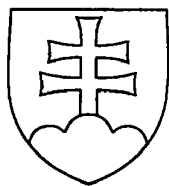


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu

538-2000

- (22) Dátum podania: 16.10.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky 197 45 618 9
(32) Dátum priority: 16.10.1997
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 07.11.2000
(86) Číslo PCT: PCT/DE98/03030, 16 10 1998

(13) Druh dokumentu A3

(51) Int. Cl 7:

A 61K 9/00

(71) Prihlasovateľ: ISIS PHARMA GMBH, Zwickau, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Günther Ulrich, Mülsen St. Niclas, DE;
Freitag Sabine, Zwickau, DE;
Kuntze Ulrike, Heinsdorfergrund, DE;
Lehr Wilhelm Thomas, Steinpleis, DE;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutické prípravky**

(57) Anotácia:
Perorálne aplikovateľné farmaceutické prípravky obsahujú ako liečivú látku pentaerytryltetranitrát (PETN) alebo jeho metabolity pentaerytryltrinitrát, pentaerytryldinitrát, ako tiež pentaerytrylmononitrát v takých množstvách, ktoré pacientovi zaručujú po jednej dávke (denne) dostatočné zásobenie.

Farmaceutické prípravky

Oblasť využitia vynálezu

Vynález sa týka nových, najmä perorálne aplikovateľných, farmaceutických prípravkov, ktoré obsahujú ako liečivú látku pentaerytrityltetranitrát (PETN) alebo jeho metabolity v takých množstvách, ktoré pacientovi zaručujú po jednej dávke (denne) dostatočné zásobenie.

Doterajší stav techniky

Organické estery kyseliny dusičnej, označované tiež ako organické nitráty, ako glyceroltrinitrát (GTN) (Murrel, Lancet: 80, 113,151 (1879)), pentaerytrityltetranitrát (PETN) (Risemann et al., Circulation, Zv. XVII, 22 (1958), izosorbid-5-mononitrát (ISMN) (DE-OS-2221080, DE-OS-2751934, DE-OS-3028873, DE-PS-2903927, DE-OS-3102947, DE-OS-3124410, EP-A1-045076, EP-A1-057847, EP-A1-059664, EP-A1-064194, EP-A1-067964, EP-A1-143507, US-PS-3886186, US-PS-4065488, US-PS-4417065, US-PS-4431829), izosorbidnitrát (ISDN) (L. Goldberg, Acta Physiolog. Scand. 15, 173 (1948)), propatylnitrát (Médard, Mem. Poudres 35:113 (1953)), trolnitrát (FR-PS 984523) alebo nicorandil (US-PS-4200640) a podobné zlúčeniny sú vazodilatancia, ktoré sú už desiatky rokov dôležité pri indikácii angíny pectoris respektíve koronárnych ochoreniach srdca (KHK) a nachádzajú najširšie terapeutické použitie (Nitrangin^(R), Pentalong^(R), Monolong^(R) a iné).

Keď sa vychádza z farmakokinetických vlastností ako tiež spôsobu aplikácie (orálne, sublinguálne, transdermálne) rozlišujú sa nitráty akútne a dlhodobé. Akútne nitráty ako napríklad glyceroltrinitrát sa používajú pri liečbe záchvatov angíny pectoris respektíve pred telesným zaťažením alebo v iných situáciách, ktoré by mohli podľa skúsenosti záchvaty angíny pec-

toris vyvolať. Odporúčajú sa preto pri akútnom infarkte myokardu, pri akútnej srdcovej nedostatočnosti a pri koronárnych spazmoch indukovaných katétrom pri koronárnej angiografii. Dlhodobé nitráty sú povolené na profylaxiu a dlhodobé liečenie angíny pectoris; pri akútnom záchvate angíny pectoris a akútnom infarkte myokardu sú naproti tomu na základe pomalého nástupu účinku kontraindikované.

Organické nitráty majú vysokú hodnotu v medikamentóznom liečení a prevencii rôznych chorôb, ktoré sa neobmedzujú len na ochorenia srdca a krvného obehu. Väčšina dosiaľ známych organických nitrátov má však aj rad závažných terapeutických nevýhod. Tak sa napríklad pozoruje takzvaná nitrátová tolerancia, to znamená zníženie účinku nitrátu pri vysokom dávkovaní alebo pri aplikácii dlhšie účinkujúcich nitrátov. Takisto sú doložené vedľajšie účinky ako bolesti hlavy, závraty, nevoľnosť, pocity slabosti, zrudnutie kože ako tiež nebezpečie silnejšieho poklesu krvného tlaku s reflektorickou tachykardiou (Mutschler, "Arzneimittelwirkungen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1991)). Naproti tomu má PETN ako liečivá látka rad vynikajúcich vlastností, najmä nepatrný až žiadny výskyt hore uvedených vedľajších účinkov, čo odôvodňuje prednostné použitie tejto zlúčeniny ako lieku oproti iným organickým nitrátom (Schriftenreihe "Pentaerythryltetranitrat" , Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt (1994 až 1997)).

