



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114491** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

C07D 263/06 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 05160**
(22) Дата подання заявки: **28.11.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **26.06.2017**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10-2011-0126431**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **30.11.2011**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **KR**
(41) Публікація відомостей про заявку: **26.08.2014, Бюл.№ 16**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.06.2017, Бюл.№ 12**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/KR2012/010170, 28.11.2012**

(72) Винахідник(и):
**Лі Джонг-Вук (KR),
Лі Санг-Хо (KR),
Лім Таек-Джу (KR),
Кох Еун-Джі (KR)**
(73) Власник(и):
ДАЕВУНГ ФАРМАСЬЮТИКЕЛ КО., ЛТД.,
223-23 Sangdaewon-dong, Jungwon-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 462-120, Republic
of Korea (KR)
(74) Представник:
**Портна Людмила Семенівна, реєстр.
№150**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
CHAPMAN M. JOHN ET AL., "Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors", EUROPEAN HEART JOURNAL (ONLINE), OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, US, NL, vol. 31, no. 2, doi:10.1093/EURHEARTJ/EHP399, ISSN 1522-9645 (2010-01-01), pages 149-164 (2009-10-12), XP002638290 [A] 1-12 *paragraph entitled "Anacetrapib" bridging page 158-159; table I*
STELLA-MARIA G. KYVELOU ET AL., "Effects of antihypertensive treatment with angiotensin II receptor blockers on lipid profile: an open multi-drug comparison trial", HELLENIC JOURNAL OF CARDIOLOGY : HJC = HELLENIKE KARDIOLOGIKE EPITHEORESE, Greece (2006-01-01), vol. 47, no. 1, ISSN 1109-9666, pages 21-28, XP055173036 [A] 1-12 * table 2 *
US 2010/0099716 A1, 22.04.2010
US 2008/0242711 A1, 02.10.2008
US 2011/0165239 A1, 07.07.2011
US 2009/0137548 A1, 28.05.2009
US 2011/0218177 A1, 08.09.2011

UA 114491 C2

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ АБО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ

(57) Реферат:

Цей винахід забезпечує фармацевтичну композицію для попередження або лікування гіперліпідемії, що містить (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-({2-[4-фтор-2-метокси-5-(пропан-2-іл)феніл]-5-(трифторметил)феніл}метил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль і блокатор рецептора ангіотензину II як активні інгредієнти.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

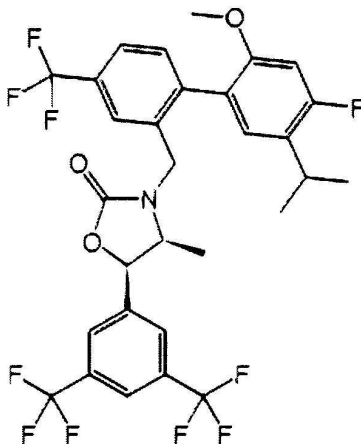
Цей винахід відноситься до фармацевтичних композицій для попередження або лікування гіперліпідемії. Конкретніше, цей винахід відноситься до фармацевтичних композицій для попередження або лікування гіперліпідемії, що містить (4S, 5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-((2-[4-фтор-2-метокси-5-(пропан-2-іл)феніл]-5-(трифторметил)феніл)метил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он або його фармацевтично прийнятну сіль; і блокатор рецептору ангіотензину II як активні інгредієнти.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Гіперліпідемія включає аномально підвищені рівні будь-якого або усіх ліпідів та/або ліпопротеїнів у крові. Гіперліпідемії можуть бути класифіковані відповідно до того, рівні яких типів ліпідів є підвищеними, це гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, або обидві у комбінованій гіперліпідемії. Тригліцериди відомі як один з незалежних факторів ризику атеросклерозу. Хоча взаємозв'язок між гіпертригліцеридемією та серцево-судинними захворюваннями, такими як атеросклероз, усе ще залишається нечітким, було відомо, що гіпертригліцеридемія збільшує ризик атеросклерозу (Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. Am J Cardiol 2000; 86:943-9; Le NA, Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2007; 9:110-5; Stalenhoef AF, de Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. Curr Opin Lipidol 2008; 19:355-61). І також, було повідомлено, що панкреатит виникає у людей, чиї рівні тригліцериду перевищують 1000 мг/дл або 12 ммоль/л.

