержит некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, для достижения антигипертензивного эффекта и гиполипидемического эффекта у млекопитающего, страдающего гипертензией и гиперлипидемией, причем этот эффект больше, чем сумма антигипертензивных и гиполипидемических эффектов, достигаемых введением указанных первой и второй фармацевтических композиций по отдельности.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указан-

ная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат и указанная первая фармацевтическая композиция содержит гемикальциевую соль аторвастатина.

Данное изобретение также относится к применению одной фармацевтической композиции в комбинации с другой фармацевтической композицией, где первая из композиций содержит некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, а вторая фармацевтическая композиция содержит некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, для достижения антистенокардического эффекта у млекопитающего, страдающего стенокардией, причем этот эффект больше, чем сумма антистенокардических эффектов, достигаемых введением указанных первой и второй фармацевтических композиций по отдельности.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат и указанная первая фармацевтическая композиция содержит гемикальциевую соль аторвастатина.

Данное изобретение также относится к применению одной фармацевтической композиции в комбинации с другой фармацевтической композицией, где первая из композиций содержит некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, а вторая фармацевтическая композиция содержит некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, для достижения антиатеросклеротического эффекта у млекопитающего, причем этот эффект больше, чем сумма антиатеросклеротических эффектов, достигаемых введением указанных первой и второй фармацевтических композиций по отдельности.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат и указанная первая

фармацевтическая композиция содержит гемикальциевую соль аторвастатина.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанный антиатеросклеротический эффект проявляется в замедлении прогрессии атеросклеротических бляшек либо в регрессии атеросклеротических бляшек.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанная прогрессия атеросклеротических бляшек замедляется в коронарных артериях, в сонных артериях или в периферической артериальной системе.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанная регрессия атеросклеротических бляшек происходит в коронарных артериях, в сонных артериях или в периферической артериальной системе.

Данное изобретение также относится к применению одной фармацевтической композиции в комбинации с другой фармацевтической композицией, где первая из композиций содержит некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, а вторая фармацевтическая композиция содержит некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, для контроля риска нарушения сердечной деятельности у млекопитающего, которое находится под риском нежелательного эпизода нарушения сердечной деятельности, причем этот эффект больше, чем сумма эффектов, которые состоят в контроле риска нарушения сердечной деятельности, достигаемых введением указанных первой и второй фармацевтической композиций по отдельности.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат.

В частности, данное изобретение относится к указанному выше применению, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат и указанная первая фармацевтическая композиция содержит гемикальциевую соль аторвастатина.

Данное изобретение также относится к набору для достижения терапевтического эффекта у млекопитающего, включающему в себя

а) терапевтически эффективное количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в первой стандартной лекарственной форме;

б) терапевтически эффективное количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый

носитель или разбавитель во второй стандартной лекарственной форме; и

в) тару для указанных первой и второй лекарственных форм.

В частности, данное изобретение относится к набору, включающему в себя амлодипина бесилат.

В частности, данное изобретение относится к набору, включающему в себя амлодипина бесилат и гемикальциевую соль аторвастатина.

Данное изобретение также относится к способу лечения млекопитающего, которое нуждается в терапевтическом лечении, при котором указанному млекопитающему вводят

(а) некоторое количество первого соединения, причем указанным первым соединением является амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты; и

(б) некоторое количество второго соединения, причем указанным вторым соединением является аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль; причем указанное первое соединение и указанное второе соединение каждое возможно и независимо вводят вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В частности, данное изобретение относится к способу, включающему в себя амлодипина бесилат.

В частности, данное изобретение относится к способу, включающему в себя амлодипина бесилат и гемикальциевую соль аторвастатина.

В частности, данное изобретение относится к способу, где указанное терапевтическое лечение включает в себя антигипертензивное лечение и антигиперлипидемическое лечение, антистенокардическое лечение, контроль риска нарушения сердечной деятельности или антиатеросклеротическое лечение.

Амлодипин является рацемическим соединением, благодаря симметрии в положении 4 дигидропиридинового кольца. R- и S-энантиомеры могут быть получены как описано в Arrowsmith et al. J. Med. Chem., 1986, 29, 1696. Активность амлодипина, состоящая в блокировании кальциевых каналов, в сущности, ограничена S(-)-изомером и рацемической смесью, содержащей R(+)-и S(-)-формы (Международная патентная заявка РСТ/EP94/02697). R(+)-изомер обладает незначительной активностью блокирования кальциевых каналов или не обладает ею. Однако R(+)-изомер является сильным ингибитором миграции гладкомышечных клеток. Поэтому R(+)-изомер используют в лечении и профилактике атеросклероза (Международная патентная заявка РСТ/EP95/00847). На основании вышеизложенного специалист может выбрать R(+)-изомер, S(-)-изомер или рацемическую смесь R(+)-изомера и S(-)-изомера для использования в комбинации по данному изобретению.

Используемый здесь термин "риск нарушения сердечной деятельности" означает вероятность того, что некий субъект в будущем пострадает от нежелательного эпизода нарушения сердечной деятельности, такого как, например, инфаркт миокарда, остановка сердца, сердечная недостаточность, ишемия сердца. Риск нарушения сердечной деятельности рассчитывают, используя Фрамингемское уравнение риска, как изложено выше. Термин "контроль риска нарушения сердечной деятельности" означает, что риск будущих нежелательных эпизодов нарушения сердечной деятельности в значительной степени снижается.

#### **Подробное описание изобретения**

Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и/или аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль.

