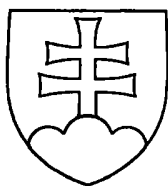


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

200-99

- (22) Dátum podania: 13.08.1997
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/689 951
(32) Dátum priority: 16.08.1996
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 14.08.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US97/13903, 13.08.1997

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

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

(71) Prihlasovateľ: Schering Corporation, Kenilworth, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Kreutner William, West Paterson, NJ, US;
Hey John A., Nutley, NJ, US;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie antagonistov H₁ a H₃ receptora s antihistamínovým účinkom na prípravu liečiva na zmiernenie symptómov rinitídy**

(57) Anotácia:

Je opísané použitie jedného alebo viacerých antagonistov H₁ receptora s antihistamínovým účinkom a jedného alebo viacerých antagonistov H₃ receptorov s hodnotou K_i nepresahujúcou 200 nmol na prípravu liečiva na zmiernenie symptómov rinitídy v mozgových membránach morčiat za súčasného udržiavania dostatočného množstva antagonistov H₁ a H₃ receptorov v obehovom systéme na zabezpečenie odkrvania nosnej sliznice. Antagonista H₁ a H₃ receptora je v jednorazovej dávkovej forme alebo v oddelenej dávkovej forme. Antagonista H₁ receptora obsahuje loratadín a antagonista H₃ receptora obsahuje deskarboetoxyloratadín, kde K_i antagonistu H₃ receptora nepresahuje 100 nmol.

Použitie antagonistov H₁ a H₃ receptora s antihistami novým účinkom na prípravu liečiva na zmiernenie symptómov rinitídy.

~~Liečba alergií horných dýchacích ciest kombináciou antagonistov histamínového receptora.~~

Oblasť techniky

Vynález sa týka prípravku na liečbu alergickej imunitnej reakcie dýchacích ciest u cicavcov a spôsobu liečby alergickej imunitnej reakcie dýchacích ciest.

Doterajší stav techniky

Je známe, že alergie postihujú veľkú časť populácie. Alergická reakcia u jednotlivca môže byť spôsobená mnohými faktormi prostredia, z ktorých niektoré sa vyskytujú v prírode trvale a niektoré sa vyznačujú sezónnym výskytom. Celosvetovo sa významne znižuje ekonomická produktivita vďaka alergickým reakciám, aj keď vždy nie sú tieto príčiny rozpoznávané.

— Typické klinické príznaky sezónnej rinitídy sú svrbenie v nose a podráždenie, kýchanie a vodnatá nosná sekrécia, často doprevádzaná prekrvením nosnej sliznice. Klinické príznaky chronickej alergickej rinitídy sú podobné s tým, že upchanie nosa je ďaleko výraznejšie. Ktorýkoľvek typ alergickej rinitídy sa môže tiež prejavovať inými klinickými príznakmi ako škrabanie v krku a/alebo očiach, slzením a opuchmi okolo očí. Tieto príznaky majú rôznu intenzitu od nepríjemných pocitov až po pocit vyčerpania. Ostatné typy rinitídy sa vyznačujú rovnakými typmi príznakov.

Mechanizmus rinitídy je predmetom štúdií na bunkovej úrovni. Okrem iných pochodov, je známy mechanizmus, na ktorom sa podieľa uvoľňovanie histamínu [2-(4-imidazoyl) etylamínu], ktorý sa syntetizuje a ukladá sa v sekréčných granulách žírnych buniek, ktoré sú lokalizované v celom

tele, ako napr. v koži, pľúcach, čreve a pozdĺž ciev. Histamín žírnych buniek je mediátorom skorej reakcie precitlivosti. Následkom jeho uvoľnenia zo žírnych buniek nosnej sliznice a primárne pôsobením prostredníctvom H_1 histamínových receptorov, histamín vyvolá slizničnú sekréciu a vazodilatáciu, zvyšuje priepustnosť cievnej steny, vyvoláva svrbenie a spôsobuje kýchanie stimuláciou senzorickej nervovej dráhy. Uvoľnený histamín môže spôsobiť príznaky zahrňujúce zníženie krvného tlaku, zvýšenie srdcovej frekvencie, sčervenanie a bolesti hlavy.