Тим часом, сполука наступної формули 1, що має хімічну назву (4S, 5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-((2-[4-фтор-2-метокси-5-(пропан-2-іл)феніл]-5-(трифторметил)феніл)метил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он, має селективну інгібуючу активність відносно білка переносу холестеринового ефіру (CETP). Сполука була розроблена як ліки для попередження або лікування атеросклерозу (Міжнародна патентна публікація No. WO 2006/014357).

Формула 1



ОПИС

Технічна задача

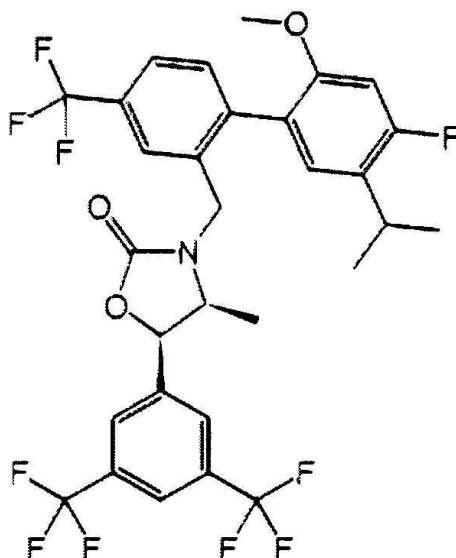
Винахідники цього винаходу здійснили різноманітні дослідження для розробки ліків або комбінації ліків, спроможних забезпечити ефективну терапевтичну ефективність проти гіперліпідемії. Несподівано винахідники цього винаходу відкрили, що спільне введення сполуки Формули 1 та блокатора рецептору ангіотензину II спроможне у найвищій мірі інгібувати концентрацію тригліцеридів у крові; та збільшувати вміст HDL холестеринів у крові у порівнянні з введенням тільки однієї сполуки Формули 1.

Таким чином, об'єктом цього винаходу є забезпечення фармацевтичної композиції для попередження або лікування гіперліпідемії, що містить сполуку Формули 1 і блокатор рецептору ангіотензину II як активні інгредієнти.

Технічне рішення

Відповідно до аспекту цього винаходу, забезпечується фармацевтична композиція для попередження або лікування гіперліпідемії, що містить сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль; і блокатор рецептору ангіотензину II як активні інгредієнти:

Формула 1



У фармацевтичній композиції за цим винаходом, блокатор рецептору ангіотензину II може бути вибраний з групи, що складається з олмесартану або його солі, олмесартану медоксоміла або його солі, телмісартану або його солі, лозартану або його солі, і валсартану або його солі.
 5 Бажано, блокатор рецептору ангіотензину II може бути олмесартану медоксомілом або його сіллю.

У варіанті реалізації цього винаходу гіперліпідемія може бути гіпертригліцеридемією або хворобою, пов'язаною з гіпертригліцеридемією. Хвороба, пов'язана з гіпертригліцеридемією включає атеросклероз та панкреатит. У іншому варіанті реалізації цього винаходу гіперліпідемія
 10 може бути гіперхолістеринемією. У ще іншому варіанті реалізації цього винаходу гіперліпідемія може бути комбінованою гіперліпідемією.

Фармацевтична композиція за цим винаходом може бути складена у дозовану форму для орального введення. Дозована форма для орального введення може містити сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості, прийнятній для введення у діапазоні доз від
 15 10 до 300 мг/день; та/або блокатор рецептору ангіотензину II у кількості, прийнятній для введення у діапазоні доз від 5 до 320 мг/день.