Амлодипин без труда может быть получен, как описано в патенте США № 4572909, который включен сюда ссылкой на него. Амлодипина бесилат, который в настоящее время продают как Norvasc<sup>®</sup>, может быть получен, как описано в патенте США № 4879303, который включен сюда ссылкой на него. Амлодипин и амлодипина бесилат являются сильными и длительно действующими блокаторами кальциевых каналов.

Выражение "фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты" предназначено для определения таких солей, как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидросульфат, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, ацетат, бесилат, сукцинат, цитрат, метансульфонат (мезилат) и п-толуолсульфонат (тозилат), но не ограничено ими.

Другие соли присоединения кислоты амлодипина могут быть получены путем взаимодействия амлодипина в форме свободного основания с соответствующей кислотой. Если соль является солью одноосновной кислоты (например, гидрохлорид, гидробромид, п-толуолсульфонат, ацетат), солью водородной формы двухосновной кислоты (например, гидросульфат, сукцинат) или солью водородной формы трехосновной кислоты (например, дигидрофосфат, цитрат), используют, по меньшей мере, один молярный эквивалент кислоты, а обычно молярный избыток кислоты. Однако, когда желательны такие соли, как сульфат, гемисукцинат, гидрофосфат или фосфат, как правило, следует использовать соответствующие и точно химически эквивалентные количества кислоты. Амлодипин в форме свободного основания и кислоту обычно объединяют в соразтворителе, из которого желаемая соль осаждается, или же ее можно выделить концентрированием и/или добавлением антирастворителя.

Аторвастатин легко может быть получен, как описано в патенте США № 4681892, кото-

рый включен сюда ссылкой на него. Гемикальциевую соль аторвастатина, которая в настоящее время продается как Lipitor<sup>®</sup>, легко можно получить, как описано в патенте США № 5273995, который включен сюда ссылкой на него.

Выражение "фармацевтически приемлемые соли" включает в себя как фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, так и фармацевтически приемлемые катионные соли. Выражение "фармацевтически приемлемые катионные соли" предназначено для определения таких солей, как соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, кальция и магния), соли алюминия, соли аммония и соли с органическими аминами, такими как бензатин, (N,N'-дибензилэтилендиамин), холин, диэтанолламин, этилендиамин, меглюмин (N-метилглюкамин), бенетамин (N-бензилфенетиламин), диэтиламин, пиперазин, трометамин (2-амино-2-гидрокси-метил-1,3-пропандиол) и прокаин, но не ограничено ими. Выражение "фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты" предназначено для определения таких солей, как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидросульфат, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, ацетат, сукцинат, цитрат, метансульфонат (мезилат), и п-толуолсульфонат (тозилат), но не ограничено ими.

Другие фармацевтически приемлемые катионные соли аторвастатина легко можно получить путем взаимодействия аторвастатина в форме свободной кислоты с подходящим основанием, обычно с одним эквивалентом, в соразтворителе. Типичными основаниями являются гидроксид натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, гидрид натрия, метоксид калия, гидроксид магния, гидроксид кальция, бензатин, холин, диэтанолламин, пиперазин и трометамин. Соль выделяют концентрированием до сухого состояния или добавлением антирастворителя. Во многих случаях соли предпочтительно получают смешиванием раствора кислоты с раствором другой катионной соли (например, этилгексаноата натрия или калия, олеата магния), используя растворитель (например, этилацетат), из которого желаемая катионная соль осаждается, или же ее можно выделить концентрированием и/или добавлением антирастворителя.

Соли присоединения кислоты аторвастатина легко могут быть получены путем взаимодействия аторвастатина в форме свободного основания с подходящей кислотой. Если соль является солью одноосновной кислоты (например, гидрохлорид, гидробромид, п-толуолсульфонат, ацетат), солью водородной формы двухосновной кислоты (например, гидросульфат, сукцинат) или солью водородной формы трехосновной кислоты (например, дигидрофосфат, цитрат), используют, по меньшей мере, один молярный эквивалент кислоты, а обычно мо-

лярный избыток кислоты. Однако, когда желательны такие соли, как сульфат, гемисукцинат, гидрофосфат или фосфат, обычно используют соответствующие и точно химически эквивалентные количества кислоты. Свободное основание и кислоту обычно объединяют в соразтворителе, из которого желаемая соль осаждается, или же ее можно выделить концентрированием и/или добавлением антирастворителя.

Кроме того, амлодипин и его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, аторвастатин и его фармацевтически приемлемые соли могут быть в форме гидратов или сольватов. Указанные гидраты и сольваты также входят в объем этого изобретения.

Все фармацевтические комбинации и способы по данному изобретению адаптированы к терапевтическому применению в качестве агентов для лечения атеросклероза, стенокардии и состояния, характеризующегося наличием гипертензии и гиперлипидемии, у млекопитающих, в частности людей. Далее, поскольку эти заболевания и состояния тесно связаны с развитием заболевания сердца и нежелательных сердечных состояний, эти комбинации и способы, посредством их действия как антиатеросклеротических, антистенокардических, антигипертензивных и антигиперлипидемических агентов, можно использовать в контроле риска нарушения сердечной деятельности.

Применимость соединений по настоящему изобретению в качестве медицинских агентов для лечения атеросклероза у млекопитающих (например, людей) продемонстрирована активностью соединений по данному изобретению в стандартных тестах и клиническом протоколе, описанных ниже.