Histamínové H_2 receptory (ktoré charakteristicky zvyšujú sekréciu žalúdočnej kyseliny) sa môžu tiež uplatňovať pri alergických reakciách, ale ich účinky nie sú v súčasnej dobe významné.

Histamínové H_3 receptory sa nachádzajú na sympatických nervových zakončeníach, kde mení sympatický nervový prenos a utlmí rad koncových orgánových odpovedí pod reguláciou sympatického nervového systému. Konkrétne aktivácia H_3 receptorov histamínom znižuje vyplavovanie nonrepinefrínu čo zvyšuje rezistanciu a kapacitanciu ciev, čoho dôsledkom je ich rozšírenie.

Predpokladá sa, že primárne príznaky rinitídy sa týkajú aktivity H_1 receptorov. V skutočnosti sa prvé zmiernenia príznakov dosiahli na počiatku 40. rokov tohto storočia, úspešným používaním „antihistamínových“ H_1 antagonistov, ktoré zahrňujú dobre známy liek chlórpheniramin maleát. Neskoršie vyvinuté lieky vykazujú antagonistickú aktivitu s nižším výskytom nežiadúcich javov, pričom medzi najvýznamnejšie patria zníženie výskytu spavosti a anticholinergných účinkov. Toto je dôsledok vyššej selektivity voči H_1 receptorom u novších liekoch, rovnako ako aj zníženej schopnosti prestupovať mozgovomiechovou bariérou. Všeobecne žiadny z antagonistov H_1 receptorov nemá významný účinok na H_2 ani H_3 receptory.

Antagonisti H_1 receptorov majú preukázateľný účinok pri prevencii a úľave od kýchania, škrabania, nádchy a ďalších príznakov skorej alergickej imunitnej odpovede. Nepreukázal sa však účinok na zmiernenie úpchaného nosa, ktorý je charakteristickým prejavom neskorších štádií alergickej reakcie. Preto sa bežne súčasne podáva sympatikomimetický amín, ako je napr. fenylpropanolamín alebo pseudoefedrín, ktoré majú funkciu antagonistov α -adrenergných receptorov, pričom je v súčasnej dobe na trhu k dispozícii niekoľko výrobkov, ktoré obsahujú kombináciu antagonistov H_1 receptoru a sympatikomimetického amínu na odkrvenie slizníc. Avšak nie všetci, ktorí trpia alergiou môžu tieto lieky, ktoré obsahujú sympatikomimetické amíny, používať, vzhľadom na častý výskyt nežiadúcich účinkov na centrálny nervový a srdcovocievny systém, medzi ktoré patria zvýšená podráždenosť, nespavosť, zvýšenie srdcovej frekvencie, angína pectoris a zvýšenie krvného tlaku.

U.S. patenty 5,217,986 a 5,352,707 od Pomponi a kol. prisudzujú možnosti liečby rinitídy a prekrvenia slizníc dýchacích ciest určitým látkam, ktoré majú zjavne schopnosť viazať sa na H_3 receptor, ale nemajú antagonistický účinok na H_1 receptor. Avšak neboli uskutočnené klinické štúdie, ktoré by toto tvrdenie podporili.

Všeobecne by bolo žiadúce mať k dispozícii liečbu alergickej rinitídy, ktorá by poskytla zmiernenie všetkých bežných príznakov, ako je prekrvenie nosnej sliznice, ale nemala by nežiadúce účinky na nervový alebo srdcovocievny systém.

Podstata vynálezu

Skladba liečby príznakov alergickej rinitídy obsahuje kombináciu aspoň jedného antagonistu H_1 receptora a aspoň jedného antagonistu H_3 receptora. Súčasťou vynálezu je spôsob liečby príznakov alergickej rinitídy, ktorý ktorý je

založený na udržaní hladiny antihistamínového množstva aspoň jedného antagonistu H_1 receptora v obehu spoločne s aspoň jedným antagonistom H_3 receptora na dosiahnutie odkrvenia nosnej sliznice.

