

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

432-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/689951**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 07. 99**
(Věstník č. 7/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/13903**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/06394**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K	31/44
A 61 K	31/55
A 61 K	31/445
A 61 K	31/415
A 61 K	45/06

(71) Přihlášovatel:

**SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ,
US;**

(72) Původce:

**Kreutner William, West Paterson, NJ, US;
Hey John A., Nutley, NJ, US;**

(74) Zástupce:

**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Léčba alergií horních cest dýchacích
kombinací antagonistů histaminového
receptoru**

(57) Anotace:

Zmírnění příznaků rhinitidy se dosahuje léčbou: /a/ množstvím antagonisty H₁ histaminového receptoru s antihistaminovým účinkem, společně s /b/ dostačujícím množstvím antagonisty H₃ histaminového receptoru k zajištění odkrvení nosní sliznice. Látky se podávají dohromady v jednorázové dávkové formě nebo odděleně ve stejné nebo odlišné dávkové formě tak, aby se udržely systémové terapeutické hladiny obou látek.

CZ 432-99 A3

Léčba alergií horních cest dýchacích kombinací antagonistů histaminového receptoru.

Oblast techniky

Vynález se týká přípravku pro léčbu alergické imunitní reakce dýchacích cest u savců a způsobu léčby alergické imunitní reakce dýchacích cest.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že alergie postihují velkou část populace. Alergická reakce u jednotlivce může být způsobena četnými faktory prostředí, z nichž některé se vyskytují v přírodě trvale a některé se vyznačují sezónním výskytem. Celosvětově se významně snižuje ekonomická produktivita díky alergickým reakcím, ačkoliv ne vždy jsou tyto příčiny rozpoznány.

Typické klinické příznaky sezónní rhinitidy jsou svědění v nose a podráždění, kýchání a vodnatá nosní sekrece, často doprovázené překrvením nosní sliznice. Klinické příznaky chronické alergické rhinitidy jsou obdobné, s tím že ucpání nosu je daleko výraznější. Kterýkoliv typ alergické rhinitidy se může také projevovat jinými klinickými příznaky jako škrábáním v krku a/nebo v očích, slzením a otoky kolem očí. Tyto příznaky mají různou intenzitu od nepříjemných pocitů až po pocit vyčerpání. Ostatní typy rhinitidy se vyznačují stejnými typy příznaků.

Mechanismus rhinitidy je předmětem studií na buněčné úrovni. Kromě jiných pochodů, je znám mechanismus, na kterém se podílí uvolňování histaminu [2-(4-imidazolyl)ethylaminu], který se syntetizuje a je ukládán v sekrečních granulích žírných buněk, které jsou lokalizovány v celém těle, jako např. v kůži, plicích, střevě a podél cév. Histamin žírných buněk je mediátorem časné reakce precitlivělosti. Následkem jeho uvolnění z žírných buněk nosní sliznice a působením primárně prostřednictvím H_1 histaminových receptorů, histamin vyvolá slizniční sekreci a vasodilataci, zvyšuje propustnost cévní stěny, vyvolává svědění a způsobuje kýchání stimulací sensorické nervové dráhy. Uvolněný histamin může způsobit příznaky zahrnující snížení krevního tlaku, zvýšení srdeční frekvence, zčervenání a bolesti hlavy.

Histaminové H₂ receptory (které charakteristicky zvyšují sekreci žaludeční kyseliny) se mohou také uplatňovat při alergických reakcích, ale jejich účinky nejsou v současné době významné.

Histaminové H₃ receptory se nacházejí na sympatických nervových zakončeních, kde mění sympatický nervový přenos a tlumí řadu koncových orgánových odpovědí pod regulací sympatického nervového systému. Konkrétně aktivace H₃ receptorů histaminem snižuje vyplavování nonrepinephrinu což zvyšuje rezistanci a kapacitanci cév, čehož důsledkem je jejich rozšíření.

Předpokládá se, že primární příznaky rhinitidy se týkají aktivity H₁ receptorů. Ve skutečnosti prvních zmírnění příznaků bylo dosaženo na počátku 40. let tohoto století úspěšným používáním „antihistaminových“ H₁ antagonistů, které zahrnují dobře známý lék chlorfeniramin maleát. Později vyvinuté léky vykazují antagonistickou aktivitu s nižším výskytem nežádoucích jevů, přičemž mezi nejvýznamnější patří snížení výskytu spavosti a anticholinergních účinků. Toto je důsledek vyšší selektivity vůči H₁ receptorům u novějších léků, stejně tak jako snížené schopnosti prostupovat mozkomíšní bariérou. Obecně žádný z antagonistů H₁ receptorů nemá významný účinek na H₂ ani H₃ receptory.