Влияние амлодипина и аторвастатина,  
по отдельности или в комбинации,  
на лечение атеросклероза

Это исследование является перспективной рандомизированной оценкой влияния комбинации амлодипина и аторвастатина на прогрессию/регрессию заболевания коронарных и сонных артерий. Это исследование используют, чтобы показать, что комбинация амлодипина и аторвастатина эффективна в замедлении или остановке прогрессии или вызывает регрессию имеющейся болезни коронарных артерий (БКА), о чем свидетельствуют изменения в результатах коронарной ангиографии или ультразвукового исследования сонных артерий у субъектов с установленным заболеванием.

Это исследование является ангиографическим документированием болезни коронарных артерий, которое проводят как двойное слепое испытание с плацебо-контролем, с привлечением минимум примерно 500 субъектов, предпочтительно от примерно 780 до примерно 1200 субъектов. Особенно предпочтительно обследовать примерно 1200 субъектов. Субъектов включают в исследование после установления

их соответствия определенным критериям включения в исследование, изложенным ниже.

Критерии для включения в исследование.

Субъекты, принятые к включению в это испытание, должны удовлетворять определенным критериям. Так, субъект должен быть взрослым, мужчиной или женщиной, в возрасте 18-80 лет, с клиническими показаниями к проведению коронарной ангиографии. По результатам ангиографии, у субъектов должно присутствовать значительное фокальное поражение, такое как от 30 до 50% при последующей оценке количественной коронарной ангиографией (ККА), в минимум одном сегменте (не подвергнутом ЧККА, шунтированию или инфаркту миокарда), относительно которого есть заключение об отсутствии вероятности того, что оно потребует вмешательства в течение следующих 3 лет. Требуется, чтобы анализ, которому подвергаются сегменты, не оказывал на них влияния. Поскольку чрескожная катетерная коронарная ангиопластика (ЧККА) влияет на сегменты при введении баллонного катетера, для анализа требуются сегменты, не подвергнутые ЧККА. Также требуется, чтобы сегменты, которые подлежат анализу, не претерпевали эпизода тромбирования, такого как инфаркт миокарда (ИМ). Отсюда требование, чтобы сосуды не подвергались инфаркту миокарда. Сегменты, которые подлежат анализу, включают в себя левую главную, проксимальную, среднюю и дистальную левую переднюю нисходящую, первую и вторую диагональную ветви, проксимальную и дистальную левую огибающую, первую или большую тупую маргинальную, проксимальную, среднюю и дистальную правую коронарную артерии. Субъекты должны иметь фракцию сердечного выброса более 30%, определяемую катетеризацией или радионуклидной вентрикулографией или эхокардиографией на момент квалификационной ангиографии или в пределах 3 месяцев до поведения квалификационной ангиографии при условии, что не было эпизода вмешательства, такого как эпизод тромбирования или ЧККА.

В большинстве случаев, по причине многочисленности пациентов и физических ограничений любого одного учреждения, такое исследование проводят во многих местах. В назначенных центрах тестирования при вхождении в исследование субъектов подвергают количественной коронарной ангиографии, а также ультразвуковому исследованию сонной артерии в В-режиме и оценивают соответствие сонной артерии. Таким образом устанавливают исходные параметры для каждого субъекта. Как только субъекты оказываются допущенными к тестированию, их рандомизируют, чтобы они получили либо амлодипина бесилат (10 мг) и плацебо, либо кальциевую соль аторвастатина (80 мг) и плацебо, либо амлодипина бесилат (10 мг) и кальциевую соль аторвастатина (80 мг). Все до-

зы, указанные в этом протоколе, даны в расчете на 1 день. Количество амлодипина бесилата можно варьировать как требуется. В общем случае субъект начинает с приема 10 мг, и это количество снижают до 5 мг, как определено врачом-клиницистом. Количество кальциевой соли аторвастатина точно так же снижают с 80 мг, если врач считает, что так будет лучше в интересах субъекта. Специалист поймет, что согласно данному изобретению можно использовать амлодипина бесилат в форме свободного основания или другие солевые формы амлодипина бесилата или аторвастатин в форме свободного основания или другие солевые формы аторвастатина. Расчет дозового количества для этих других форм кальциевой соли аторвастатина и амлодипина бесилата легко сделать с помощью простой пропорции молекулярных масс используемых форм соединений.

Субъектов наблюдают в течение периода от 1 года до 3 лет, причем обычно предпочтителен период в 3 года. Проводимую в В-режиме ультразвуковую оценку атеросклероза и податливости каротидной артерии воздействию выполняют через регулярные интервалы времени в течение всего исследования.

Обычно подходящими являются шестимесячные интервалы. В типичном случае эту проверку выполняют, применяя ультразвуковое оборудование в В-режиме. Однако специалист может использовать другие способы выполнения этой проверки. Коронарную ангиографию выполняют по завершении периода лечения длительностью от 1 года до 3 лет. Исходную и полученную после лечения ангиограммы и промежуточные результаты проводимого в В-режиме ультразвукового исследования сонной артерии оценивают на новые поражения или прогрессию имеющихся атеросклеротических поражений. Результаты измерения податливости воздействию проверяют на изменения от исходного состояния и в течении шестимесячных периодов между проверками.

Первоочередная задача этого исследования состоит в том, чтобы показать, что комбинация амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли снижает прогрессию атеросклеротических поражений по результатам измерения количественной коронарной ангиографии (ККА) у субъектов с клинической болезнью коронарных артерий. ККА дает возможность измерить открытую область в просвете исследуемой артерии.