Podrobný popis vynálezu

Pre účely tohto súčasného vynálezu, sa za „antihistamínový“ účinok považuje zmiernenie klinických príznakov, ktorými trpí jednotliviec s rinitídou, napr. použitím antagonistov H_1 receptorov, teda zmiernenie kýchania, svrbenia očí a nosa, nádchy a slzenia. Tento antihistamínový účinok nezahrňuje významné zmiernenie príznakov prekrvanej nosnej sliznice.

Známe sú početné chemické látky, ktoré vykazujú antagonistickú aktivitu na H_1 receptore. Mnoho použitých zlúčenín patrí medzi etanolamíny, alkylamíny, fenotiazíny alebo piperidíny. Typický antagonista H_1 receptora obsahuje, bez obmedzenia: astemizol, azatadín, akrivastín, brómfeniramín, chlórpheniramín, clemastín, cyklizín, karebastín, cyproheptadín, karbinoxamín, deskarboetoxyloratadín (známy tiež ako SCH-34117), doxylamín, dimetinden, ketotifén, loratadín, levokabastín, mizolastín, mequitazín, mianserin, noberastín, meclizín, norastemizol, pikumast, pyrilamín, prometazín, terfenadín, tripelenamín a triprolidín. Iné látky sú ľahko použiteľné na určenie aktivity na H_1 receptoroch bežnými spôsobmi, vrátane histamínom vyvolané špecifické blokády kontraktilnej odpovede na izolovanom tenkom čreve u morčata.

Antagonisti H_3 receptora, ktorý sú známy v súčasnosti, nemožno jednoducho chemicky klasifikovať, ale zahrňujú bez obmedzenia: tioperamid, impromidín, burimamid, klobenpropit, impentamín, mifetidín, S-sopromidín, R-sopromidín, SKF-91486, GR-175737, GT-2016, UCL-1199 a clozapín. Iné látky sú ľahko použiteľné na určenie aktivity

na H_3 receptoroch bežnými spôsobmi, ktoré zahrňujú test na mozgovej blane morčata a test nervovej kontraktility na tenkom čreve u morčata. Obidva testy sú opísané v U.S. patente 5,352,707. Iný použiteľný test využíva mozgovú blanu potkana a opísal ho West a kol., „Určenie dvoch podskupín histamínových H_3 receptorov“, *Molecular Pharmacology*, zv. 38, strany 610 až 613 (1990).

Zvlášť užitočný orientačný test meria väzobné miesta na mozgových blanách u morčata. Tento test podrobne opisuje Korte a kol., v „Charakteristika a tkanivové rozloženie histamínových H_3 receptorov u morčata pomocou N^a -metylhistamínu“ v *Biochemical Research Communications*, zv. 168, strany 979 až 986 (1990), kde stanovuje množstvo viazané rádionuklidom označeného N^a -metylhistamínu z tkanív nahradeného určitými látkami. Výsledky sa vyjadrujú ako „ K_i “ hodnoty, v nanomóloch (nmol), ktorých hodnota sa stanovuje ako disociačná konštanta pre antagonistu H_3 receptora na H_3 receptorovom systéme alebo ako index afinity antagonistu k receptoru. Súčasní vynálezcovia dokazujú, že aktivita odkrvenia sliznice v ich vynáleze pre danú koncentráciu H_3 antagonistu môže byť predpovedaná ako K_i hodnota získaná testom na zníženie antagonistu. Všeobecne hodnoty K_i menšie než 200 nmol sa považujú za nevyhnutné pre látku použitú vo vynáleze ako H_3 antagonistu. Ešte výhodnejšie je použitie látky s hodnotami K_i menšími než 100 nmol.

Ktorýkoľvek z už spomenutých liekov sa používa vo forme farmaceuticky vhodnej soli, esteru alebo inej formy, ktorá vhodne upravuje rozpustnosť a ďalšie vlastnosti lieku najvhodnejšie pre danú liekovú formu.

Aj keď sa neprikláňame k žiadnej vybranej teórii pôsobenia, predpokladáme, že sympatická inervácia ciev dýchacích ciest vedie k ich zúženiu, ktoré pôsobí proti odporu dýchacích ciest a prekrveniu sliznice. Počas procesu aktivácie

žírných buniek a uvoľnenia histamínu u alergických ochorení uvoľnený histamín pôsobí na H_3 receptory umiestnených na nervových zakončeníach tak, že bráni sympatickému nervovému prenosu a blokuje účinok norepinefrínu na zníženie prekrvenia sliznice, tak ako aktiváciou H_2 receptorov, ktoré spôsobujú ďalšie príznaky alergických ochorení.