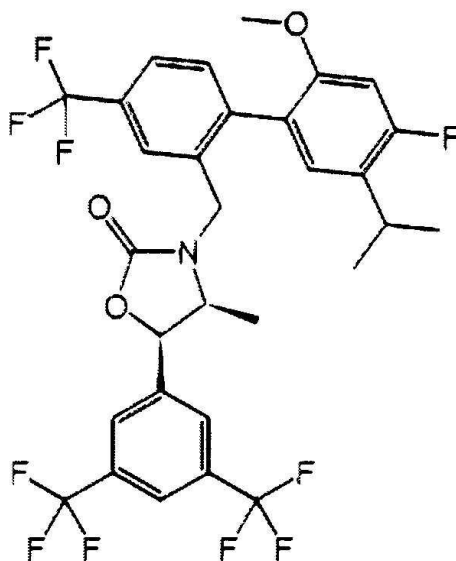
КОРИСНІ ЕФЕКТИ

Було заново відкрито за допомогою цього винаходу, що спільне введення сполуки Формули 1 та блокатора рецептору ангіотензину II, такого як олмесартан, олмесартану медоксоміл, телмісартан, лозартан, валсартан і тому подібні спроможне у найвищій мірі інгібувати
 20 концентрацію тригліцеридів у крові; та збільшувати вміст HDL холестеринів у крові у порівнянні з введенням тільки однієї сполуки Формули 1. Таким чином, фармацевтична композиція за цим винаходом може бути ефективно застосована для попередження або лікування гіперліпідемії, включаючи гіпертригліцеридемією (включаючи також хвороби, пов'язані з
 25 гіпертригліцеридемією), гіперхолістеринемією, та комбіновану гіперліпідемію.

НАЙКРАЩИЙ ВАРІАНТ РЕАЛІЗАЦІЇ

Цей винахід забезпечує фармацевтичну композицію для попередження або лікування гіперліпідемії, що містить сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль; і блокатор рецептору ангіотензину II як активні інгредієнти:

30 Формула 1



Сполука Формули 1 або її фармацевтично прийнятна сіль може бути одержана згідно розкриттів у Міжнародній публікації WO 2006/014357. Міжнародна публікація WO 2006/014357 включена у цей документ шляхом посилення.

5 Блокатор рецептору ангіотензину II (ARB) містить олмесартан або його сіль, олмесартану медоксоміл або його сіль, телмісартан або його сіль (наприклад, натрієву сіль, і т.д.), лозартан або його сіль (наприклад, калієву сіль, і т.д.), і валсартан або його сіль (наприклад, натрієву сіль, кальцієву сіль, і т.д.). Блокатор рецептору ангіотензину II бажано може бути олмесартану медоксомілом або його сіллю.

10 У варіанті реалізації фармацевтична композиція за цим винаходом може бути фармацевтичною композицією для попередження або лікування гіпертригліцеридемії або хвороби, пов'язаною з гіпертригліцеридемією. Хвороба, пов'язана з гіпертригліцеридемією, відноситься до хвороби, яка походить від аномально підвищеного рівня тригліцеридів у крові. Хвороба, пов'язана з гіпертригліцеридемією, включає атеросклероз та панкреатит, але не обмежується ними. Бажаним прикладом хвороби, пов'язаної з гіпертригліцеридемією, є атеросклероз.

В іншому варіанті реалізації фармацевтична композиція за цим винаходом може бути фармацевтичною композицією для попередження або лікування гіперхолестеринемії.

У ще іншому варіанті реалізації фармацевтична композиція за цим винаходом може бути фармацевтичною композицією для попередження або лікування комбінованої гіперліпідемії.

20 Фармацевтична композиція за цим винаходом може бути складена в оральну або парентеральну дозовані форми, бажано в дозовану форму для орального введення. І також, фармацевтична композиція за цим винаходом може мати форму, отриману за допомогою складання сполуки Формули 1 та блокатора рецептору ангіотензину II в одиничну стандартну лікарську форму. Альтернативно, фармацевтична композиція за цим винаходом може мати форму, отриману за допомогою складання сполуки Формули 1 та блокатора рецептору ангіотензину II в окремі дозовані форми і потім пакування одержаних дозованих форм в одиничну упаковку.