Antagonisté H₁ receptorů mají prokázaný účinek v prevenci a úlevě od kýčání, škrábání, rýmy a dalších příznaků časně alergické imunitní odpovědi. Nebyl ale prokázán účinek ve zmírnění ucpaného nosu, který je charakteristickým projevem pozdních stádií alergické reakce. Proto se běžně přidává současně sympatikomimetický amin, jako je např. fenylypropanolamin nebo pseudoefedrin, které mají funkci agonistů α -adrenergních receptorů, přičemž v současné době je na trhu k dispozici několik výrobků, které obsahují kombinaci antagonistů H₁ receptoru a sympatikomimetického aminu k odkrvení sliznic. Avšak ne všichni, kdo trpí alergií mohou tyto léky obsahující sympatikomimetické aminy používat, vzhledem k častému výskytu nežádoucích účinků na centrální nervový a srdečně cévní systém, mezi něž patří zvýšená dráždivost, nespavost, zvýšení srdeční frekvence, angina pectoris a zvýšení krevního tlaku.

U.S. patenty 5,217,986 a 5,352,707 od Pomponi a kol. přičítají možnosti léčby rhinitidy a překrvení sliznic dýchacích cest určitým látkám, které mají zjevně schopnost vázat se na H₃ receptor, ale nemají antagonistický účinek na H₁ receptor. Nicméně nebyly provedeny klinické studie, které by toto tvrzení podpořily.

Obecně by bylo žádoucí mít k dispozici léčbu alergické rhinitidy, která by poskytla zmírnění všech běžných příznaků, jako je překrvení nosní sliznice, ale neměla by nežádoucí účinky na nervový nebo srdečně cévní systém.

Podstata vynálezu

Skladba léčby příznaků alergické rhinitidy obsahuje kombinaci alespoň jednoho antagonisty H_1 receptoru a alespoň jednoho antagonisty H_3 receptoru. Součástí vynálezu je způsob léčby příznaků alergické rhinitidy, který spočívá v udržení hladiny antihistaminového množství alespoň jednoho antagonisty H_1 receptoru v oběhu společně s alespoň jedním antagonistou H_3 receptoru k dosažení odkrvení nosní sliznice.

Podrobný popis vynálezu

Pro účely tohoto současného vynálezu, za „antihistaminový“ účinek se považuje zmírnění klinických příznaků, kterými trpí jedinec s rhinitidou, např. požitím antagonistů H_1 receptorů, tedy zmírnění kýchání, svědění očí a nosu, rýmy a slzení. Tento antihistaminový účinek nezahrnuje významné zmírnění příznaků překrvené nosní sliznice.

Jsou známy četné chemické látky, které vykazují antagonistickou aktivitu na H_1 receptoru. Mnoho použitých sloučenin patří mezi etanolaminy, alkylaminy, fenothiaziny nebo piperidiny. Typický antagonist H_1 receptoru obsahuje, bez omezení: astemizol, azatadin, azelastin, akrivastin, bromfeniramin, chlorfeniramin, clemastin, cyklizin, karebastin, cyproheptadin, karbinoxamin, deskarboethoxyloratadin (známý též jako SCH-34117), doxylamin, dimetinden, ketotifen, loratadin, levokabastin, mizolastin, mequitazin, mianserin, noberastin, meclizin, norastemizol, pikumast, pyrilamin, promethazin, terfenadin, tripelenamin, temelastin, trimeprazin a triprolidin. Jiné látky jsou snadno použitelné k určení aktivity na H_1 receptorech běžnými způsoby, včetně histaminem vyvolané specifické blokády kontraktilní odpovědi na izolovaném tenkém střevě u morčete.

Antagonisté H_3 receptoru, které jsou známy v současné době, nelze jednoduše chemicky klasifikovat, ale zahrnují bez omezení: thioperamid, impromidin, burimamid, klobenpropit, impentamin, mifetidin, S-sopromidin, R-sopromidin, SKF-91486, GR-175737, GT-2016, UCL-1199 a clozapin. Jiné látky jsou snadno použitelné k určení aktivity na H_3 receptorech běžnými způsoby, které zahrnují test na mozkové bláně u morčete a test nervové kontraktility na tenkém střevě u morčete. Oba testy jsou popsány v U.S. patentu 5,352,707. Jiný použitelný test využívá mozkových blan potkana a popsal ho West a kol., „Určení dvou podskupin histaminových H_3 -receptorů,“ *Molecular Pharmacology*, sv. 38, strany 610 až 613 (1990).