Antihistaminiká, ktoré blokujú H_1 receptory neantagonizujú H_3 receptorovú inhibíciu uvoľnením norepinefrínu, a preto všeobecne nevykazujú aktivitu voči účinku histamínu v znížení prúdenia vzduchu a prekrvenia sliznice.

Kombinovaný účinok odkrvenia sliznice tohto súčasného vynálezu spočíva na aktivite anti- H_3 , ktorá zvyšuje uvoľnenie norepinefrínu, prirodzené endogénne látky na odkrvenie sliznice v mieste prekrvenia nosnej sliznice, ale nikde inde v tele. Rovnako tak neboli pozorované žiadne účinky na srdcovocievny systém. Antialergický účinok liečby pôsobí primárne ako anti- H_1 aktivita.

Množstvo podaných antagonistov H_1 receptora a antagonistov H_3 receptora na dosiahnutie antihistamínového účinku a účinku odkrvenia sliznice sa líšia a sú závislé na aktivitách konkrétnych látok. Všeobecne sa podávané látky pohybujú medzi 1 až 1000 miligramami. Látky sa kombinujú v jednotlivej dávke, alebo sa podávajú v oddelených dávkach, vo forme pevnej (ako tablety, kapsule, vrecká a pod.), tekuté (roztoky a suspenzie), alebo vo forme inhalačných aerosolov pre jednotlivé alebo obidve látky. Pokým pevné látky sa bežne podávajú ústami, tekuté sa podávajú buď ústami alebo v injekčnej forme. Používajú sa aj iné liekové formy ako napríklad čapíky.

Vhodné množstvo antagonistov H_1 receptora a antagonistov H_3 receptora v jednotlivej dávke a vhodné dávkovanie lieku musí byť určené pre každú kombináciu vhodným klinickým pokusom. V ideálnom prípade každý liek bude mať podobný čas trvania účinku po použití, ktorý je

daný polčasom vylučovania a zmiernením klinických príznakov. V prípade, že čas trvania účinku bude významne odlišný pre danú kombináciu, bude potrebné použiť náhradné postupy, ako je spomalenie kinetiky uvoľňovania látky z preparátu s účelom predĺženia jeho účinku. Tieto metódy sú vo farmakológii dobre známe. Najlacnejší spôsob dávkovania zahrňuje oddelené podávanie antagonistov H_1 receptorov a v H_3 receptorov, avšak je potrebné dodržať včasnú podávanie a silu na udržanie terapeutických hladín lieku u obidvoch látok.

Vynález bude ďalej opísaný na nasledujúcich vybraných príkladoch, ktoré však v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu. V príkladoch sú percentá látok vyjadrené hmotnostnými percentami, pokiaľ nie je uvedené inak.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Použitie je objektívne meranie odporu vzduchu v dýchacích cestách nosa na demonštráciu vyvolania a zmiernenia prekrvenia nosnej sliznice.

Dospelé mačky sú narkotizované injekciou pentobarbitalátu sodného do brušnej dutiny. Vykoná sa kanylácia pravej stehennej tepny a žily na meranie krvného tlaku tlakomerom a na podanie lieku. Zvieratá sú paralyzované vnútrožilovým podaním gallamínu a následne ventilované izbovým vzduchom použitím zvieracieho ventilátora. Po oddelení krčnej časti pažeráka sa zavedie zobákovito manžetová priedušnicová rúrka do zadnej časti nosohltanu a vzduchotesne sa nafúkne, čím umožní priebežné meranie zmien tlaku v nosných dutinách. Právý nosný prieduch sa upcháva zubárskym tampónom a zvlhčený vzduch sa podáva ľavou nosnou dierkou v množstve 1,7 litra za minútu. Rôznymi druhmi tlakomerov sa zisťuje a elektronicky

zaznamenáva tlak v nosných dýchacích cestách a tlak zavádzaného vzduchu.