Главным конечным показателем этого исследования является изменение усредненного среднего диаметра сегментов системы коронарных артерий. Так, диаметр артериального сегмента измеряют на разных участках по длине этого сегмента. Затем определяют средний диаметр этого сегмента. После того как определили средние диаметры многих сегментов, опреде-

ляют среднее из средних для всех сегментов с получением усредненного среднего диаметра сегментов. Средний диаметр сегментов у субъектов, принимающих аторвастатин или его фармацевтически приемлемые соли и амлодипин или его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, снижается медленнее, остается совершенно неизменным или увеличивается. Эти результаты представляют собой замедленную прогрессию атеросклероза, остановленную прогрессию атеросклероза или регрессию атеросклероза соответственно.

Вторая по значению задача этого исследования состоит в том, чтобы показать, что комбинация амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли снижает скорость прогрессии атеросклероза в сонных артериях, судя по наклону результатов измерений максимальной толщины интимы и медиального слоя, усредненных по 12 отдельным сегментам стенки (средний максимум) как функции времени, в большей степени, чем это делают по отдельности амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты либо аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль. Толщина интимы и медиального слоя у субъектов, принимающих аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль и амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, увеличивается медленней, прекращает увеличиваться или уменьшается. Эти результаты представляют замедленную прогрессию атеросклероза, остановленную прогрессию атеросклероза или регрессию атеросклероза соответственно.

Применимость соединений по настоящему изобретению в качестве медицинских агентов для лечения стенокардии у млекопитающих (например, людей) продемонстрирована активностью соединений по данному изобретению в стандартных тестах и клиническом протоколе, описанных ниже.

Влияние амлодипина и аторвастатина,  
по отдельности или в комбинации,  
на лечение стенокардии

Это исследование является двойным слепым, выполняемым в параллельных потоках, рандомизированным исследованием с целью показать эффективность амлодипина или его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты и аторвастатина или его фармацевтически приемлемых солей, даваемых в комбинации, в лечении симптоматической стенокардии.

Критерии включения в исследование.

Субъектами исследования являются мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с историей типичных болей в груди, связанных с одним из следующих объективных свидетельств ишемии сердца: (1) повышение сегмента ЭКГ,

относящегося к периоду нагрузки, примерно на 1 мм или более; (2) положительный результат теста с нагрузкой на велоэргометре; (3) новые аномалии подвижности стенки при ультразвуковом обследовании; (4) ангиограмма коронарных артерий содержит значительные квалификационные признаки стеноза. Обычно значительным считается стеноз, составляющий около 30-50%.

Каждого субъекта оценивают в течение времени от 10 до 32 недель. Для завершения исследования обычно требуется, по меньшей мере, 10 недель. В этом скрининге используют достаточное число субъектов, чтобы для завершения исследования обеспечить оценку примерно от 200 до 800 субъектов и предпочтительно примерно 400 субъектов. В течение четырехнедельной фазы испытания субъектов обследуют на соответствие указанным ниже критериям включения в исследование. После установления соответствия критериям обследования субъектов "отмывают" от их текущих антистенокардических лекарств и стабилизируют на нитратах длительного действия, таких как нитроглицерин, 5-мононитроизосорбид или динитроизосорбид. Термин "отмывают", используемый в связи с этим скринингом, означает отмену текущего антистенокардического лекарства, чтобы удалить из организма субъекта, в сущности, все указанное лекарство. Для периода "отмывания" и стабилизации субъекта на устойчивой дозе указанного нитрата предпочтительно дают 8 недель. Субъектам, которые имеют один-два приступа стенокардии в неделю, находясь на устойчивых дозах нитрата длительного действия, обычно дают пропустить фазу "отмывания". После того как субъекты стабилизируют на нитрате, субъекты переходят в фазу рандомизации при условии, что субъекты продолжают иметь один или два приступа стенокардии в неделю. В фазе рандомизации субъектов случайным образом назначают в один из четырех потоков, обозначенных ниже. По завершении фазы "отмывания" субъекты, которые соответствуют критериям включения в исследование, проходят суточную амбулаторную электрокардиографию, такую как мониторинг по Холтеру, тестирование при нагрузке, такой как на велоэргометре, и оценку перфузии миокарда сканированием с использованием фотонно-эмиссионной томографии (ФЭТ), чтобы установить исходные параметры каждого субъекта. При проведении теста с нагрузкой скорость и градиент велоэргометра может контролировать лаборант. Обычно скорость велоэргометра и угол градиента по ходу теста увеличивают. Интервалы времени между каждым увеличением скорости и градиента обычно определяют с использованием модифицированного Брюсовского протокола.

По завершении исследования исходных параметров субъектов назначают в один из ни-

жеуказанных четырех потоков исследования: (1) плацебо; (2) кальциевая соль аторвастатина (от примерно 2,5 до примерно 160 мг); (3) амлодипина бесилат (от примерно 2,5 до примерно 20 мг); или (4) комбинация вышеуказанных доз аторвастатина и бесилата амлодипина вместе. Затем субъектов наблюдают в течение срока от 2 до 24 недель. Специалистам будет понятно, что согласно данному изобретению можно использовать амлодипина бесилат в форме свободного основания или другие солевые формы амлодипина бесилата или кальциевую соль аторвастатина в форме свободного основания или другие солевые формы кальциевой соли аторвастатина. Расчет дозового количества для этих других форм кальциевой соли аторвастатина и амлодипина бесилата легко сделать с помощью простой пропорции молекулярных масс используемых форм соединений.