Zvláště užitečný orientační test měří vazebná místa na mozkových blanách u morčete. Tento test podrobně popisuje Korte a kol., v „Charakteristika a tkáňové rozložení histaminových H_3 -receptorů u morčete pomocí N^α -methylhistaminu“ v *Biochemical Research Communications*, sv. 168, strany 979 až 986 (1990), kde stanovuje množství vázaného radionuklidem značeného N^α -methylhistaminu z tkání nahrazeného určitými látkami. Výsledky se vyjadřují jako „ K_i “ hodnoty, v nanomolech (nmol), jejichž hodnota se stanovuje jako disociační konstanta pro antagonistu H_3 receptoru na H_3 receptorovém systému nebo jako index afinity antagonisty k receptoru. Současní vynálezci dokazují, že aktivita odkrvení sliznice v jejich vynálezu pro danou koncentraci H_3 antagonisty může být předpovězena jako K_i hodnota získaná testem pro snížení antagonisty. Všeobecně hodnoty K_i menší než 200 nmol se považují za nezbytné pro látku použitou ve vynálezu jako H_3 antagonistu. Ještě výhodnější je použití látky s hodnotami K_i menší než 100 nmol.

Kterýkoliv z již dříve zmíněných léků se používá ve formě farmaceuticky vhodné soli, esteru nebo jiné formy, která vhodně upravuje rozpustnost a další vlastnosti léku nejvhodnější pro danou lékovou formu.

Ačkoli se nepřikláníme k žádné vybrané teorii působení, předpokládáme, že sympatická inervace cév dýchacích cest vede k jejich zúžení, které působí proti odporu dýchacích cest a překrvení sliznice. Během procesu aktivace žírných buněk a uvolnění histaminu u alergických onemocnění uvolněný histamin působí na H_3 -receptory umístěné na nervových zakončeních tak, že brání sympatickému nervovému přenosu a blokuje účinek norepinephrinu ke snížení překrvení sliznice, tak jako aktivací H_2 receptorů, které způsobují další příznaky alergických onemocnění.

Antihistaminika, která blokují H_1 receptory neantagonizují H_3 receptorovou inhibicí uvolněním norepinephrinu, a proto obecně nevykazují aktivitu proti účinku histaminu ve snížení proudění vzduchu a překrvení sliznice.

Kombinovaný účinek odkrvení sliznice tohoto současného vynálezu spočívá v aktivitě anti- H_3 , která zvyšuje uvolnění norepinephrinu, přirozené endogenní látky pro odkrvení sliznice v místě překrvené nosní sliznice, ale nikde jinde v těle. Stejně tak nebyly pozorovány žádné účinky na srdečně cévní systém. Antialergický účinek léčby působí primárně jako anti- H_1 aktivita.

Množství podaných antagonistů H_1 receptoru a antagonistů H_3 receptoru k dosažení antihistaminového účinku a účinku odkrvení sliznice se liší a závisí na aktivitách konkrétních látek. Obecně se podávané dávky pohybují mezi 1 až 1000 miligramy. Látky se kombinují v jednotlivé dávce, nebo jsou podávány v oddělených dávkách, ve formě pevné (jako tablety, kapsle, sáčky apod.), tekuté (roztoky a suspenze), nebo inhalačních aerosolů pro jednotlivé nebo obojí látky. Zatímco pevné látky se běžně podávají ústy, tekuté se podávají buď ústy nebo v injekční formě. Používají se i jiné lékové formy jako například čípky.

Vhodné množství antagonistů H_1 receptoru a antagonistů H_3 receptoru v jednotlivé dávce a vhodné dávkování léku musí být určeno pro každou kombinaci vhodným klinickým pokusem. V ideálním případě každý lék bude mít podobnou dobu trvání účinku po požití, která je dána poločasem vylučování a zmírněním klinických příznaků. V případě, že doba trvání účinku bude významně odlišná pro danou kombinaci, bude nutné použít náhradní postupy, jako je zpomalení kinetiky uvolňování látky z preparátu za účelem prodloužení jeho účinku. Tyto metody jsou ve farmakologii dobře známy. Nejlevnější způsob dávkování zahrnuje oddělené podávání antagonistů H_1 receptorů a H_3 receptorů, avšak je nutné dodržet častost podání a sílu k udržení terapeutických hladin léku u obou látek.