Odpor v dýchacích cestách nosa sa určí pomerom tlaku v nosných dutinách (vyjadrený v centimetroch vody) k prietoku vzduchu (vyjadrený v litroch za minútu). Referenčná hodnota odporu v dýchacích cestách získaná meraním u 18 jednotlivých zvieratách je 2,6.

Známa látka, ktorá uvoľňuje histamín „Látka 48/80“ (kondenzačný produkt N-metyl-p-metoxifenetylamínu s formaldehydom, dodaný firmou Sigma Chemical Company, St. Luis, Missouri, USA), ako 1,0% roztok v 0,9% vodnom soľnom roztoku, sa rozpráša do vzdušného prúdu na 2 minúty, aby prišlo k zvýšeniu odporu v nosných dýchacích cestách. Tento účinok sa použije na štúdium účinku zníženia prekrvenia sliznice pre rôzne testované látky, ktoré sa podávajú zvieratám vnútrožilovo 10 minút pred podaním „Látky 48/80“. Tieto látky obsahujú 0,9% vodný roztok soli (normálne soľné „vehikulum“), fenylpropanolamín hydrochlorid v dávke 1,0 mg/kg voľného lieku, tioperamid maleát v dávke 10 mg/kg voľného lieku a chlórpheniramin maleát v dávke 0,8 mg/kg voľného lieku. Všetky zložky lieku sú rozpustené v 0,9% vodnom roztoku soli.

Získané výsledky sú uvedené nižšie:

<u>Liečba</u>	<u>Odpor dýchacích ciest nosa</u>
Vehikulum	9,1
Tioperamid	6,7
Chlórpheniramin	6,0
Fenylpropanolamín	2,9

Pozorujeme, že sympatikomimetické amíny sú významné na prevenciu prekrvenia sliznice, ale H_1 a H_3 antagonisti, podávané jednotlivo, sú rozhodne horší pri prevencii prekrvenia nosnej sliznice. Len fenylpropanolamín poskytuje štatisticky významný výsledok na rozdiel od vehikula.

Príklad 2

Predchádzajúci pokus sa zopakoval, ale vnútrožilovo podané lieky obsahovali rôzne množstvo tioperamidu (podávaného vo forme maleátu), v roztoku s konštantným množstvom 0,8 mg/kg chlórpheniraminu („CPA“, podávaného vo forme maleátu).

Získané výsledky sú uvedené nižšie:

<u>Liečba</u>	<u>Odpor dýchacích ciest nosa</u>
Vehikulum	9,1
Tioperamid 1,0 mg/kg + CPA	6,1
Tioperamid 3,0 mg/kg + CPA	4,3
Tioperamid 10 mg/kg + CPA	2,2

Významná je odpoveď pri prevencii prekrvanej sliznice na zvyšované dávky tioperamidu v prítomnosti chlórpheniraminu, aj keď kombinácia 1 mg/kg tioperamidu a 0,8 mg/kg chlórpheniraminu nie je štatisticky významná pri porovnaní s vehikulom. Výsledky maximálnej odpovede v tomto príklade pri porovnaní s výsledkami v príklade 1 pre podanie 1,0 mg fenylpropanolaminu ukazujú, že kombinácia 0,8 chlórpheniraminu a 10 mg tioperamidu je prinajmenšom rovnako účinná pri prevencii prekrvenia nosnej sliznice.

Príklad 3

Predchádzajúci pokus z príkladu 1 sa zopakoval, ale vnútrožilovo podané lieky obsahovali rôzne množstvo klobenpropitu samostatne alebo v roztoku s konštantným množstvom 0,8 mg/kg chlórpheniraminu („CPA“, podávaného vo forme maleátu).

Získané výsledky sú uvedené nižšie:

<u>Liečba</u>	<u>Odpor dýchacích ciest nosa</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 významnú prevenciu prekrvanej nosnej sliznice, ale kombinácia klobenpropitu s chlórpheniraminom je účinná pri prevencii prekrvenia nosnej sliznice. Výsledky s 0,3 a 1,0 mg/kg klobenpropitu, podaného spoločne s 0,8 mg/kg chlórpheniraminu sú štatisticky významné pri porovnaní s vehikulom.