По окончании периода наблюдения субъекты обязательно проходят следующие обследования: (1) двадцатичетырехчасовая амбулаторная электрокардиография, такая как мониторинг по Холтеру; (2) тестирование при нагрузке (например, на велоэргометре с использованием указанного модифицированного Брюсовского протокола); и (3) оценка перфузии миокарда ФЭТ-сканированием. Пациенты ведут запись болезненных ишемических эпизодов и потребления нитроглицерина. Обычно желательно иметь точный отчет о числе приступов стенокардии, пережитых пациентом на протяжении тестирования. Поскольку обычно пациент принимает нитроглицерин, чтобы облегчить боль при приступе стенокардии, число приемов нитроглицерина дает довольно точный отчет о числе приступов стенокардии.

Для того чтобы продемонстрировать эффективность комбинации лекарственных средств по данному изобретению и определить дозовые количества комбинаций лекарственных средств по данному изобретению, тот, кто проводит тест, должен обследовать субъекта с использованием описанных тестов. Успешное лечение будет давать меньше случаев ишемических эпизодов по результатам электрокардиографии и позволит субъектам иметь более длительную или интенсивную нагрузку на велоэргометре, или иметь нагрузку на велоэргометре без боли, или будет давать лучшую перфузию или меньше дефектов перфузии при фотоэмиссионной томографии (ФЭТ).

Применимость соединений по настоящему изобретению в качестве медицинских агентов для лечения гипертензии и гиперлипидемии у млекопитающих (например, людей), страдающих сочетанием гипертензии и гиперлипидемии, продемонстрирована активностью соединений по данному изобретению в стандартных анализах и клиническом протоколе, описанных ниже.



Влияние амлодипина и аторвастатина, по отдельности или в комбинации, на лечение субъектов, имеющих как гипертензию, так и гиперлипидемию

Это исследование является двойным слепым, выполняемым в параллельных потоках, рандомизированным исследованием с целью показать эффективность амлодипина или его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты и аторвастатина или его фармацевтически приемлемых солей, даваемых в комбинации, в контроле как гипертензии, так и гиперлипидемии у субъектов, которые имеют слабую, умеренную или сильную гипертензию и гиперлипидемию.

Каждого субъекта оценивают в течение времени от 10 до 20 недель и предпочтительно 14 недель. В этом скрининге используют достаточное число субъектов, чтобы для завершения исследования обеспечить оценку примерно от 400 до 800 субъектов.

Критерии включения в исследование.

Субъекты исследования являются мужчинами или женщинами в возрасте от 18 до 80 лет, имеющими как гиперлипидемию, так и гипертензию. О наличии гиперлипидемии свидетельствует определение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у субъекта с учетом определенных положительных факторов риска. Если субъект не имеет коронарной болезни сердца (КБС) и имеет менее двух положительных факторов риска, то тогда этого субъекта считают имеющим гиперлипидемию, которая требует лекарственного лечения, если уровень ЛНП у этого субъекта меньше или равен 190. Если субъект не имеет КБС и имеет два или более чем два положительных фактора риска, то тогда этого субъекта считают имеющим гиперлипидемию, которая требует лекарственного лечения, если уровень ЛНП у этого субъекта меньше или равен 160. Если у субъекта есть КБС, то тогда этого субъекта считают имеющим гиперлипидемию, если уровень ЛНП у этого субъекта выше или равен 130.

Положительные факторы риска включают в себя (1) возраст более 45 лет у мужчины; (2) возраст более 55 лет у женщины, если указанная женщина не подвергается заместительной гормональной терапии (ЗГТ), (3) семейную историю преждевременного сердечно-сосудистого заболевания, (4) субъект является курильщиком, (5) у субъекта диабет, (6) уровень ЛВП менее 45 и (7) у субъекта гипертензия. Уровень ЛВП выше 60 считают отрицательным фактором риска, и он отменяет один из вышеуказанных положительных факторов риска.

О наличии гипертензии свидетельствует диастолическое давление крови (ДК) в положении сидя, превышающее 90, и систолическое ДК в положении сидя, превышающее 140. Все уровни давления крови обычно определяют как

среднее из трех измерений, сделанных с пятиминутным интервалом.

Субъектов обследуют на соответствие вышеуказанным критериям включения в исследование. После установления соответствия критериям обследования субъектов "отмывают" от их текущих антигипертензивных и снижающих уровень липидов лекарств и ставят на этап 1 диеты NCEP АТР II. Этап 1 диеты NCEP АТР II (список для лечения взрослых, 2-я редакция) устанавливает количество насыщенного и ненасыщенного жира, которое можно потреблять, как доля от общего потребления калорий. Термин "отмывают", используемый в связи с этим обследованием, означает отмену текущих антигипертензивных и снижающих уровень липидов лекарств, чтобы удалить, в сущности, все указанные лекарства из организма субъекта. Впервые диагностированных субъектов обычно не лечат до начала тестирования. Этих субъектов также ставят на этап 1 диеты NCEP. После четырехнедельного периода "отмывания" и стабилизации диеты субъектов подвергают следующим исследованиям исходного состояния: (1) давление крови и (2) обследование на уровни липидов натошак. Обследование на уровни липидов натошак устанавливает исходные уровни липидов у субъектов в состоянии натошак. Обычно субъекты воздерживаются от еды в течение 12 ч, после чего у них определяют уровни липидов.