30 Фармацевтична композиція для орального введення має одну або дві дозовану форму(-и), що може містити фармацевтично прийнятний носій, наприклад, розчинники, речовини для покращення розпадаємості таблеток, підсолоджувачі, лубриканти, та/або ароматизатори, і може бути складена відповідно до традиційних способів у таблетки, капсули, порошки, гранули, суспензії, емульсії, сиропи і тому подібні. У випадку таблеток для орального введення традиційно використовуються носії, такі як лактоза, кукурудзяний крохмаль, змащуючі речовини, наприклад стеарат магнію. У випадку капсул для орального введення лактоза та/або висушений кукурудзяний крохмаль можуть бути використані як розчинник. Коли для орального введення потрібна водна суспензія, активний інгредієнт(-и) може бути поєднаний з емульгуючими та/або суспендуючими агентами. За бажанням, можуть бути використані деякі підсолоджувачі та/або ароматизатори. Для фармацевтичних композицій для парентерального введення (наприклад, внутрішньом'язового, інтраперитонеального, підшкірного та внутрішньовенного введення), що мають одну або дві дозовану форму(-и), зазвичай готуються стерильні розчини активного інгредієнта, і рН розчинів повинно бути прийнятним чином відрегульовано, а розчини

буферизовані за допомогою ізотонічного агенту та/або буферизуючого агенту.

Сполука Формули 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, що містяться у фармацевтичній композиції за цим винаходом, можуть бути введені у терапевтично ефективній кількості у діапазоні від близько 10 мг на день до близько 300 мг на день пацієнту, який потребує цього. І також, блокатор рецептору ангіотензину II може бути введений у терапевтично ефективній кількості у діапазоні від близько 5 мг на день до близько 320 мг на день пацієнту, який потребує цього. Звичайно, дозування можуть бути змінені відповідно до віку, маси, чутливості, симптоматиці пацієнта, і так далі. У варіанті реалізації, фармацевтична композиція за цим винаходом може бути складена у дозовану форму для орального введення. Дозована форма для орального введення може містити сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості, прийнятній для введення, у діапазоні доз від 10 до 300 мг/день; та/або блокатор рецептору ангіотензину II у кількості, прийнятній для введення, у діапазоні доз від 5 до 320 мг/день. Звичайно, щоденна доза блокатора рецептору ангіотензину II залежить від перерахованих вище факторів.

Цей винахід також забезпечує застосування активних інгредієнтів, що містять сполуку Формули 1 (тобто, (4S, 5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-({2-[4-фтор-2-метокси-5-(пропан-2-іл)феніл]-5-(трифторметил)феніл}метил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он) або його фармацевтично прийнятну сіль; і блокатор рецептору ангіотензину II для одержання медикаменту для попередження або лікування гіперліпідемії. У застосуванні за цим винаходом, гіперліпідемія може бути гіпертригліцеридемією або хворобою, пов'язаною з гіпертригліцеридемією. Хвороба, пов'язана з гіпертригліцеридемією, включає атеросклероз і панкреатит, але не обмежується ними. Бажаний приклад хвороби, пов'язаної з гіпертригліцеридемією, охоплює атеросклероз. І також, у застосуванні за цим винаходом гіперліпідемія може бути гіперхолістеринемією або комбінованою гіперліпідемією.

Цей винахід містить у своєму обсязі спосіб лікування гіперліпідемії у пацієнта, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки Формули 1 (тобто, (4S, 5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-({2-[4-фтор-2-метокси-5-(пропан-2-іл)феніл]-5-(трифторметил)феніл}метил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-она) або її фармацевтично прийнятною солі; та терапевтично ефективної кількості блокатора рецептору ангіотензину II пацієнту, який потребує цього. У способі лікування гіперліпідемії за цим винаходом, гіперліпідемія може бути гіпертригліцеридемією або хворобою, пов'язаною з гіпертригліцеридемією. Хвороба, пов'язана з гіпертригліцеридемією, охоплює атеросклероз і панкреатит, але не обмежується ними. Бажаний приклад хвороби, пов'язаної з гіпертригліцеридемією, включає атеросклероз. І також, у способі лікування гіперліпідемії за цим винаходом, гіперліпідемія може бути гіперхолістеринемією або комбінованою гіперліпідемією.

Цей винахід буде далі описаний з посиланням на наступні приклади. Ці приклади наведені тільки з ілюстративними цілями і не призначені для обмеження обсягу цього винаходу.