Príklad 4

Merané sú hodnoty krvného tlaku z pokusov v predošlých príkladoch, na stanovenie účinku liečby prevencie prekrvenia sliznice. Tieto hodnoty sú opísané nižšie a poukazujú na zmeny od referenčnej hodnoty pre rôzne lieky (CPA znamrná chlórpheniramin, podávaný vo forme maleátu):

<u>Liečba</u>	<u>mm Hg</u>
Vehikulum	- 16
Tioperamid 10 mg/kg + CPA 0,8 mg/kg	- 10
Fenylpropanolamín 1 mg/kg	+ 31

Hodnoty poukazujú na to, že liečba kombináciou tioperamidom a chlórpheniraminom má málo nežiadúcich účinkov na krvný tlak, pokým liečba fenylpropanolamínom (ktorá vykazuje približne porovnateľný účinok pri prevencii prekrvanej nosnej sliznice) významne zvyšuje krvný tlak. Len výsledky s fenylpropanolamínom vykazujú štatisticky významný rozdiel od vehikula.

Príklad 5

Afinita rôznych antagonistov H_3 receptorov k väzobným miestam sa stanovuje testom na mozgových blanách morčata, postupom podľa Korte a kol., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, zv. 168, strany 979-986 (1990).

Získané výsledky sú uvedené nižšie:

<u>Látka</u>	<u>K_i, nmol</u>
Verongamín	280
Tioperamid	12
Klobenpropit	0,1

Tieto výsledky predznamnávajú, že verongamín, ktorý má hodnotu K_i vyššiu než 200 nmol, nebude použiteľný v praxi pre tento vynález.

Na overenie tvrdenia v U.S. patente 5,217,986, že verongamín samotný vykazuje aktivitu na zníženie prekrvenia sliznice, bol uskutočnený podobný pokus ako v príklade 1, ale s odlišným vehikulom. Nasledujú získané výsledky:

<u>Liečba</u>	<u>Odpor dýchacích ciest nosa</u>
Vehikulum	7,8
Verongamín 10 mg/kg	7,3

V rozpore s predpoveďou patentu, výsledky pre verongamín sa štatisticky nelíšia od vehikula.

Príklad 6

Vykonaný je pokus z predchádzajúceho príkladu 3, použitím loratadínu ako antihistamínovej zložky v dávke 3 mg/kg, podanom v roztoku („vehikulum“), ktorý sa skladá z 30 % dimetylsulfoxidu, 40 % etanolu a 30 % normálneho

fyziologického roztoku, použitím tioperamidu ako antagonistu H_3 receptora v dávke 10 mg/kg.

Získané výsledky sú uvedené nižšie:

<u>Liečba</u>	<u>Odpor dýchacích ciest nosa</u>
Vehikulum	12,6
Loratadín	10,2
Loratadín + tioperamid	2,1

Len výsledky kombinácie loratadínu s tioperamidom vykazujú štatisticky významnú odchýlku od vehikula.

Príklad 7

Opakuje sa pokus z predchádzajúceho príkladu, použitím 1 mg/kg deskarboetoxyloratadínu ako antagonistu H_1 receptora. Dosiahli sa rovnaké výsledky.

Príklad 8

Tabletky, ktoré obsahujú kombináciu antagonistu H_1 receptora a antagonistu H_3 receptora sa pripravujú kombináciou nasledovných prísad (na prípravu 1 tabletky):

antagonista H_1 receptora	účinná dávka
antagonista H_3 receptora	účinná dávka
laktóza	100 mg
kukuričný škrob, 10 % kaša	5 mg
kukuričný škrob, sušený	25 mg
magnézium stearát	1,25 mg

Prvá, druhá, tretia prísada a diel piatej prísady sa dôkladne miešajú pomocou vhodného mixéra počas aspoň 10 až 15 minút. Zmes sa granuluje štvrtou prísadou a pokiaľ je to potrebné, pretlačí sa cez sitko s otvormi veľkosti 0,6 mm. Po vysušení sa granule rovnomerne premiešajú v mixéri so

šiestou prísadou a so zvyškom piatej prísady a vylisujú sa do tabliet požadovaného tvaru v lise na tabletky, použitím vhodnej formy. Podľa požiadaviek sa tabletky potahujú napr. cukrom a/alebo voskom.