После выполнения исследований исходных параметров субъектам начинают давать одно из следующих: (1) фиксированная доза амлодипина бесилата, обычно приблизительно от 2,5 до 10 мг; (2) фиксированная доза кальциевой соли аторвастатина, обычно от 2,5 до около 80 мг; или (3) комбинация вышеуказанных доз амлодипина бесилата и кальциевой соли аторвастатина вместе. Субъекты остаются на этих дозах минимум 6 недель и обычно не более 8 недель. Специалист поймет, что в этом изобретении можно применять амлодипина бесилат в форме свободного основания, или другие солевые формы амлодипина бесилата, или кальциевую соль аторвастатина в форме свободного основания, или другие солевые формы кальциевой соли аторвастатина. Расчет дозового количества для этих других форм аторвастатина и бесилата амлодипина легко делать с помощью простой пропорции молекулярных масс используемых форм соединений. Субъекты возвращаются в центры тестирования по завершении срока от 6 до 8 недель, чтобы можно было повторить оценки исходных параметров. Давление крови субъекта по завершении исследования сравнивают с давлением крови этого субъекта на время включения в исследование. Обследование на уровень липидов включает в себя определение общего холестерина, холестерина ЛВП, триглицеридов, апоБ, ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности) и других ком-

понентов липидного профиля субъекта. Улучшение показателей, полученных после лечения, относительно показателей до лечения указывает на применимость этой комбинации лекарственных средств.

Применимость соединений по настоящему изобретению в качестве медицинских агентов для контроля риска нарушения сердечной деятельности у млекопитающих (например, людей), находящихся под риском нежелательных эпизодов нарушения сердечной деятельности, продемонстрирована активностью соединений по данному изобретению в стандартных анализах и клиническом протоколе, описанных ниже.

Влияние амлодипина и аторвастатина, по отдельности или в комбинации, на субъектов, находящихся под риском будущих эпизодов нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы

Это исследование является двойным слепым, выполняемым в параллельных потоках, рандомизированным исследованием с целью показать эффективность амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и аторвастатина или его фармацевтически приемлемых солей, даваемых в комбинации, в снижении суммарного рассчитанного риска будущих эпизодов у субъектов, которые находятся под риском будущих эпизодов нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Этот риск рассчитывают с использованием Фрамингемского уравнения риска. Субъекта считают находящимся под риском иметь в будущем эпизод нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, если этот субъект находится более чем на два стандартных отклонения выше среднего, рассчитанного по Фрамингемскому уравнению. Это исследование используют, чтобы оценить эффективность фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина в контроле риска нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы путем контролирования и гипертензии, и гиперлипидемии у субъектов, которые имеют от слабой до умеренной как гипертензию, так и гиперлипидемию.

Каждого субъекта оценивают в течение времени от 10 до 20 недель и предпочтительно 14 недель. Набирают достаточно субъектов, чтобы для завершения исследования обеспечить оценку примерно от 400 до 800 субъектов.

Критерии включения в исследование.

Включенные в исследование субъекты являются взрослыми субъектами женского и мужского пола в возрасте между 18 и 80 годами с исходным пятилетним риском выше среднего для возраста и пола указанных субъектов, как это определено Фрамингемским кардиологическим исследованием, которое является продолжающимся в настоящее время исследованием взрослых мужчин и женщин, показывающим, что некоторые факторы риска можно использо-

вать для того, чтобы предсказывать развитие коронарной болезни сердца. Возраст, пол, систолическое и диастолическое давление крови, привычка курить, наличие или отсутствие непереносимости углеводов, наличие или отсутствие гипертрофии левого желудочка, холестерин и липопротеины высокой плотности (ЛВП) более чем на одно стандартное отклонение выше нормы для населения Фрамингема, все это оценивают, чтобы определить, находится ли пациент под риском нежелательного эпизода нарушения сердечной деятельности. Значения факторов риска вводят во Фрамингемское уравнение риска и производят расчет, чтобы определить, находится ли субъект под риском будущих эпизодов нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.

Субъектов обследуют на соответствие вышеуказанным критериям включения в исследование. После установления соответствия критериям обследования субъектов "отмывают" от их текущих антигипертензивных и снижающих уровень липидов лекарств и любых других лекарств, которые могут повлиять на результаты обследования. Затем пациентов ставят на этап 1 диеты NCEP ATP II, как описано выше. Впервые диагностированных субъектов обычно оставляют не лечеными до начала тестирования. Этим субъектам также ставят на этап 1 диеты NCEP ATP II. После четырехнедельного периода "отмывания" и стабилизации диеты субъектов подвергают следующему исследованию исходных параметров: (1) давление крови; (2) голодание; (3) обследование на уровень липидов; (4) определение переносимости глюкозы; (5) электрокардиография и (6) ультразвуковое исследование сердца. Эти тесты выполняют, применяя стандартные процедуры, которые хорошо известны специалистам. Электрокардиографию и ультразвуковое исследование сердца обычно используют, чтобы определить наличие или отсутствие гипертрофии левого желудочка.