Приклад 1. Визначення тригліцерид-інгібуючих активностей у гіперхолістеринемія-індукованих тварин

(1) Спосіб тестування

Самці новозеландських білих кроликів були використані як піддослідні тварини. Усі тварини, за виключенням тварин у групі G1 (група негативного контролю, n=4), були нагодовані стерилізованою опроміненням дієтою, тобто DYET# 620007 (корм Purina # 5321 з 1 % холестерину, Dyets, Inc., Bethlehem, PA 18017), який був придбаний у Central Lab. Animal Inc. Для викликання гіперхолістеринемії тварини перебували на цій дієті понад 8 тижнів. Після збирання зразків крові з тварин були проведені біохімічні аналізи сироватки крові. Тварини, які мали загальні рівні холестерину близько 870 мг/дл, були вибрані як гіперхолістеринемія-індуковані тварини. Випробувані матеріали були розчинені у сольовому розчині, що містить 0.5 % натрій-карбоксиметилцелюлози і 1 % Tween 80, і потім введені безпосередньо у шлунок з використанням оральної голки, з'єднаної з латексним катетером, один раз на день протягом 4 тижнів. Досліджувані групи наведені у наступній Таблиці 1.

Таблиця 1

Група	Тварина (кількості)	Значення дози (мл/кг/день)	Досліджуваний матеріал		Доза (мл/кг/день)	
			Перший матеріал	Другий матеріал	Перший матеріал	Другий матеріал
G1	4	2	-	-	0	0
G2	8	2	-	-	0	0
G3	8	2	Сполука Формули 1	-	20	0
G4	8	2	Сполука Формули 1	Олмесартану медоксоміл	20	3
G5	8	2	Сполука Формули 1	Телмісартан	20	5
G6	8	2	Сполука Формули 1	Лозартан	20	10
G7	8	2	Сполука Формули 1	Валсартан	20	10

Зразки крові були зібрані через яремну вену, з тварин у день початку перебування на дієті, що викликає гіперхолістеринемію (тобто, до годування), і з тварин (які голодували від 12 до 16 годин перед збиранням крові), за 2 тижні та за 4 тижні після початку введення досліджуваного матеріалу(-ів).

(2) Результати

Концентрації тригліцериду у вищезазначених гіперхолістеринемія-індукованих тварин представлені у наступній Таблиці 2. Значення у Таблиці 2 є середніми концентраціями тригліцериду (мг/дл) для відповідної групи.

Таблиця 2

Група	0 тиждень	2 тижні	4 тижні
G1	66.3	99.5	52.5
G2	192.6	315.1	544.1
G3	167.4	255.8	356.7
G4	122.0	156.6	145.6
G5	188.7	123.7	111.2
G6	86.2	112.8	114.3
G7	131.4	138.4	135.0

Як проілюстровано у Таблиці 2, коли сполука Формули 1 та/або блокатори рецептору ангіотензину II були неодноразово орально введені протягом 4 тижнів, групи зі спільним введенням (з G4 до G7) продемонстрували у вищій мірі високі тригліцерид-інгібуючі активності у порівнянні з групою, якій вводили лише сполуку Формули 1 (G3, 356.7 мг/дл за 4 тижні після початку введення). В особливості, група зі спільним введенням сполуки Формули 1 та телмісартану (G5) продемонструвала найбільш потужну тригліцерид-інгібуючу активність. Таким чином, очікується, що комбінація сполуки Формули 1 і блокатору рецептору ангіотензину II, таким як олмесартан, олмесартану медоксоміл, телмісартан, лозартан, або валсартан, може бути ефективно застосована для попередження або лікування гіпертригліцеридемії або хвороб, пов'язаних з гіпертригліцеридемією.

Приклад 2. Визначення активностей у гіпертригліцеридемія- та гіперхолістеринемія-індукованих тварин

(1) Спосіб тестування

Самці новозеландських білих кроликів були використані як піддослідні тварини. Усі тварини, за виключенням тварин у групі G1 (група негативного контролю), були нагодовані стерилізованою опроміненою дієтою, що викликає гіпертригліцеридемію та гіперхолістеринемію, тобто DYET# 621082 (корм Purina# 5321 з 0.5 % холестерину, 14 % кокосової олії та 2 % мальтоза декстрину, Dyets, Inc., Bethlehem, PA 18017), який був придбаний у Saeronbio Inc. Для викликання гіпертригліцеридемії та гіперхолістеринемії тварини перебували на цій дієті понад 4 тижнів. Після збирання зразків крові з тварин були проведені біохімічні аналізи сироватки крові. Тварини, які продемонстрували суттєві зміни у загальних рівнях