Liečivá látka PETN patrí k najstarším a pre terapiu kardiovaskulárnych ochorení najdlhšie používaným dlhodobým nitrátom. PETN je typickým zástupcom z látkovej skupiny tak zvaných organických nitrátov. Organické nitráty sú proliečivé, z ktorých sa len v určitých typoch buniek organizmu (najmä endotelové bunky a bunky cievnej svaloviny) uvoľňuje enzýmovými bioaktivačnými postupmi radikálový oxid dusnatý, NO, ako vlastná účinná látka. V cievnej oblasti sprostredkováva NO hlavne relaxáciu tepien a žíl a je hlavným regulátorom vazomotoriky

napríklad v koronárnych artériách. Organické dlhodobé nitráty ako PETN rozvíjajú preto zodpovedajúci vazodilatačný účinok, ktorý sa zmysluplne využije na liečbu ischemických porúch prekrvenia srdca. Ich použitie sa zdá z farmakologického hľadiska potom osobitne vhodné, keď existuje relatívny nedostatok NO, podmienený chorobou.

Molekulárne farmakologicky dôležité pre PETN je okrem toho špecifická aktivácia enzýmu, rozpustnej riediteľnej guanylcyklázy, ktorý sa vyskytuje v bunkách hladkého svalstva a trombocytoch. Tento enzým katalyzuje tvorbu cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP), ktorý je považovaný za vlastný mediátor vazorelaxácie. Okrem toho rovnako priaznivo ovplyvňuje patologicky zvýšený sklon k trombóze. PETN je charakterizovaný ako dlhodobý nitrát so samostatným farmakologickým profilom. Táto samostatnosť sa vzťahuje v prvom rade na dobrú znášanlivosť pri porovnateľne silnej hemodynamickej účinnosti, výraznú venoselektivitu, ochranu ciev respektíve antiaterosklerotické vlastnosti a farmakokinetické správanie, ktoré sa vyznačuje enterohepatálnym obehom.

Analýza a vyhodnotení farmakokinetických údajov ukazuje, že metabolit pentaerytrityldinitrátu je do značnej miery zodpovedný za akútny účinok a metabolit pentaerytritylmononitrátu za dlhodobý účinok PETN.

Galenické spracovanie organických nitrátov na farmaceutické prípravky na liečbu angíny pectoris respektíve ischemickej choroby srdcovej je všeobecne známe. Pre lieky s týmito indikáciami sú predovšetkým opísané perorálne, parenterálne, sublinguálne alebo transdermálne aplikácie vo forme tabliet, dražé, kapsúl, roztokov, sprejov alebo náplastí (DD-A5-293492, DE-AS-2623800, DE-OS-3325652, DE-OS-3328094, DE-PS-4007705, DE-OS-4038203, JP-prihlásené 59/10513 (1982)).

Okrem toho je známy veľký počet liekov na základe organických nitrátov vo výlučne retardovanej forme s dlhšie trvajúcim účinkom. Tieto depotné formy vykazujú najmä pri medikamentóznej dlhodobej terapii významné výhody, ako dosiahnutie relatívneho konštantného verného obrazu liečiva v krvi a tým zaistenie rovnomernej účinnosti a zmenšenia vedľajších účinkov. Používanie vyšších dávok nitrátov pre podávanie jednej celkovej dennej dávky lieku robí retardovanie liekov z terapeutického hľadiska naliehavo potrebné. Na jednej strane sa musí na základe vyskytujúcich sa vedľajších účinkov, silne ovplyvňujúcich zdravotný stav pacienta, bezpodmienečne zabrániť vyššie koncentracii nitrátu bezpečným riadením uvoľňovania. Na druhej strane sa zakazuje neretardujúce podávanie vysokých dávok nitrátu, aby sa zamedzilo poklesu účinku v dôsledku nitrátovej tolerancie (Mutschler, "Arzneimittelwirkungen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1991), s. 418n). V prípade perorálne aplikovateľných foriem liekov môžu liečivá v retardovanej forme značne redukovať nezbytnú frekvenciu príjmu, v priaznivom prípade až na 1 dávku denne, a zlepšujú tým podstatne pacientove dodržiavanie a uľavujú ako pacientom tak lekárom a zdravotnému personálu v ambulantných a stacionárnych zariadeniach. Tvorba retardovaných liečivých prípravkov s riadeným uvoľňovaním je dostatočne známa. Predĺženie času účinku môže byť uskutočnené v princípe chemickou cestou (zmenou liečivej látky), farmaceuticko-technologickými opatreniami (tvorbou vhodných liekových foriem) alebo využitím fyziologických respektíve farmakologických možností u jedinca. Predĺžovanie účinku liečivej látky galenickými opatreniami má zďaleka najväčší význam na základe rozmanitosti realizačných možností; tieto široké varianty sa vzťahujú ako na formy liekov (napríklad tablety, filmom potiahnuté tablety a iné), tak aj na spôsob retardovania (potiahnutie, uloženie, tvorba matrice a iné) a v neposlednom rade na nezbytné retardačné pomocné látky riadiace uvoľňovanie (napríklad deriváty celulózy, kopolyméry kyseliny akrylovej, rôzne umelohmotné materiály, tuky,