После выполнения исследований исходных параметров пациентам начинают давать одно из следующих: (1) фиксированная доза амлодипина (приблизительно от 2,5 до 10 мг); (2) фиксированная доза аторвастатина (от около 10 до около 80 мг); или (3) комбинация вышеуказанных доз амлодипина и аторвастатина вместе. Специалист поймет, что согласно данному изобретению можно использовать амлодипина бесилат в форме свободного основания, или другие солевые формы бесилата амлодипина, или кальциевую соль аторвастатина в форме свободного основания, или другие солевые формы кальциевой соли аторвастатина. Расчет дозового количества для этих других форм кальциевой соли аторвастатина бесилата амлодипина легко сделать с помощью простой пропорции молекулярных масс используемых форм соединений. Пациентов держат на этих дозах и просят возвратиться в срок от 6 до 8 недель,

чтобы можно было повторить определение исходных параметров. К этому времени во Франклинское уравнение риска вводят новые значения, чтобы определить, имеет ли субъект более низкий, более высокий или неизменный риск будущего эпизода нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.

Вышеописанные анализы, демонстрирующие эффективность амлодипина или его фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты и аторвастатина или его фармацевтически приемлемых солей в лечении стенокардии, атеросклероза, гипертензии и гиперлипидемии вместе и в контроле риска нарушения сердечной деятельности, также обеспечивают средства, посредством которых активности соединений по данному изобретению сравнить между собой и с активностями других известных соединений. Результаты этих сравнений используют для определения уровней дозировки у млекопитающих, в том числе людей, для лечения таких заболеваний.

Нижеследующие дозовые количества и иные дозовые количества, указанные в других местах данного описания изобретения и в прилагаемой формуле изобретения, предназначены для среднего человека, имеющего вес от примерно 65 до примерно 70 кг. Квалифицированный практик без труда сможет определить дозовые количества, требуемые для субъекта, чей вес выходит за пределы диапазона от 65 до 70 кг, на основании истории болезни субъекта и наличия заболеваний, например диабета, у этого субъекта. Все дозы, указанные здесь и в прилагаемой формуле изобретения, являются суточными дозами.

В общем случае согласно данному изобретению амлодипина бесилат обычно вводят в дозе от примерно 2,5 до примерно 20 мг. Предпочтительно амлодипина бесилат вводят в дозе от примерно 5 до примерно 10 мг. Специалистам будет понятно, что согласно данному изобретению можно использовать формы амлодипина бесилата, представляющие собой свободное основание или другие солевые формы. Расчет дозового количества для этих других форм или формы, представляющей собой свободное основание, или других солевых форм амлодипина бесилата легко сделать с помощью простой пропорции молекулярных масс используемых форм соединений.

В общем случае согласно данному изобретению аторвастатин вводят в дозе от примерно 2,5 до примерно 160 мг. Предпочтительно аторвастатин вводят в дозе от примерно 10 до примерно 80 мг. Специалисту будет понятно, что согласно данному изобретению можно использовать форму аторвастатина, представляющую собой свободное основание, или другие солевые формы аторвастатина. Расчет дозового количества для этих других форм аторвастатина или формы аторвастатина, представляющей собой

свободное основание, легко сделать с помощью простой пропорции молекулярных масс используемых форм соединений.

Соединения по настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции, содержащей, по меньшей мере, одно из соединений по данному изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Так, соединения по данному изобретению можно вводить как по отдельности, так и вместе в любой удобной пероральной, парентеральной или трансдермальной лекарственной форме.

Фармацевтическая композиция для перорального введения может быть в форме растворов, суспензий, таблеток, пилюль, капсул, порошков и тому подобного. Таблетки, содержащие разные эксципиенты, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция, применяют вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, предпочтительно картофельный или тапиоковый крахмал, и некоторые сложные салицилаты, вместе со связующими агентами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, в целях таблетирования очень полезны смазочные агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции подобного типа также используют в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах; предпочтительные в этой связи материалы включают в себя лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, соединения по данному изобретению можно комбинировать с различными подсластителями, корригентами, красителями, эмульгирующими агентами и/или суспендирующими агентами, а также такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные подобные их комбинации.

Комбинации по данному изобретению можно также вводить в препарате контролируемого высвобождения, таком как препарат медленного высвобождения или препарат быстрого высвобождения. Такие лекарственные препараты контролируемого высвобождения комбинации по данному изобретению могут быть получены способами, которые хорошо известны специалистам. Способ предпочтительного введения определяет лечащий врач или другой специалист после оценки состояния субъекта и необходимых условий. В большинстве случаев предпочтительным препаратом амлодипина является Norvasc<sup>®</sup>. В большинстве случаев предпочтительным препаратом аторвастатина является Lipitor<sup>®</sup>.

Для парентерального введения можно использовать растворы в кунжутном или арахисовом масле или в водном полиэтиленгликоле, а также стерильные водные растворы соответст-

вующих водорастворимых солей. Такие водные растворы при необходимости могут быть соответствующим образом забуферены, а жидкий разбавитель сначала сделан изотоническим с использованием достаточного количества солевого раствора или глюкозы. Эти водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного или внутривнутрибрюшинного введения. В этой связи используемую стерильную водную среду без труда можно получить стандартными способами, которые хорошо известны специалистам.

Способы приготовления различных фармацевтических композиций с определенным количеством активного ингредиента известны специалистам или станут понятными в свете этого описания. Например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут содержать 0,1-95% соединения(й) по данному изобретению, предпочтительно 1-70%. В любом случае композиция или препарат, предназначенный для введения, содержит долю соединения(й) по данному изобретению в количестве, эффективном для лечения состояния или заболевания субъекта, которого лечат.