Príklad 9

Kapsule ktoré obsahujú kombináciu antagonistu H_1 receptora a antagonistu H_3 receptora sa pripravujú kombináciou nasledovných prísad (na prípravu 1 kapsule):

antagonista H_1 receptora	účinná dávka
antagonista H_3 receptora	účinná dávka
laktóza	125 mg
kukurličný škrob, sušený	25 mg
magnézium stearát	2,5 mg

Prvé štyri prísady sa dôkladne miešajú pomocou vhodného mixéra počas aspoň 10 až 15 minút, potom sa pridá piata prísada a pokračuje sa v premiešavaní počas ďalších 5 minút. Vopred určené množstvo zmesi sa plní do želatínových kapsulí príslušnej veľkosti.

Príklad 10

Roztok na injekčné použitie sa pripravuje rozpustením účinných dávok antagonistu H_1 receptora a antagonistu H_3 receptora vo forme sterilného prášku v sterilnej vode na injekčné použitie, podľa U.S. liekopisu. Pokiaľ je to potrebné, používajú sa vhodné pH pufre a konzervačné prísady.

Príklad 11

Tekutina na podávanie ústami sa pripravuje rozpustením a/alebo suspendovaním účinného množstva antagonistu H_1 receptora a antagonistu H_3 receptora v roztoku pripravenom z vody, ktorá obsahuje požadované množstvo nasledovných, bezpečne požívateľných prísad: sladidlá, príchute, farbivá, rastlinný olej a suspenzačné činidlo a/alebo zahusťovadlo.

Je potrebné pripomenúť, že na ktorékoľvek tvrdenie v predchádzajúcich príkladoch 8 až 11, rovnako ako na antagonistu H_1 receptora a antagonistu H_3 receptora sa nesmie zabudnúť, pokiaľ sa aktívne zložky podávajú oddelene. Podávať lieky nie je potrebné v rovnakých liekových formách.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie jedného alebo viacerých antagonistov H_1 receptora s antihistamínovým účinkom a jedného alebo viacerých antagonistov H_3 receptorov s hodnotou K_i nepresahujúcou 200 nmol na prípravu liečiva na zmiernenie symptómov rinitídy v mozgových membránach morčiat za súčasného udržiavania dostatočného množstva antagonistov H_1 a H_3 receptorov v obehovom systéme na zabezpečenie odkrvenia nosnej sliznice.
2. Použitie podľa nároku 1, kde antagonista H_1 a H_3 receptora je v jednorázovej dávkovej forme.
3. Použitie podľa nároku 1, kde antagonista H_1 a H_3 receptora je v oddelenej dávkovej forme.
4. Použitie podľa nároku 1, kde antagonista H_1 receptora je vybraný zo skupiny obsahujúcej astemizol, azatadín, azelastín, akrivastín, brómfeniramin, chlórfeniramin, klemastín, cyklizín, karebastín, cyproheptadín, karbinoxamín, deskarboetoxyloratadín, doxylamín, difenhydramín, cetirizín, dimenhydrinát, dimetindén, ebastín, epinastín, efletirizín, fexofenadín, hydroxyzín, ketotifén, loratadín, levokabastín, mizolastín, mequitazín, mianserin, noberastín, meclizín, norastemizol, pikumast, pyrilemín, prometazín, terfenadín, tripelenamín, temelastín, trimeprazín, triprolidín a zmes dvoch alebo viacerých z uvedených.
5. Použitie podľa nároku 1, kde antagonista H_3 receptora je vybraný zo skupiny obsahujúcej tioperamid, impromidín, burimamid, klobenpropit, impentamín, mifetidín, S-sopromidín, R-sopromidín, SKF-91486, GR-175737, GT-2016, UCL-1199, klozapín a zmes dvoch alebo viacerých z uvedených.

6. Použitie podľa nároku 1, kde antagonista H_1 receptora obsahuje loratadín.
7. Použitie podľa nároku 1, kde antagonista H_3 receptora obsahuje deskarboetoxyloratadín.
8. Použitie podľa nároku 1, kde K_i antagonistu H_3 receptora nepresahuje 100 nmol.