Vynález bude dále popsán na následujících vybraných příkladech, které však žádným způsobem neomezují rozsah vynálezu. V příkladech jsou procenta látek vyjádřena hmotnostními procenty, pokud není uvedeno jinak.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Je použito objektivní měření odporu vzduchu v dýchacích cestách nosu k demonstraci vyvolání a zmírnění překrvení nosní sliznice.

Dospělé kočky jsou narkotizovány injekcí pentobarbitalátu sodného do břišní dutiny. Proveďte se kanylace pravé stehenní tepny a žíly k měření krevního tlaku tlakoměrem a k podání léku. Zvířata jsou paralyzována nitrožilním podáním gallaminu a následně mechanicky ventilována pokojovým vzduchem za použití zvířecího ventilátoru. Po oddělení krční části jícnu se zavede zobákovitě manžetová průdušnicová rourka do zadní části nosohltanu a vzduchotěsně se nafoukne, čímž umožní průběžné měření změn tlaku v nosních dutinách. Pravý nosní průduch se zacpe zubařským tamponem a zvlhčený vzduch se podává levou nosní dírkou v množství 1,7 litru za minutu. Různými druhy tlakoměrů se zjišťuje a elektronicky zaznamenává tlak v nosních dýchacích cestách a tlak zaváděného vzduchu.

Odpor v dýchacích cestách nosu se určí poměrem tlaku v nosních dutinách (vyjádřený v centimetrech vody) ku průtoku vzduchu (vyjádřený v litrech za minutu). Referenční hodnota odporu v dýchacích cestách získaná měřením u 18 jednotlivých zvířat je 2,6.

Známa látka, která uvolňuje histamin „Látka 48/80“ (kondenzační produkt N-methyl-p-methoxyfenethylaminu s formaldehydem, dodaný firmou Sigma Chemical Company, St. Luis, Missouri, USA), jako 1,0% roztok v 0,9% vodném solném roztoku, se rozpráší do vzdušného proudu na 2 minuty, aby došlo ke zvýšení odporu v nosních dýchacích cestách. Tento účinek je použit ke studiu účinku snížení prokrvení sliznice pro různé testované látky, které se podávají zvířatům nitrožilně 10 minut před podáním „Látky 48/80“. Tyto látky obsahují 0,9% vodný roztok soli (normální solné „vehikulum“), fenylpropanolamin hydrochlorid v dávce 1,0 mg/kg volného léku, thioperamid maleát v dávce 10 mg/kg volného léku a chlorfeniramin maleát v dávce 0,8 mg/kg volného léku. Všechny složky léku jsou rozpuštěny v 0,9% vodném roztoku soli.

Získané výsledky jsou uvedeny níže:

<u>Léčba</u>	<u>Odpor dýchacích cest nosu</u>
Vehikulum	9,1
Thioperamid	6,7
Chlorfeniramin	6,0
Fenylpropanolamin	2,9

Pozorujeme, že sympatikomimetické aminy jsou významné pro prevenci překrvení sliznice, ale H₁ a H₃ antagonisté, jednotlivě podávány, jsou rozhodně horší v prevenci překrvení nosní sliznice. Pouze fenylpropanolamin dává statisticky významný výsledek na rozdíl od vehikula.

Příklad 2

Předchozí pokus byl zopakován, ale nitrožilně podané léky obsahovaly různé množství thioperamidu (podávaného ve formě maleátu), v roztoku s konstantním množstvím 0,8 mg/kg chlorfeniraminu („CPA“, podávaného ve formě maleátu).

Získané výsledky jsou uvedeny níže:

<u>Léčba:</u>	<u>Odpor dýchacích cest nosu</u>
Vehikulum	9,1
Thioperamid 1,0 mg/kg + CPA	6,1
Thioperamid 3,0 mg/kg + CPA	4,3
Thioperamid 10 mg/kg + CPA	2,2

Je významná odpověď v prevenci překrvené sliznice na zvyšované dávky thioperamidu za přítomnosti chlorfeniraminu, ačkoliv kombinace 1 mg/kg thioperamidu a 0,8 mg/kg chlorfeniraminu není statisticky významná ve srovnání s vehikulem. Výsledky maximální odpovědi v tomto příkladě v porovnání s výsledky v příkladu 1 pro podání 1,0 mg fenylpropanolaminu ukazují, že kombinace 0,8 chlorfeniraminu a 10 mg thioperamidu je přinejmenším stejně účinná v prevenci překrvení nosní sliznice.