vosky, iónomeniče). Až dosiaľ sa dosahovala jednodenná dávka organických nitrátov výlučne predĺžovaním uvoľňovania liečivej látky, to znamená jedna jednodenná dávka pri súčasnom zamedzení ako subterapeutických tak toxických plazmových respektíve tkanivových koncentrácií, ako tiež zachovaní optimálnych terapeutických tkanivových koncentrácií, bola až dosiaľ pri organických nitrátoch (napríklad izosorbidmononitráte a izosorbiddinitráte) dosahovaná iba spomaľovaním uvoľňovania liečivej látky galenickým spôsobom. Takéto retardované prípravky tohto druhu je možné všeobecne pripraviť len ťažko. Často sa musia použiť viacstupňové technologické spôsoby, aby boli garantované konkrétne galenické formy s požadovaným profilom uvoľňovania po dlhší čas. Popri tom sú známe tiež principiálne nevýhody pri perorálnej aplikácii retardovaných prípravkov ako vylúčenie nestrávením, neúplné uvoľňovanie liečivej látky, komplikácie pri nedodržaní predpisu dávkovania, lokálna iritácia, problémy účinnosti pri strave bohatej na tuky, prípadne iné pacientove choroby (Sucker et al., "Pharmazeutische Technologie", 2. vyd. (1991), 369n.). Pri niektorých liečivých látkach sa môžu tieto opatrenia zanedbať, pokiaľ umožňujú chemické vlastnosti látky (tvorba solí, tvorba proliečiv) predĺženie času účinku. Až dosiaľ však pri dosiaľ uvedených organických nitrátoch nebolo možné tieto farmaceuticko-technologické opatrenia zanedbať.

Ďalej je okrem dlhoročných známych použití nitračne pôsobiacich látok opísané ich použitie na liečbu a prevenciu ochorení, ktoré majú príčinu v patologicky zvýšených koncentráciách síru obsahujúcich aminokyselín v telesných tekutinách. Tieto stavy ochorení, vyvolané vrodenými alebo zdedenými defektmi v metabolizme týchto aminokyselín a ktoré sú charakterizované zvýšenými koncentraciami spomínaných aminokyselín (homocystinuria) v krvi a moču, sú zhrnuté pod názvom homocysteinémia (WO-A1-92/18002).

Ďalšie použitia predchádzajúcich substancií boli opísané nedávno, ako endotelprotektívne prostriedky (DE-A1-4410997), ako prostriedky proti patologicky zvýšenému vnútroočnému tlaku (WO-A1-95/13812), ako prostriedky proti dysmenorhoe, dysfunkčnému maternicovému krvácaniu, predčasnej bolestivosti respektíve popôrodným bolestiam znížením maternicovej kontraktility (WO-A1-95/13802), ako prostriedok proti problémom v klimakteriu (WO-A1-95/1380) alebo ako prostriedok proti erekčnej dysfunkcii (Merfort, Münch. Med. Wochenschr. 138 (1996), 504-507; Gomaa et al., Br. Med. J. 312 (1996), 1512-1515).

Podstata vynálezu

Úlohou vynálezu je poskytnúť nové, najmä perorálne aplikovateľné, farmaceutické prípravky, ktoré obsahujú ako liečivú látku pentaerytrityltetranitrát, jeho metabolity pentaerytrityltrinitrát, pentaerytrityldinitrát alebo pentaerytritylmononitrát, ktoré pacientov dostatočne medicínsky zásobia jednou dávkou denne bez obmedzenia znášateľnosti, bez vývinu nitrátovej tolerancie alebo výskytu vedľajších účinkov.