- холестерину та тригліцериду, були відібрані у порівнянні з необробленою контрольною групою. Відібрані тварини були поділені на 4 групи на основі загальних рівнів холестерину та тригліцериду, і таким чином усі групи мали по суті однакові середні значення загальних рівнів холестерину та тригліцериду. Випробувані матеріали були розчинені у сольовому розчині, що містить 0.5 % натрій-карбоксиметилцелюлози та 1 % Tween 80, і потім введені безпосередньо у шлунок з використанням оральної голки, з'єднаної з латексним катетером, один раз на день протягом 4 тижнів. Досліджувані групи наведені у наступній Таблиці 3.

Таблиця 3

Група	Значення дози (мл/кг/день)	Досліджуваний матеріал		Доза (мл/кг/день)	
		Перший матеріал	Другий матеріал	Перший матеріал	Другий матеріал
G1	2	-	-	0	0
G2	2	-	-	0	0
G3	2	Сполука Формули 1	-	20	0
G4	2	-	Олмесартану медоксоміл	0	3
G5	2	Сполука Формули 1	Олмесартану медоксоміл	20	3

- Зразки крові були зібрані через яремну вену, з тварин у день початку введення досліджуваного матеріалу(-ів) (тобто, під час розділення на групи, 0 тиждень), і з тварин (які голодували від 12 до 16 годин перед збиранням крові), за 4 тижні після початку введення досліджуваного матеріалу(-ів) (n=4-7).
- (2) Результати
- Концентрації тригліцериду у вищезазначених гіпертригліцеридемія- гіперхолістеринемія-індукованих тварин представлені у наступній Таблиці 4. Значення у Таблиці 4 є середніми концентраціями тригліцериду (мг/дл) для відповідної групи.

Таблиця 4

Група	4 тижні	Відсоток інгібування тригліцериду у крові (%)
G1	35.7	-
G2	326.5	-
G3	293.1	10.2
G4	217.4	33.4
G5	139.4	57.3

- Як проілюстровано у Таблиці 4, коли сполука Формули 1 та/або олмесартану медоксоміл були неодноразово орально введені протягом 4 тижнів, групи, яким вводили тільки сполуку Формули 1 (G3) або тільки олмесартану медоксоміл (G4), відповідно продемонстрували 10.2 % та 33.4 % інгібування рівнів тригліцериду, у порівнянні з групою G2. У той же час, група зі спільним введенням (G5) продемонструвала 57.3 % інгібування рівня тригліцериду у порівнянні з групою G2. Тригліцерид-інгібуюча активність (тобто, 57.3 % інгібування) у групі G5 була більш потужною у порівнянні з сумою тригліцерид-інгібуючих активностей у групах G3 та G4 (тобто, 43.6 % інгібування). Таким чином, може бути підтверджено, що комбінація сполуки Формули 1 і блокатору рецептору ангіотензину II, таким як олмесартану медоксоміл, забезпечує потужний синергічний ефект в інгібуванні рівнів тригліцериду.
- Концентрації HDL холестеринів у зразках крові наведені у наступній Таблиці 5. Значення у Таблиці 5 представляють середні концентрації HDL холестеринів (мг/дл), виміряні у зразках крові з відповідної групи.

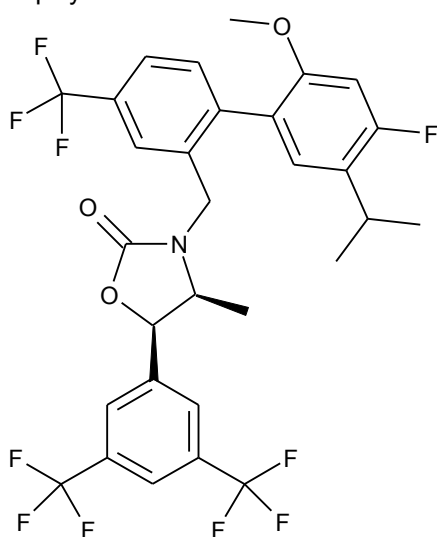
Таблиця 5

Група	4 тижні	Процент збільшення рівня HDL холестерину (%)
G1	8.1	-
G2	122.2	-
G3	168.5	37.9
G4	125.3	2.6
G5	193.9	58.7