Příklad 3

Předchozí pokus příkladu 1 byl zopakován, ale nitrožilně podané léky obsahovaly různé množství klobenpropitu samostatně nebo v roztoku s konstantním množstvím 0,8 mg/kg chlorfeniraminu („CPA“, podávaného ve formě maleátu).

Získané výsledky jsou uvedeny níže:

<u>Léčba:</u>	<u>Odpor dýchacích cest nosu</u>
Vehikulum	9,1
Klobenpropit 1,0 mg/kg	8,5
Klobenpropit 0,3 mg/kg + CPA	2,9
Klobenpropit 1,0 mg/kg + CPA	3,4

Klobenpropit samotný neposkytuje významnou prevenci překrvené nosní sliznice, ale kombinace klobenpropitu s chlorfeniraminem je účinná v prevenci překrvení nosní sliznice. Výsledky s 0,3 a 1,0 mg/kg klobenpropitu, podaného společně s 0,8 mg/kg chlorfeniraminu jsou statisticky významné v porovnání s vehikulem.

Příklad 4

Jsou měřeny hodnoty krevního tlaku z pokusů v předchozích příkladech, ke stanovení účinku léčby prevence překrvení sliznice. Tyto hodnoty jsou popsány níže a ukazují změny od referenční hodnoty pro různé léky (CPA znamená chlorfeniramin, podávaný ve formě maleátu):

<u>Léčba:</u>	<u>mm Hg</u>
Vehikulum	- 16
Thioperamid 10 mg/kg + CPA 0,8 mg/kg	- 10
Fenylpropanolamin 1 mg/kg	+ 31

Hodnoty ukazují, že léčba kombinací thioperamidem a chlorfeniraminem má málo nežádoucích účinků na krevní tlak, zatímco léčba fenylpropanolaminem (která vykazuje

přibližně srovnatelný účinek v prevenci překrvené nosní sliznice) významně zvyšuje krevní tlak. Pouze výsledky s fenylpropanolaminem vykazují statisticky významný rozdíl od vehikula.

Příklad 5

Afinita různých antagonistů H_3 receptorů k vazebným místům je stanovována testem na mozkových blanách u morčete, dle postupu podle Korte a kol., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, sv. 168, strany 979-986 (1990).

Získané výsledky jsou uvedeny níže:

<u>Látka</u>	<u>K_i, nmol</u>
Verongamin	280
Thioperamid	12
Klobenpropit	0,1

Tyto výsledky předznamenávají, že verongamin, který má hodnotu K_i vyšší než 200 nmol, nebude použitelný v praxi pro tento vynález.

K ověření tvrzení v U.S. patentu 5,217,986, že verongamin samotný vykazuje aktivitu ke snížení překrvení sliznice, byl proveden podobný pokus jako v příkladu 1, ale s odlišným vehikulem. Následují získané výsledky:

<u>Léčba:</u>	<u>Odpor dýchacích cest nosu</u>
Vehikulum	7,8
Verongamin 10 mg/kg	7,3

V rozporu s předpovědí patentu, výsledky pro verongamin se statisticky neliší od vehikula.

Příklad 6

Je proveden pokus z předchozího příkladu 3, za použití loratadinu jakožto antihistaminové složky v dávce 3 mg/kg, podaného v roztoku („vehikulum“), který se skládá z 30 % dimethylsulfoxidu, 40 % ethanolu a 30 % normálního fyziologického roztoku, při použití thioperamidu jakožto antagonisty H₃ receptoru v dávce 10 mg/kg.

Získané výsledky jsou uvedeny níže:

<u>Léčba:</u>	<u>Odpor dýchacích cest nosu</u>
Vehikulum	12,6
Loratadin	10,2
Loratadin + thioperamid	2,1

Pouze výsledky kombinace loratadinu s thioperamidem vykazují statisticky významnou odchylku od vehikula.

Příklad 7

Opakuje se pokus z předchozího příkladu, za použití 1 mg/kg deskarboethoxyloratadinu jako antagonisty H₁ receptoru. Bylo dosaženo stejných výsledků.