Úloha vynálezu je riešená farmaceutickými prípravkami obsahujúcimi od viac ako 80 mg až do 600 mg pentaerytrityltetranitrátu, pentaerytrityltrinitrát, pentaerytrityldinitrát alebo pentaerytritylmononitrátu a obvyklé galenické pomocné látky. Pritom je možné obmeňovať množstvo liečivej látky v širokom rozsahu bez straty terapeutickú účinnosti a bez výskytu zvláštnych vedľajších účinkov. S výhodou sú to rozmedzia 80 až 500 mg, 85 až 500 mg, 100 až 400 mg, 100 až 200 mg, 120 až 180 mg, najmä 150 mg. Pri tom môže podiel liečivej látky v prípravkoch tvoriť až do 50% hmotn., s výhodou 10 - 50 % hmotn. Podľa ďalšieho znaku vynálezu je úloha riešená tým, že použité galenické pomocné látky nemajú žiaden retardačný účinok alebo taký nerozvíjajú, pretože sú použité v množstvách, ktoré retardačne nepôsobia. Ako pomocné látky sa

prítom rozumejú v zmysle tohto vynálezu látky, ktoré umožňujú umiestniť liečivé látky do požadovaných liekových foriem prípravkov a sú preto vhodné tie, ktoré dosahujú docieľenú vlastnosť liekovej formy a známe vlastnosti zlepšujú, predovšetkým pokiaľ ide o účinok liečivých látok, reguláciu účinku, jeho vonkajšiu dostupnosť, dávkovateľnosť a trvanlivosť. Látky, ktoré nachádzajú použitie ako pomocné látky, musia vyhovovať nasledujúcim požiadavkám: netoxickosť, terapeutická indiferencia, fyziologická znášateľnosť, dostatočná stabilita a trvanlivosť, znášateľnosť s liečivou látkou a iné. Pokiaľ ide o účely použitia, prednostne sa podľa vynálezu volia pomocné látky zo skupín plnív, spojív, klzných činidiel, oddeľovačov foriem, mazadiel, rozvoľňovadiel, zvlhčovadiel, adsorpčných prostriedkov, retardačných prostriedkov, trhavých alebo protitrhavých prostriedkov, filmtvorných prostriedkov, urýchľovačov resorpcie, konzervačných látok, stabilizátorov, emulgátorov, látok sprostredkujúcich rozpúšťanie, solí na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivých roztokov, farbív, vonných látok, aromatických látok alebo sladidiel. Rôzne pomocné látky prítom niekedy splňujú viac funkcií súčasne. Úmerne konkrétnemu zadaniu úlohy a každému parametru substancie je na farmaceutickom odborníkovi, aby zvolil vhodné pomocné látky tiež s ohľadom na zabránenie inkompatibility liečivá látka - pomocná látka. Vhodné farmaceutické pomocné látky, bez toho aby tým bolo ich vyratúvanie obmedzované, sú: celulózy, deriváty celulózy, škroby a škrobom modifikovaná laktóza, sorbit, želatína, PVP, fosfáty, kyselina stearová a jej soli, talk a oxid kremičitý. Liečivá sa s výhodou pripravujú v kvapalnej alebo v pevnej forme. Na to sa hodia roztoky, najmä na prípravu kvapiek, injekcií, infúzií, aerosolových sprejov alebo práškových inhalácií, ďalej suspenzie, emulzie, sirupy, tablety, filmom poťahované tablety, dražé, kapsuly, poťahované tablety, prášky, pastilky, implantáty, supozitória, krémy, gély, masti, náplasti alebo iné transdermálne systémy. Prekvapivo bolo teraz objavené, že na obohatenie cieľa v zmysle toh-