Як проілюстровано у Таблиці 5, коли сполука Формули 1 та/або олмесартану медоксоміл були неодноразово орально введені протягом 4 тижнів, групи, яким вводили тільки сполуку Формули 1 (G3) або тільки олмесартану медоксоміл (G4), відповідно продемонстрували 37.9 % та 2.6 % збільшення рівнів HDL холестеринів у крові, у порівнянні з групою G2. У той же час, група зі спільним введенням (G5) продемонструвала 58.7 % збільшення рівня HDL холестерину у крові у порівнянні з групою G2; і продемонструвала потужний синергічний ефект у порівнянні з відповідно G3 та G4 групами. Таким чином, очікується, що комбінація сполуки Формули 1 і блокатору рецептору ангіотензину II, таким як олмесартану медоксоміл, може бути ефективно застосована для попередження або лікування гіперхолестеринемії та комбінованої гіперліпідемії, так само як і гіпертригліцеридемії (включаючи також хвороби, пов'язані з гіпертригліцеридемією).

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для попередження або лікування гіперліпідемії, що містить сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль в комбінації з олмесартану медоксомілом або його сіллю як активні інгредієнти, причому вказана композиція дає синергічний ефект при попередженні або лікуванні гіперліпідемії:



2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що гіперліпідемія є гіпертригліцеридемією або хворобою, пов'язаною з гіпертригліцеридемією.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що хворобою, пов'язаною з гіпертригліцеридемією, є атеросклероз або панкреатит.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що гіперліпідемія є гіперхолестеринемією.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що гіперліпідемія є комбінованою гіперліпідемією.

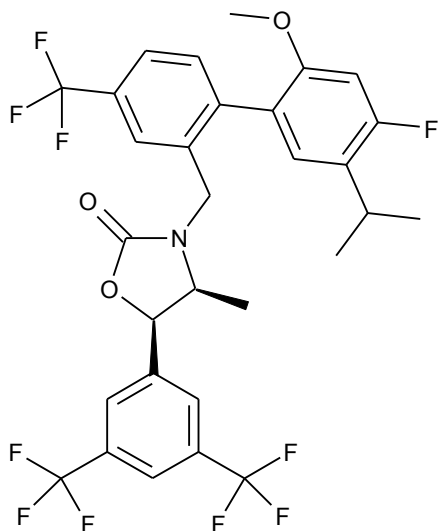
6. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що виготовлена у дозованій формі для орального введення.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що дозована форма для орального введення містить сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості, прийнятній для введення у діапазоні доз від 10 до 300 мг/день.

8. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що дозована форма для орального введення містить олмесартану медоксоміл або його сіль у кількості, прийнятній для введення у діапазоні доз від 5 до 320 мг/день.

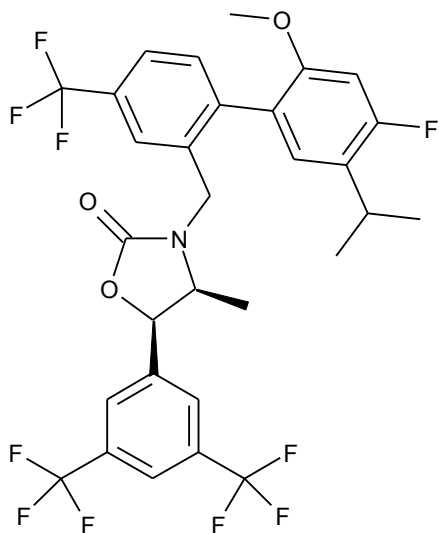
9. Застосування фармацевтичної композиції, що містить сполуку Формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль в комбінації з олмесартану медоксомілом або його сіллю, для одержання медикаменту для попередження або лікування гіперліпідемії, причому вказана комбінація дає синергічний ефект при попередженні або лікуванні гіперліпідемії:

Формула 1



10. Спосіб лікування гіперліпідемії у пацієнта, який включає етап, на якому вводять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з олмесартану медоксомілом або його сіллю пацієнту, який потребує цього, причому вказана комбінація дає синергічний ефект при попередженні або лікуванні гіперліпідемії:

Формула 1



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601