Поскольку настоящее изобретение относится к лечению заболеваний и состояний комбинацией активных ингредиентов, которые можно вводить по отдельности, данное изобретение также относится к комбинированию отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор включает в себя две отдельные фармацевтические композиции: амлодипин или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и аторвастатин или его фармацевтически приемлемую соль. Этот набор включает в себя тару для отдельных композиций, такую как отдельные флаконы или отдельные пакеты из фольги, однако, отдельные композиции также могут быть помещены в единую нераздельную тару. В типичном случае набор включает в себя инструкцию по введению отдельных компонентов. Форма набора имеет особое преимущество, когда отдельные компоненты предпочтительно вводить в разных лекарственных формах (например, пероральной и парентеральной), или через различные интервалы времени, или когда выписывающий рецепт врач хочет, чтобы индивидуальные компоненты комбинации титровались.

Следует иметь в виду, что данное изобретение не ограничено конкретными воплощениями, которые описаны здесь, что могут быть сделаны различные изменения и модификации без отклонения от сути и объема этой новой идеи, как она определена приведенной ниже формулой.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая

а) некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты;

б) некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли; и

в) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая амлодипина бесилат.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, содержащая гемикальциевую соль аторвастатина.

4. Применение первой фармацевтической композиции, содержащей некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, для достижения антигипертензивного эффекта и гиполипидемического эффекта у млекопитающего, страдающего гипертензией и гиперлипидемией, причем эти эффекты больше, чем сумма антигипертензивных и гиполипидемических эффектов, достигаемых введением указанных первой и второй фармацевтических композиций по отдельности.

5. Применение по п.4, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат.

6. Применение по п.5, где указанная первая фармацевтическая композиция содержит гемикальциевую соль аторвастатина.

7. Применение первой фармацевтической композиции, содержащей некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, для достижения антистенокардического эффекта у млекопитающего, страдающего стенокардией, причем этот эффект больше, чем сумма антистенокардических эффектов, достигаемых введением указанных первой и второй фармацевтических композиций по отдельности.

8. Применение по п.7, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат.

9. Применение по п.8, где указанная первая фармацевтическая композиция содержит гемикальциевую соль аторвастатина.

10. Применение первой фармацевтической композиции, содержащей некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, для достижения антиатеросклеротического эффекта у млекопитающего, причем этот эффект больше, чем сумма антиатеросклеротических эффектов, достигаемых введением указанных первой и второй фармацевтических композиций по отдельности.

11. Применение по п.10, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат.

12. Применение по п.11, где указанная первая фармацевтическая композиция содержит гемикальциевую соль аторвастатина.

13. Применение по п.12, где указанный антиатеросклеротический эффект проявляется в замедлении прогрессии атеросклеротических бляшек.

14. Применение по п.13, где указанная прогрессия атеросклеротических бляшек замедляется в коронарных артериях.

15. Применение по п.13, где указанная прогрессия атеросклеротических бляшек замедляется в сонных артериях.

16. Применение по п.13, где указанная прогрессия атеросклеротических бляшек замедляется в периферической артериальной системе.

17. Применение по п.12, где указанный антиатеросклеротический эффект проявляется в регрессии атеросклеротических бляшек.

18. Применение по п.17, где указанная регрессия атеросклеротических бляшек происходит в коронарных артериях.

19. Применение по п.17, где указанная регрессия атеросклеротических бляшек происходит в сонных артериях.

20. Применение по п.17, где указанная регрессия атеросклеротических бляшек происходит в периферической артериальной системе.

21. Применение первой фармацевтической композиции, содержащей некоторое количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, в комбинации со второй фармацевтической композицией, содержащей некоторое количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, для контроля риска нарушения сердечной деятельности у млекопитающего, находящегося под риском нежелательного эпизода нарушения сердечной деятельности, причем этот эффект больше, чем сумма эффектов, состоящих в контроле риска

нарушения сердечной деятельности, достигаемых введением указанных первой и второй фармацевтических композиций по отдельности.

22. Применение по п.21, где указанная вторая фармацевтическая композиция содержит амлодипина бесилат.

23. Применение по п.22, где указанная первая фармацевтическая композиция содержит гемикальциевую соль аторвастатина.

24. Набор для достижения терапевтического эффекта у млекопитающего, включающий в себя

а) терапевтически эффективное количество амлодипина или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в первой стандартной лекарственной форме;

б) терапевтически эффективное количество аторвастатина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель во второй стандартной лекарственной форме; и

в) тару для указанных первой и второй лекарственных форм.

25. Набор по п.24, включающий в себя амлодипина бесилат.

26. Набор по п.25, включающий в себя гемикальциевую соль аторвастатина.

27. Способ лечения млекопитающего, которое нуждается в терапевтическом лечении, при котором указанному млекопитающему вводят

(а) некоторое количество первого соединения, причем указанным первым соединением является амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты; и

(б) некоторое количество второго соединения, причем указанным вторым соединением является аторвастатин или его фармацевтически приемлемая соль;

причем указанное первое соединение и указанное второе соединение каждое возможно и независимо вводят вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

28. Способ по п.27, включающий в себя амлодипина бесилат.

29. Способ по п.28, включающий в себя гемикальциевую соль аторвастатина.

30. Способ по п.27, где указанное терапевтическое лечение включает в себя антигипертензивное лечение и антигиперлипидемическое лечение.

31. Способ по п.27, где указанное терапевтическое лечение включает в себя антистенокардическое лечение.

32. Способ по п.27, где указанное терапевтическое лечение включает в себя контроль риска нарушения сердечной деятельности.

33. Способ по п.27, где указанное терапевтическое лечение включает в себя антиатеросклеротическое лечение.