to vynálezu fungujú použité pomocné látky výlučne ako plnivá, rozvoľňovadlá, spojivá, regulátory tečenia respektíve klzné látky a mazadlá, ako tiež prostriedky neriadiace uvoľňovanie. Pritom sú všetky pomocné látky samotné indiferentné voči liečivej účinnej látke. Podľa vynálezu sa spomínané farmaceutické prípravky pripravujú najmä v pevnej, perorálne aplikovateľnej forme. Na to sa osobitne hodia prášky, granuláty, poťahované tablety, tablety, tablety poťahované filmom, kapsuly a dražé. Príprava galenických prípravkov sa pritom vykonáva podľa bežných pracovných spôsobov a pravidiel známych farmaceutickému odborníkovi, pričom výber použitých technológií a použitých galenických pomocných látok sa v prvom rade riadi podľa spracovávanej liečivej látky a žiadaným miestom resorpcie. Pritom majú osobitný význam otázky ich fyzikálne-chemických vlastností, zvolenej formy aplikácie, žiadaného času účinku, miesta účinku, ako tiež zamedzenia inkompatibility liečivá látka - pomocná látka. Závisí preto od odborníka, aby zvolil - v podstate triviálnym spôsobom - na základe známych látkových a procesových parametrov formu liečivého prípravku, pomocnú látku a technológiu prípravy. Prípravky podľa vynálezu je možné s výhodou pripraviť na základe jednoducho použiteľných technológií už známym spôsobom. Pri príprave farmaceutických prípravkov sa získajú pentaerytrityltetranitrát, pentaerytrityltrinitrát, pentaerytrityldinitrát alebo pentaerytritylmononitrát vo vhodnej zmesi pomocných látok v definovaných množstvách tak, aby hotový farmaceutický prípravok obsahoval od viac ako 80 mg až do 600 mg liečivej látky, homogénne distribuovanej v systéme zmesi. Vznikajúce práškové zmesi je možné lisovať pri dostatočne vysokom tlaku napríklad na rotačnom tabletovacom lise. Všeobecne dostačujú lisovacie tlaky do 50 kN, s výhodou 10 - 30 kN. Ďalej sú práškové zmesi plniteľné na strojoch plniacich a uzatvárajúcich kapsuly z tvrdej želatíny alebo sa plnia na plničke do vreciek. Popri tom je tiež užitočné najskôr kompaktovať uvedené práškové zmesi známym spôsobom, mlieť a homogenizovať, skôr ako sa spracovávajú ďalej na

tablety, želatínové kapsuly, respektíve sáčky. Podľa ďalšieho znaku vynálezu je tiež výhodné granulovať získané prášky s roztokmi spojiva po vnesení liečivej látky a po jej homogénnej distribúcii v zmesiach pomocných látok. Granuláty sa môžu následne plniť do kapsúl alebo vreciek alebo lisovať na tablety. Okrem toho sa dajú pripravené výlisky potiahnuť vo vhodnom poťahovacom zariadení obalom, čím sa získajú tablety potiahnuté filmom alebo dražé obsahujúce vo vonkajšej vrstve rovnako iba pomocné látky, ktoré nevykazujú žiadny retardačný účinok alebo ho nerozvíjajú, pričom ako retardačný sa v zmysle predkladaného vynálezu nerozumie povlak, ktorý je rezistentný voči žalúdočným šťavám. Pritom je okrem iného homogénne rozdelenie žiadaných množstiev liečivej látky v zmesi pomocnej látky dostatočné na dosiahnutie požadovaného terapeutického cieľa a na realizáciu vytýčenej úlohy. Osobitne jednoduché plnenie do kapsúl, váčkov, vreciek atď., respektíve ďalšie spracovanie na granuláty alebo tablety zaisťuje rozsah aplikácií a mnohotvárnosť tvarov prípravkov podľa vynálezu s dobrou biologickou dostupnosťou. Ďalšia úprava vynálezu spočíva v tom, že každá lieková forma obsahuje celkové množstvo liečivej látky v dávkovej jednotke nehomogénne, najmä v diskretných množstvách častíc. Farmaceutické prípravky podľa vynálezu môžu obsahovať liečivú látku jednotlivo alebo v kombinácii so známymi srdcovými a obehovými terapeutikami, napríklad ACE-blokátormi, antiaterosklerotikami, antihypertenzívami, betablokátormi, hypocholesterolikami, diuretikami, kalciumantagonistami, koronárnymi dilatátormi, hypolipidemikami, periférnymi vazodilatátormi, blokátormi agregácie trombocytov alebo s inými látkami, rovnako použiteľnými ako srdcové a obehové terapeutiká a ďalej podávané na klinickú aplikáciu. Tiež obohatenie kombinácie v priestorovo oddelených liekových formách je možné a je zahrnuté takisto vo vynáleze. Predloženým vynálezom sa tak otvárajú - pri použití opísaných farmaceutických prípravkov - zlepšené a podstatne rozšírené terapeutické možnosti liečenia patologickej situácie ako sú srdcové a cievne ochorenia,

najmä koronárne ochorenia srdca, cievne stenózy a poruchy prekrvovania periférnych artérií, hypertónia, mikroangiopatia, makroangiopatia v rámci diabetes mellitus, stresové stavy v cievach a tkanivách ako ateroskleróza, ako tiež z toho plynúce následné choroby, ďalej erekčné dysfunkcie, zvýšený vnútročný tlak, dysmenorhoa, dysfunkčné maternicové krvácanie, dysfunkcia maternicovej kontraktility ako predčasne nastupujúca bolestivosť respektíve popôrodné bolesti, problémy v klimaktériu alebo inkontinencia.