Příklad 8

Tablety, které obsahují kombinaci antagonisty H₁ receptoru a antagonisty H₃ receptoru se připravují kombinací následujících přísad. (k přípravě 1 tablety):

antagonista H ₁ receptoru	účinná dávka
antagonista H ₃ receptoru	účinná dávka
laktóza	100 mg
kukuřičný škrob, 10% kaše	5 mg
kukuřičný škrob, sušený	25 mg
magnézium stearát	1,25 mg

První, druhá, třetí přísada a díl páté přísady se důkladně mísí za pomoci vhodného mixéru po dobu alespoň 10 až 15 minut. Směs se granuluje se čtvrtou přísadou a pokud je třeba propasíruje se přes sítko s otvory o velikosti 0,6 mm. Po usušení se granule stejnoměrně promíchají v mixéru se šestou přísadou a se zbytkem páté přísady a slisují se do tablet požadovaného tvaru v lisu na tablety, za použití vhodné formy. Dle požadavků, se tablety potahují např. cukrem a/nebo voskem.

Příklad 9

Kapsle obsahující kombinaci antagonisty H₁ receptoru a antagonisty H₃ receptoru se připravují kombinací následujících přísad (k přípravě jedné kapsle):

antagonista H ₁ receptoru	účinná dávka
antagonista H ₃ receptoru	účinná dávka
laktosa	125 mg
kukuřičný škrob, sušený	25 mg
magnézium stearát	2,5 mg

První čtyři přísady se důkladně mísí ve vhodném mixéru po dobu 10 až 15 minut, potom se přidá pátá přísada a pokračuje se v promíchávání po dobu dalších 5 minut. Předem určené množství směsi se plní do želatinových kapslí příslušné velikosti.

Příklad 10

Roztok pro injekční použití se připravuje rozpuštěním účinných dávek antagonisty H₁ receptoru a antagonisty H₃ receptoru ve formě sterilního prášku ve sterilní vodě pro injekční použití, dle U.S. lékopisu nebo v bakteriostatické vodě pro injekční použití, dle U.S. lékopisu. Pokud je třeba, používá se vhodných pH pufrů a konzervačních přísad.

Příklad 11

Tekutina k podávání ústy se připravuje rozpuštěním a/nebo suspendováním účinného množství antagonisty H_1 receptoru a antagonisty H_3 receptoru v roztoku připraveném z vody, která obsahuje požadované množství následujících bezpečně požitelných přísad: sladidla, příchutě, barviva, rostlinného oleje a suspenzačního činidla a/nebo zahušťovadla.

Je nutné připomenout, že kterékoliv tvrzení v předchozích příkladech 8 až 11, stejně jako antagonisty H_1 receptoru nebo antagonisty H_3 receptoru nesmí být opomenuty, pokud jsou aktivní složky podány odděleně. Není nutné podávat léky ve stejných lékových formách.

PATENTOVĚ NÁROKY

1. Způsob zmírnění příznaků rhinitidy u savců vyznačující se tím, že se zároveň udržuje v oběhovém systému: a) množství antagonisty H_1 receptoru s antihistaminovým účinkem a b) dostačující množství jednoho nebo více antagonistů H_3 receptorů k zajištění odkrvení nosní sliznice, jejichž hodnota K_i nepřesahuje 200 nmol v testu na mozkových membránách.
2. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že antagonist H_1 receptoru a antagonist H_3 receptoru se vyskytují v jednorázové dávkové formě.
3. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že antagonist H_1 receptoru a antagonist H_3 receptoru jsou podávány v oddělených dávkových formách.
4. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že antagonist H_1 receptoru je vybrán ze skupiny obsahující astemizol, azatadin, azelastin, akrivastin, bromfeniramin, chlorfeniramin, clemastin, cyklizin, karebastin, cyproheptadin, karbinoxamin, deskarboethoxyloratadin, doxylamin, difenhydramin, cetirizin, dimenhydrinát, dimetinden, ebastin, epinastin, efeitirizin, fexofenadin, hydroxyzin, ketotifen, loratadin, levokabastin, mizolastin, mequitazin, mianserin, noberastin, meclizin, norastemizol, pikumast, pyrilamin, promethazin, terfenadin, tripelenamin, temelastin, trimeprazin, triprolidin a směsi dvou a více výše uvedených.
5. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že antagonist H_3 receptoru je vybrán ze skupiny obsahující thioperamid, impromidin, burimamid, klofenpropit, impentamin, mifetidin, S-sopromidin, R-sopromidin, SKF-91486, GR-175737, GT-2016, UCL-1199, clozapin a směsi dvou a více výše uvedených.
6. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že antagonist H_1 receptoru obsahuje loratadin.

7. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že antagonistu H_1 receptoru obsahuje deskarboethoxyloratadin.

8. Způsob podle nároku 1 vyznačující se tím, že K_i antagonisty H_3 receptoru nepřesahuje 100 nmol.