Nasledujúce príklady majú bližšie objasniť vynález, jeho obsah a uskutočnenie, bez toho aby obmedzovali jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Vo vhodnom miesiči sa homogénne zmiesi 160 g pentaerytrityltetranitrátu (PETN), 300 g laktózy, 80 g mikrokryštalickej celulózy, 76 g kukuričného škrobu, 20 g talku, 20 g oxidu kremičitého a 4 g stearátu horečnatého. Zmiešaný materiál sa lisuje do tabliet s predpísanou hmotnosťou 600 mg lisovacou silou 10 - 30 kN.

Príklad 2

350 g PETN, 100 g laktózy, 323 g mikrokryštalickej celulózy a 273 g zemiakového škrobu sa zmiesi vo fluidnom granulátore, granuluje s 1050 ml 4 % vodným roztokom, potom sa suší, situje a homogénne zmiesi s 60 g talku, 20 g stearátu horečnatého a s 32 g oxidu kremičitého. Na rotačnom tabletovacom lise sa granulát lisuje lisovacou silou 10 - 30 kN na tablety s predpísanou hmotnosťou 1050 mg.

Príklad 3

Vo vhodnom miesiči sa zmiesi 900 g laktózy, 300 g kukuričného škrobu, 30 g oxidu kremičitého až do homogenity. Zmes sa plní do vreciek (váčkov) s 1530 mg hmotnosti náplne.

Príklad 4

Vo fluidnom granulátore sa zmieša 450 g PETN, 1350 g laktózy, 300 g mikrokryštalickej celulózy a 400 g zemiakového škrobu. 36 g želatíny a 18 g sorbitolu, rozpustených v 350 g vody sa nastrekuje do zmesi. Vzniknutý granulát sa suší a sítuje. 80 g talku, 25 g stearátu horečnatého a 41 g oxidu kremičitého sa pridajú k surovému granulátu a miešajú až do homogenity. Na rotačnom tabletovacom lise sa lisovacou silou 10 - 30 kN pripraví komprimát s predpísanou hmotnosťou 900 mg.

Príklad 5

V miesiči sa homogénne zmiešajú PETN a galenické pomocné látky v definovaných množstvách. Premiešaný materiál sa spracováva tabletovacím lisom na komprimát (tabuľka 1).

Príklad 6

V miesiči sa zmiešajú látky PENT a galenické pomocné látky v definovaných množstvách až do homogenity a potom sa plnia (A) do vreciek a (B) do kapsúl (tabuľka 2).

Príklad 7

Zmiešajú sa látky PENT a galenické pomocné látky v definovaných množstvách. Potom sa uskutoční zhutnenie. Komprimáty sa homogenizujú na sitovacom stroji na jednotnú veľkosť ča-

stíc. Sitovaný materiál sa plní (A) do vreciek a (B) do kapsúl (tabuľka 3).

Príklad 8

Vo fluidnom granulátore sa zmiešajú PENT a definované množstvá galenických pomocných látok a potom sa granulujú vodným roztokom spojiva. Suchý granulát sa situje a zmieša s galenickými prostriedkami regulujúcimi sypnosť, s mazadlami a klznými činidlami. Na tabletovacom lise sa pripravia komprimáty (A). Takto pripravené komprimáty sa (B) potahujú filmom v potahovacom zariadení.

Príklad 9

Klinické skúmania jednodenného dávkovania PETN väčšieho ako 80 mg dokladajú, že vedľajšie účinky, ktoré sa inak pri nitrátoch vyskytujú, najmä

- a) nie je pozorovaná typická nitrátová bolesť hlavy (Jähnchen et. al., Pentaerythryltetranitrat-Strukturchemische, zellbiologische und klinische Perspektiven, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1997),
- b) okrem toho sa pod PETN a pri dávkach vyšších ako 80 mg nevyskytuje zoslabnutie účinku (nitrátová tolerancia) (Schneider, Pentaerythryltetranitrat-Beiträge zum klinischen und pharmakologischen Status, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1995).

Klinický výskumný program zahŕňa ďalej relevantné parametre, v hore opísaných oblastiach použitia, ako je

c) redukcia záchvatov angíny pectoris (Schneider, Pentaerythrylyltetranitrat-Beiträge zum klinischen und pharmakologischen Status, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1995).

d) zmenšenie akútnej spotreby nitrátov (Muschler, Pentaerythrylyltetranitrat-Experimentelle und klinische Befunde zu koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1996) a

e) predĺženie zvýšení záťažovej tolerancie ((Muschler, Pentaerythrylyltetranitrat-Experimentelle und klinische Befunde zu koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1996).

Pokiaľ ide o tieto úspešné kritériá terapie , neukazuje sa pri jednodennej aplikácii žiadna nevýhoda oproti konvenčným režimom dávkovania viackrát denne.

Príklad 10

V obsiahlej okrajovej štúdií bolo porovnávané liečenie angíny pectoris prostredníctvom 150 mg PETN (analogicky príkladu 8, tabuľka 4, c)) raz denne a prostredníctvom 50 mg PETN trikrát denne počas trvania liečby 2 týždne. Bola dokázaná pôsobnosť a znášanlivosť 150 mg PETN pri jednodennom spôsobe príjmu versus príjem trikrát denne a placebo.

Tabuľka 1

Látky	a) [mg]	b) [mg]	c) [mg]	d) [mg]
PETN	85	160	300	200
Laktóza	100	300	200	0
Celulóza	50	80	225	300
Škrob	100	76	150	100
Talk	0	20	5	0
Oxid	40	20	15	20
kremičitý				
Stearát	0	4	0	10
horečnatý				
Kyselina	5	0	5	0
stearová				
Predpísaná	380	660	900	630
hmotnosť				

Tabuľka 2

Látky	(A)		(B)	
	a) [mg]	b) [mg]	c) [mg]	d) [mg]
PETN	600	500	100	200
Laktóza	300	0	60	200
Celulóza	200	250	0	0
Škrob	250	250	60	0
Oxid kremičitý	50	5	5	5
Predpísaná	1400	1005	225	405
hmotnosť				
Veľkosť kapsuly	-	-	1	0

Tabuľka 3

Látky	(A)	(B)
	a) [mg]	b) [mg]
PETN	150	180
Laktóza	300	0
Celulóza	300	500
Škrob	300	400
Predpísaná hmotnosť	1050	1080

Tabuľka 4

Látky	(A)			(B)	
	a) [mg]	b) [mg]	c) [mg]	d) [mg]	e) [mg]
PETN	100	125	150	100	120
Celulóza	0	210	200	205	220
Laktóza	515	210	300	150	200
Škrob	15	226	250	200	200
Želatína	0	10	0	0	15
Hydroxypropyl- celulóza	0	0	0	15	0
Sorbit	0	5	0	0	10
Poly(1-vinyl-2- pyrolidón)	0	0	25	0	0
Talk	15	21	5	10	15
Stearát	5	7	0	0	5
horečnatý Oxid kremičitý	10	11	15	15	15

Tabuľka 4 - pokračovanie

Látky	(A)				(B)
	a) [mg]	b) [mg]	c) [mg]	d) [mg]	e) [mg]
Kyselina stearová	0	0	5	5	0
Predpísaná hmotnosť	660	825	950	700	800
Metylhydroxy- propylcelulóza	0	0	0	0	4
Macrogol 4000	0	0	0	0	4

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutické prípravky, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že

a) ako liečivú látku obsahujú pentaerytityltetranitrát, pentaerytrityltrinitrát, pentaerytrityldinitrát alebo pentaerytritylmononitrát,

b) v množstve od viac ako 80 mg až do 600 mg ako tiež

c) obvyklé galenické pomocné látky.

2. Farmaceutické prípravky podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obvyklé galenické pomocné látky nemajú retardačný účinok alebo retardačný účinok nevyvolávajú.

3. Farmaceutické prípravky podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obvyklé galenické pomocné látky nemajú retardačný účinok.

4. Farmaceutické prípravky podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obvyklé galenické pomocné látky sú použité v množstvách, ktoré nepôsobia retardačne.

5. Farmaceutické prípravky podľa nároku 1 až 4, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú liečivú látku v množstve od viac ako 80 mg až do 500 mg.

6. Farmaceutické prípravky podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú liečivú látku v množstve od 85 do 500 mg.

7. Farmaceutické prípravky podľa nároku 6, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú liečivú látku v množstve
od 100 do 400 mg.

8. Farmaceutické prípravky podľa nároku 7, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú liečivú látku v množstve
od 100 do 200 mg.

9. Farmaceutické prípravky podľa nároku 8, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú liečivú látku v množstve
od 120 do 180 mg.

10. Farmaceutické prípravky podľa nároku 9, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú liečivú látku v množstve
150 mg.

11. Farmaceutické prípravky podľa nároku 1 až 10, v y -
z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú liečivú látku
v množstve až do 50 % hmotnosti.

12. Farmaceutické prípravky podľa nároku 11, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú liečivú látku v množstve
od 10 do 50 % hmotn.

13. Farmaceutické prípravky podľa nároku 1 až 12, v y -
z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú liečivú látku roz-
ptýlenú homogénne.

14. Farmaceutické prípravky podľa nároku 1 až 13, v y -
z n a č u j ú c e s a t ý m, že existujú ako pevná perorálne
prípravky.

15. Farmaceutické prípravky podľa nároku 14, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že sú vo forme práškov, granulátov,
peliet, tabliet, potáhaných tabliet, kapsúl a dražé.

16. Farmaceutické prípravky podľa nároku 15, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že sú vo forme tabliet, filmom po-
tiahnutých tabliet a dražé.

17. Farmaceutické prípravky podľa nároku 16, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že sú opatrené povlakom alebo filmom,
ktorý je rezistentný najmä voči žalúdočným šťavam.

18. Spôsob prípravy farmaceutických prípravkov, v y -
z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivé látky pentaery-
trityltetranitrát, pentaerytrityltrinitrát, pentaerytrityl-
dinitrát alebo pentaerytritylmononitrát,

a) sa zmiešajú v definovanom množstve s obvyklými gale-
nickými pomocnými látkami,

b) získané zmesi

i) sa plnia do kapsúl alebo vreciek,

ii) urobia sa kompaktní, potom sa melú a homogenizujú,

iii) granulujú sa, potom sa plnia do kapsúl alebo vreciek
a tiež lisujú do tabliet alebo jadier dražé tak, že

c) farmaceutické prípravky obsahujú od viac ako 80 mg až
do 600 mg liečivej látky, a ktoré

d) sa v prípade potreby potahujú filmom alebo obaľujú.

19. Spôsob podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že lisovanie na tablety alebo jadrá dražé sa vykonáva priamou tabletizáciou.

20. Spôsob podľa nároku 18 a 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že lisovanie na tablety alebo jadrá dražé sa vykonáva pri lisovacích tlakoch do 50 kN, najmä pri 10 až 30 kN.

21. Spôsob podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že granulovanie sa vykonáva vodným roztokom spojiva.

22. Použitie farmaceutických prípravkov podľa nárokov 1 až 17 na liečbu a ochranu systémov ľudských orgánov a cievnej sústavy.

23. Použitie farmaceutických prípravkov podľa nároku 22 na ochranu ciev a tkanív.

24. Použitie farmaceutických prípravkov podľa nároku 22 na liečbu srdcových, obehových alebo cerebrovaskulárnych ochorení.

25. Použitie podľa nároku 24, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že srdcovými ochoreniami alebo ochoreniami krvného obehu sú angína pectoris, ischemická choroba srdcová, postinfarkt myokardu alebo chronická srdcová nedostatočnosť.

26. Použitie podľa nároku 22 až 25 na aplikáciu raz denne.

27. Použitie podľa nároku 22 až 26 na dlhodobé liečenie.

28. Použitie podľa nárokov 22 až 27, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že sa realizuje kombinácia s inými liečivými látkami používanými na liečbu ochorení srdca a krvného obehu, najmä s takými z indikačnej skupiny ACE-inhibítorov, antiaterosklerotik, antihypertenzív, betablokátorov, hypocholesterolemik, diuretik, antagonistov kalcia, koronárnych dilatátorov, hypolipidemik, periférnych vazodilatátorov alebo antiagregancií trombocytov.

29. Použitie pentaerytrityltetranitrátu, pentaerytrityl-trinitrátu, pentaerytrityldinitrátu alebo pentaerytritylmononitrátu na liečbu systému ľudských orgánov a cievnej sústavy, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že sa aplikuje od viac ako 80 mg až do 600 mg liečivej látky a je možno sa obísť bez použitia galenických retardačných princípov.

30. Použitie podľa nároku 29 na ochranu ciev a tkanív.

31. Použitie podľa nároku 29 na liečbu srdcových, obehových a cerebrovaskulárnych ochorení.

32. Použitie podľa nároku 31, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že srdcovými ochoreniami alebo ochoreniami krvného obehu sú angína pectoris, ischemická choroba srdca, postinfarkt myokardu alebo chronická srdcová nedostatočnosť.

33. Použitie podľa nárokov 29 až 32, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že sa realizuje kombinácia s inými liečivými látkami používanými na liečbu ochorení srdca a krvného obehu, najmä s takými z indikačnej skupiny ACE-inhibítorov, antiaterosklerotik, antihypertenzív, betablokátorov, hypocholesterolemik, diuretik, antagonistov kalcia, koronárnych dilatátorov, hypolipidemik, periférnych vazodilatátorov alebo antiagregancií trombocytov.

34. Použitie podľa nárokov 29 až 33 na jednodennú aplikáciu raz denne.

35. Použitie podľa nárokov 29 až 34 na dlhodobú liečbu.

36. Metóda liečby ľudského tela pri použití farmaceutických prípravkov podľa nárokov 1 až 17.

~~01-911-00-Ma~~